|  |
| --- |
| Detta dokument är den godkända produktinformationen för Adempas De ändringar som har gjorts sedan tidigare procedur och som rör produktinformationen (EMEA/H/C/002737/X/0041) har markerats.Mer information finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/Adempas> |

**BILAGA I**

PRODUKTRESUMÉ

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Adempas 0,5 mg filmdragerade tabletter

Adempas 1 mg filmdragerade tabletter

Adempas 1,5 mg filmdragerade tabletter

Adempas 2 mg filmdragerade tabletter

Adempas 2,5 mg filmdragerade tabletter

**2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Adempas 0,5 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,5 mg riociguat *(riociguatum).*

Adempas 1 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 1 mg riociguat *(riociguatum).*

Adempas 1,5 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 1,5 mg riociguat *(riociguatum).*

Adempas 2 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 2 mg riociguat *(riociguatum).*

Adempas 2,5 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg riociguat *(riociguatum).*

Hjälpämne med känd effekt

*Adempas 0,5 mg filmdragerade tabletter*

Varje 0,5 mg filmdragerad tablett innehåller 37,8 mg laktos (som monohydrat)

*Adempas 1 mg filmdragerade tabletter*

Varje 1 mg filmdragerad tablett innehåller 37,2 mg laktos (som monohydrat)

*Adempas 1,5 mg filmdragerade tabletter*

Varje 1,5 mg filmdragerad tablett innehåller 36,8 mg laktos (som monohydrat)

*Adempas 2 mg filmdragerade tabletter*

Varje 2 mg filmdragerad tablett innehåller 36,3 mg laktos (som monohydrat)

*Adempas 2,5 mg filmdragerade tabletter*

Varje 2,5 mg filmdragerad tablett innehåller 35,8 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

**3. LÄKEMEDELSFORM**

Filmdragerad tablett (tablett)

* *0,5 mg tablett:* vita, runda, bikonvexa tabletter på 6 mm, märkta med Bayers-korset på ena sidan och 0,5 och ett ”R” på den andra sidan.
* *1 mg tablett:* ljusgula, runda, bikonvexa tabletter på 6 mm, märkta med Bayers-korset på ena sidan och 1 och ett ”R” på den andra sidan.
* *1,5 mg tablett:* gulorange, runda, bikonvexa tabletter på 6 mm, märkta med Bayers-korset på ena sidan och 1,5 och ett ”R” på den andra sidan.
* *2 mg tablett:* ljusorange, runda, bikonvexa tabletter på 6 mm, märkta med Bayers-korset på ena sidan och 2 och ett ”R” på den andra sidan.
* *2,5 mg tablett:* rödorange, runda, bikonvexa tabletter på 6 mm, märkta med Bayers-korset på ena sidan och 2,5 och ett ”R” på den andra sidan.

**4. KLINISKA UPPGIFTER**

**4.1 Terapeutiska indikationer**

Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH)

Adempas är avsett för behandling av vuxna med WHO funktionsklass II till III med

* inoperabel CTEPH,
* kvarstående eller återkommande CTEPH efter kirurgisk behandling,

för att förbättra fysisk arbetsförmåga (se avsnitt 5.1).

Pulmonell arteriell hypertension (PAH)

*Vuxna*

Adempas, som monoterapi eller i kombination med endotelinreceptorantagonister, är avsett för behandling av vuxna patienter med pulmonell arteriell hypertension (PAH) med WHO funktionsklass (FC) II till III, för att förbättra fysisk arbetsförmåga (se avsnitt 5.1).

*Pediatrisk population*

Adempas är i kombination med endotelinreceptorantagonister avsett för behandling av PAH hos pediatriska patienter i åldern 6 till under 18 år med WHO-funktionsklass (FC) II till III (se avsnitt 5.1).

**4.2 Dosering och administreringssätt**

Behandling ska endast initieras och följas upp av läkare med erfarenhet av behandling av CTEPH eller PAH.

Dosering

*Startdos*

Rekommenderad startdos är 1 mg 3 gånger dagligen i 2 veckor. Tabletterna ska tas 3 gånger dagligen med cirka 6 till 8 timmars mellanrum (se avsnitt 5.2).

*Titrering*

*Vuxna patienter*

Dosen ska ökas i 2‑veckorsintervall med 0,5 mg 3 gånger dagligen till maximalt 2,5 mg 3 gånger dagligen om det systoliska blodtrycket är ≥ 95 mmHg och patienten inte uppvisar tecken eller symtom på hypotension.Hos vissa patienter kan ett adekvat svar avseende gångsträcka på 6 minuter (6MWD) uppnås med dosen 1,5 mg 3 gånger om dagen (se avsnitt 5.1). Om det systoliska blodtrycket sjunker under 95 mmHg ska dosen bibehållas förutsatt att patienten inte visar några tecken eller symtom på hypotension. Om det systoliska blodtrycket någon gång under titreringsfasen sjunker under 95 mmHg och patienten visar tecken eller symtom på hypotension, ska den aktuella dosen sänkas med 0,5 mg 3 gånger dagligen.

*Pediatriska PAH-patienter i åldern 6 till < 18 år som väger ≥ 50 kg*

Adempas är tillgängligt för pediatrisk användning som en tablett för dem som väger ≥ 50 kg.

Titrering av dosen riociguat ska utföras baserat på patientens systoliska blodtryck och allmänna tolerabilitet enligt behandlande läkares/vårdgivares bedömning. Om patienten inte uppvisar några tecken eller symtom på hypotension och det systoliska blodtrycket är ≥ 90 mmHg för åldersgruppen 6 till < 12 år eller ≥ 95 mmHg för åldersgruppen 12 till < 18 år ska dosen ökas med 2‑veckorsintervall med 0,5 mg 3 gånger dagligen till en högsta dos på 2,5 mg 3 gånger dagligen.

Om det systoliska blodtrycket sjunker under dessa specificerade nivåer ska dosen bibehållas så länge patienten inte visar några tecken eller symtom på hypotension. Om det systoliska blodtrycket någon gång under upptitreringsfasen sjunker under dessa specificerade nivåer och patienten visar några tecken eller symtom på hypotension, ska den aktuella dosen sänkas med 0,5 mg 3 gånger dagligen.

*Underhållsdos*

Den individuellt fastställda dosen ska bibehållas om inte tecken och symtom på hypotension uppträder.

Den maximala totala dagliga dosen är 7,5 mg (dvs. 2,5 mg 3 gånger dagligen) för vuxna och pediatriska patienter som väger minst 50 kg.

Om en dos glöms bort, ska behandlingen fortsätta med nästa dos enligt plan.

Närhelst dosen inte tolereras ska dossänkning övervägas.

*Pediatriska PAH‑patienter som väger mindre än 50 kg*

Adempas finns tillgängligt som granulat till oral suspension för behandling av pediatriska PAH‑patienter som är minst 6 år gamla och väger mindre än 50 kg – se produktresumén för Adempas granulat till oral suspension för ytterligare anvisningar. Patienter kan byta mellan tabletter och oral suspension under behandlingen vid förändringar i kroppsvikt.

*Behandlingsavbrott*

Om behandlingen behöver avbrytas under 3 dagar eller mer, ska behandlingen återinsättas med 1 mg 3 gånger dagligen i 2 veckor, och därefter ska ovan beskrivna dostitreringsregim följas.

*Byte mellan fosfordiesteras-5 (PDE5)-hämmare och riociguat*

Sildenafil ska avslutas hos vuxna och barn minst 24 timmar innan administrering av riociguat.

Tadalafil ska avslutas hos vuxna minst 48 timmar innan och hos barn minst 72 timmar innan administrering av riociguat.

Riociguat ska avslutas hos vuxna och barn minst 24 timmar innan administrering av PDE5-hämmare.

Vid byte av behandling rekommenderas att patienten övervakas för tecken och symtom på hypotension (se avsnitt 4.3, 4.5 och 5.1).

Särskilda populationer

Individuell dostitrering vid behandlingsstart medger dosjustering efter patientens behov.

*Äldre*

Hos äldre patienter (65 år och äldre) är risken för hypotension högre och därför ska särskild försiktighet iakttas under individuell dostitrering (se avsnitt 5.2).

*Nedsatt leverfunktion*

Patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child‑Pugh C) har inte studerats och därför är användning av riociguat kontraindicerad hos dessa patienter (se avsnitt 4.3). Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child‑Pugh B) uppvisade större exponering för detta läkemedel (se avsnitt 5.2). Särskild försiktighet ska iakttas under individuell dostitrering.

Inga kliniska data finns tillgängliga för barn och ungdomar under 18 år med nedsatt leverfunktion.

*Nedsatt njurfunktion*

Data för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) är begränsade och det finns inga data för patienter på dialys. Riociguat rekommenderas därför inte för användning till dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80–30 ml/min) uppvisade större exponering för detta läkemedel (se avsnitt 5.2). Risken för hypotension är högre hos patienter med nedsatt njurfunktion och därför ska särskild försiktighet iakttas under individuell dostitrering.

Inga kliniska data finns tillgängliga för barn och ungdomar under 18 år med nedsatt njurfunktion.

*Patienter med stabil dos av starka hämmare av flera CYP/P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistent protein (BCRP)-medierade vägar*

Samtidig administrering av riociguat med starka hämmare av CYP- och P-gp/BCRP-medierade vägar, som azolantimykotika (t.ex. ketokonazol, itrakonazol) eller hiv-proteashämmare (t.ex. ritonavir) ökar exponeringen av riociguat (se avsnitt 4.5). När behandling med riociguat initieras hos patienter med stabil dos av starka hämmare av flera CYP och P-gp/BCRP-medierade vägar, bör en startdos om 0,5 mg 3 gånger dagligen övervägas för att minska risken för hypotension. Patienten ska kontrolleras gällande tecken och symtom på hypotension när behandling initieras samt under behandlingen. Överväg att reducera dosen till patienter som står på riociguat i doser om 1,0 mg eller högre om patienten visar tecken eller symtom på hypotension (se avsnitt 4.5).

Inga kliniska data finns tillgängliga för barn och ungdomar under 18 år som får samtidig systemisk behandling med starka hämmare av CYP, P‑gp eller BCRP.

*Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för riociguat har inte fastställts hos följande pediatriska populationer:

* Barn i åldern < 6 år (se avsnitt 4.1), på grund av säkerhetsfrågor. Preklinisk data visar på en ogynnsam effekt på växande skelett (se avsnitt 5.3)
* Barn med PAH i åldern 6 till < 12 år med systoliskt blodtryck < 90 mmHg vid behandlingsstart (se avsnitt 4.3)
* Barn och ungdomar med PAH i åldern 12 till < 18 år med systoliskt blodtryck < 95 mmHg vid behandlingsstart (se avsnitt 4.3)
* Barn och ungdomar med CTEPH i åldern < 18 år (se avsnitt 4.1).

Inga data från kliniska studier finns tillgängliga. Därför rekommenderas inte riociguat för dessa populationer.

*Rökare*

Rökare ska uppmanas att sluta röka på grund av risk för sämre behandlingssvar. Plasmakoncentrationen av riociguat är lägre hos rökare än hos icke-rökare. Dosen kan behöva ökas till den maximala dagliga dosen 2,5 mg 3 gånger dagligen hos patienter som röker eller börjar röka under behandlingen (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Hos patienter som slutar röka kan dosen behöva sänkas.

Administreringssätt

För oral användning.

*Föda*

Riociguat kan vanligtvis tas med eller utan föda. Som försiktighetsåtgärd, för patienter med benägenhet för hypotension, rekommenderas inte omväxlande intag av riociguat med och utan föda på grund av ökade maximala plasmakoncentrationsnivåer av riociguat vid fastande tillstånd jämfört med vid samtidigt födointag (se avsnitt 5.2).

*Krossade tabletter*

För patienter som inte kan svälja hela tabletter kan Adempas tabletter krossas och blandas med vatten eller mjuk mat omedelbart före användning och administreras oralt (se avsnitt 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

* Samtidig administrering med PDE5‑hämmare (såsom sildenafil, tadalafil, vardenafil) (se avsnitt 4.2 och 4.5).
* Gravt nedsatt leverfunktion (Child‑Pugh C).
* Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
* Graviditet (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.6).
* Samtidig administrering med alla former av nitrater och kväveoxidgivare (såsom amylnitrit) inklusive partydroger, så kallade ”poppers” (se avsnitt 4.5).
* Samtidig användning med andra stimulerare av lösligt guanylatcyklas.
* Insättning av behandling för
- barn i åldern 6 till < 12 år med systoliskt blodtryck < 90 mmHg
- patienter ≥ 12 till < 18 år med systoliskt blodtryck < 95 mmHg.
* Patienter med pulmonell hypertension associerad med idiopatiska interstitiella pneumonier (PH-IIP) (se avsnitt 5.1).

**4.4 Varningar och försiktighet**

Inom pulmonell arteriell hypertension, har studier med riociguat huvudsakligen utförts på former relaterade till idiopatisk eller hereditär PAH och PAH associerad med bindvävssjukdom. Riociguat rekommenderas inte vid andra former av PAH som inte har studerats (se avsnitt 5.1).

Vid kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension är pulmonell endartärektomi förstahandsbehandling, då det är ett potentiellt kurativt alternativ. Enligt sedvanlig medicinsk praxis ska möjlighet för operation bedömas av expert före behandling med riociguat.

Pulmonell veno-ocklusiv sjukdom

Pulmonella vasodilatatorer kan signifikant försämra kardiovaskulär status hos patienter med pulmonell veno-ocklusiv sjukdom. Administrering av riociguat rekommenderas därför inte till sådana patienter. Om tecken på lungödem uppträder, ska möjligheten av associerad PVOD övervägas och behandlingen med riociguat sättas ut.

Blödning i luftvägarna

Sannolikheten för blödning i luftvägarna är större hos patienter med pulmonell hypertension, särskilt hos patienter som får antikoagulantiabehandling. Noggrann kontroll av patienter som tar antikoagulantia enligt sedvanlig medicinsk praxis rekommenderas.

Risken för allvarlig och dödlig blödning i luftvägarna kan öka ytterligare under behandling med riociguat, särskilt hos patienter med riskfaktorer, såsom nyligen genomgångna episoder av allvarlig hemoptys, inklusive de som behandlats med bronkial arteriell embolisering. Riociguat ska undvikas hos patienter med allvarlig hemoptys i anamnesen eller som tidigare har genomgått bronkial arteriell embolisering. Vid blödning i luftvägarna ska förskrivaren regelbundet bedöma nytta/risk med fortsatt behandling.

Allvarlig blödning inträffade hos 2,4 % (12/490) av patienterna som tog riociguat jämfört med 0/214 patienter på placebo. Allvarlig hemoptys förekom hos 1 % (5/490) av patienterna som tog riociguat jämfört med 0/214 patienter som tog placebo, inklusive ett fall med dödlig utgång. Allvarliga fall med blödningar inkluderade även 2 patienter med vaginal blödning, 2 med blödning vid kateterinfart, och 1 vardera med subduralt hematom, hematemes och intraabdominell blödning.

Hypotension

Riociguat har kärlvidgande egenskaper som kan leda till blodtrycksfall. Innan riociguat förskrivs ska läkaren noga överväga huruvida patienter med vissa underliggande tillstånd kan påverkas negativt av kärlvidgande effekter (t.ex. patienter på blodtryckssänkande behandling eller med hypotension i vila, hypovolemi, allvarligt utflödeshinder från vänsterkammaren eller autonom dysfunktion).

Riociguat får inte användas till patienter med ett systoliskt blodtryck under 95 mmHg (se avsnitt 4.3). Patienter som är äldre än 65 år löper ökad risk för hypotension. Försiktighet ska därför iakttas vid administrering av riociguat till dessa patienter.

Nedsatt njurfunktion

Data för vuxna patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) är begränsade och det finns inga data för patienter på dialys, därför rekommenderas inte riociguat till dessa patienter. Patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion ingick i de pivotala studierna. Exponeringen av riociguat är större hos dessa patienter (se avsnitt 5.2). Dessa patienter löper ökad risk för hypotension och särskild försiktighet ska iakttas under individuell dostitrering.

Nedsatt leverfunktion

Det finns ingen erfarenhet hos vuxna patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child‑Pugh C); riociguat är kontraindicerat hos dessa patienter (se avsnitt 4.3). Farmakokinetiska data visar att högre exponering av riociguat observerades hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child‑Pugh B) (se avsnitt 5.2). Särskild försiktighet ska iakttas under individuell dostitrering.

Det finns ingen klinisk erfarenhet av riociguat hos patienter med förhöjda leveraminotransferaser (>3 x övre normalgränsen [*Upper Limit of Normal*, ULN]) eller med förhöjt direkt bilirubin (>2 x ULN) före behandlingsstart; riociguat rekommenderas inte till dessa patienter.

Graviditet/kontraception

Riociguat är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Kvinnliga patienter som kan bli gravida ska därför använda en säker preventivmedelsmetod. Månadsvisa graviditetstest rekommenderas.

Rökare

Plasmakoncentrationen av riociguat är reducerad hos rökare jämfört med hos icke-rökare. Dosjustering kan vara nödvändig för patienter som börjar eller slutar röka under behandling med riociguat (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hjälpämnen med känd effekt

*Adempas innehåller laktos*

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

*Adempas innehåller natrium*

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

**4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna. Den absoluta omfattningen av interaktioner hos den pediatriska populationen är därför inte känd. Interaktionsdata erhållna hos vuxna och varningarna i avsnitt 4.4. ska beaktas för den pediatriska populationen.

Farmakodynamiska interaktioner

*Nitrater*

I en klinisk studie förstärkte den högsta dosen av riociguat (2,5 mg tabletter 3 gånger dagligen) den blodtryckssänkande effekten av sublingualt nitroglycerin (0,4 mg) taget 4 och 8 timmar efter intag. Samtidig administrering av riociguat med alla former av nitrater och kväveoxidgivare (såsom amylnitrit), inklusive partydroger, så kallade ”poppers”, är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

*PDE5‑hämmare*

Prekliniska studier i djurmodeller visade additiv systemisk blodtryckssänkande effekt när riociguat kombinerades med antingen sildenafil eller vardenafil. Vid ökade doser observerades mer än additiva effekter på systemiskt blodtryck i några fall.

I en exploratorisk interaktionsstudie med 7 PAH-patienter på stabil behandling med sildenafil (20 mg 3 gånger dagligen) gav enkeldoser av riociguat (0,5 mg och 1 mg sekventiellt) additiva hemodynamiska effekter. Doser över 1 mg riociguat undersöktes inte i denna studie.

En 12‑veckors kombinationsstudie utfördes på 18 patienter med PAH på stabil behandling med sildenafil (20 mg 3 gånger dagligen) och riociguat (1,0 mg till 2,5 mg 3 gånger dagligen) jämfört med enbart sildenafil. I den långvariga förlängningsdelen av denna studie (utan kontroller) resulterade samtidig användning av sildenafil och riociguat i en hög frekvens av behandlingsavbrott, främst på grund av hypotension. Det fanns ingen evidens för att kombinationen hade någon gynnsam klinisk effekt hos den studerade populationen.

Samtidig administrering av riociguat med PDE5‑hämmare (såsom sildenafil, tadalafil, vardenafil) är kontraindicerad (se avsnitt 4.2 och 4.3).

RESPITE var en 24-veckor lång studie utan kontroller, som undersökte byte av behandling från PDE5-hämmare till riociguat hos 61 vuxna PAH patienter på en stabil behandling med PDE5-hämmare. Samtliga patienter var WHO funktionsklass III och 82 % av patienterna fick en bakgrundsbehandling med en endotelinreceptorantagonist (ERA). För byte av behandling från PDE5-hämmare till riociguat var medianen för behandlingsfri tid 1 dag för sildenafil och 3 dagar för tadalafil. Sammantaget var den observerade säkerhetsprofilen i studien jämförbar med den som observerades i de pivotala studierna, inga allvarliga biverkningar rapporterades under övergångsperioden. Sex patienter (10 %) upplevde minst ett tillfälle av klinisk försämring inkluderat två dödsfall som inte var relaterade till studieläkemedlet. Förändringar från baslinjen tyder på en fördelaktig effekt hos utvalda patienter, till exempel förbättring av 6MWD (+ 31m), N‑terminal pro‑B‑typ natriuretisk peptid (NT-proBNP) nivåer (-347 pg/ml), procentuell fördelning av WHO funktionsklass I/II/III/IV (2 %/52 %/46 %/0 %) och hjärtindex (+ 0,3 l/min/m2).

*Stimulerare av lösligt guanylatcyklas*

Samtidig användning av riociguat med andra stimulerare av lösligt guanylatcyklas är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

*Warfarin/fenprokumon*

Samtidig behandling med riociguat och warfarin påverkade inte den antikoagulansinducerade protrombintiden. Samtidig användning av riociguat med andra kumarinderivat (t.ex. fenprokumon) förväntas inte heller påverka protrombintiden.

Inga farmakokinetiska interaktioner mellan riociguat och CYP2C9‑substratet warfarin påvisades *in vivo*.

*Acetylsalicylsyra*

Riociguat ökade inte den acetylsalicylsyrainducerade blödningstiden och påverkade inte trombocytaggregationen hos människa.

Andra substansers effekter på riociguat

Riociguat elimineras huvudsakligen via cytokrom P450-medierad (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2) oxidativ metabolism, direkt utsöndring av oförändrat riociguat via galla/feces och renal utsöndring av oförändrat riociguat via glomerulusfiltration.

*Samtidig användning av starka hämmare av flera CYP och P-gp/BCRP-medierade vägar*

Samtidig användning av riociguat och starka hämmare av flera CYP- samt P‑gp/BCRP-medierade vägar, såsom azolantimykotika (t.ex. ketokonazol, posakonazol, itrakonazol) eller hiv‑proteashämmare (t.ex. ritonavir) leder till en uttalad ökning av exponeringen för riociguat: Samtidig administrering av HAART-kombinationer ledde till en ökning av genomsnittlig AUC för riociguat med upp till 160 % och en ökning av genomsnittligt Cmax med cirka 30 %. Säkerhetsprofilen som observerades hos HIV-patienter som tog en enkeldos på 0,5 mg riociguat tillsammans med olika kombinationer av HIV-läkemedel som används inom HAART var generellt jämförbar med den hos andra patientpopulationer. Samtidig administrering av 400 mg ketokonazol en gång dagligen ledde till en 150‑procentig (intervall upp till 370 %) ökning av genomsnittligt AUC för riociguat och en 46‑procentig ökning av genomsnittligt Cmax. Terminal halveringstid ökade från 7,3 till 9,2 timmar och total kroppsclearance sjönk från 6,1 till 2,4 l/tim.

Gör en individuell nytta-riskbedömning av varje patient innan förskrivning av riociguat till patienter som står på en stabil dos av starka hämmare av flera CYP och P-gp/BCRP-medierade vägar.

För att minska risken för hypotension när behandling med riociguat påbörjas hos patienter med stabila doser av starka hämmare av flera CYP (speciellt CYP1A1 och CYP3A4)- och P‑gp/BCRP-medierade vägar, ska en reducering av startdosen övervägas. Det rekommenderas att kontrollera dessa patienter gällande tecken och symtom på hypotension (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med en stabil dos av riociguat rekommenderas inte att behandling med starka hämmare av flera CYP och P-gp/BCRP-medierade vägar påbörjas då ingen dosrekommendation kan ges på grund av begränsade data. Alternativ behandling bör övervägas.

*Samtidig användning med CYP1A1, UGT1A1 och UGT1A9 hämmare*

Av de rekombinanta CYP‑isoformer som undersökts *in vitro* var CYP1A1 den som effektivast katalyserade bildningen av riociguats huvudmetabolit. Klassen tyrosinkinashämmare identifierades som potenta hämmare av CYP1A1, varav erlotinib och gefitinib var de som uppvisade störst hämmande potens *in vitro*. Läkemedelsinteraktioner genom hämning av CYP1A1 kan därför leda till ökad exponering för riociguat, särskilt hos rökare (se avsnitt 5.2). Starka CYP1A1-hämmare ska användas med försiktighet.

Hämmare av UDP-glykosyltransferaserna (UGT) 1A1 och 1A9 kan potentiellt öka exponeringen av riociguatmetaboliten M-1, som är farmakologiskt aktiv (farmakologisk aktivitetet: 1/10 till 1/3 av riociguat). Vid samtidig administrering av dessa substanser, följ rekommendationen för dostitrering (se avsnitt 4.2).

*Samtidig användning med andra CYP- och P-gp/BCRP-hämmare*

Läkemedel som är starka hämmare av P‑gp/BCRP, såsom immunhämmaren ciklosporin A, ska användas med försiktighet (se avsnitt 5.2).

*Samtidig användning med läkemedel som ökar gastriskt pH*

Riociguat är mindre lösligt vid neutralt pH än i surt medium. Samtidig behandling med läkemedel som höjer pH i övre delen av tarmen kan leda till lägre oral biotillgänglighet.

Samtidig administrering av aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxidantacida minskar genomsnittlig AUC för riociguat med 34 % och genomsnittligt Cmax med 56 % (se avsnitt 4.2). Antacida bör tas minst 2 timmar före eller 1 timme efter riociguat.

*Samtidig användning med CYP3A4-inducerare*

Bosentan, som rapporteras vara en måttlig inducerare av CYP3A4, ledde till en sänkning av steady state-koncentrationerna av riociguat med 27 % hos patienter med PAH (se avsnitt 4.1 och 5.1). Vid samtidig administrering av bosentan, följ rekommendationen för dostitrering (se avsnitt 4.2).

Samtidig användning av riociguat med starka CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, fenobarbiton eller johannesört) kan också leda till sänkta plasmakoncentrationer av riociguat. Vid samtidig administrering av starka CYP3A4-inducerare, följ rekomendationen för dostitrering (se avsnitt 4.2).

*Rökning*

Exponeringen för riociguat är 50–60 % lägre hos cigarettrökare (se avsnitt 5.2). Patienter uppmanas därför att sluta röka (se avsnitt 4.2).

Riociguats effekter på andra substanser

Riociguat och dess huvudmetabolit är starka hämmare av CYP1A1 *in vitro*. Kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner med läkemedel som ges samtidigt och som i hög grad elimineras via CYP1A1-medierad metabolism, såsom erlotinib eller granisetron, kan därför inte uteslutas.

Riociguat och dess huvudmetabolit är varken hämmare eller inducerare av viktiga CYP-isoformer (inklusive CYP3A4) eller transportörer (t.ex. P‑gp/BCRP) *in vitro* vid terapeutiska plasmakoncentrationer.

Patienter får inte bli gravida under behandling med riociguat (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering till friska kvinnliga frivilliga forskningspersoner visade att riociguat (2,5 mg 3 gånger dagligen) inte hade någon kliniskt relevant effekt på plasmanivåerna av kombinerade orala antikonceptionsmedel innehållande levonorgestrel och etinylestradiol. Baserat på denna studie samt eftersom riociguat inte är en inducerare av något av de relevanta metabola enzymerna, förväntas heller ingen farmakokinetisk interaktion med andra hormonella antikonceptionsmedel.

**4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Fertila kvinnor / Preventivmetod

Fertila kvinnor och tonårsflickor måste använda effektiv preventivmetod under behandling med riociguat.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av riociguat hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter och passage via placenta (se avsnitt 5.3). Riociguat är därför kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Månatliga graviditetstester rekommenderas.

Amning

Det finns inga tillgängliga data om användning av riociguat hos ammande kvinnor. Data från djur tyder på att riociguat utsöndras i mjölk. Riociguat ska inte användas under amning på grund av risken för allvarliga biverkningar hos spädbarn som ammas. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med detta läkemedel.

Fertilitet

Inga specifika studier har utförts med riociguat på människa för att utvärdera effekterna på fertilitet. I en reproduktionstoxikologisk studie på råtta sågs minskad testikelvikt men inga effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3). Det är inte känt vilken relevans detta fynd har för människan.

**4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Riociguat har måttlig effekt på förmågan att cykla, framföra fordon och använda maskiner. Yrsel har rapporterats och kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8). Patienter ska känna till hur de reagerar på detta läkemedel innan de cyklar, framför fordon eller använder maskiner.

**4.8 Biverkningar**

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Säkerheten för riociguat hos vuxna har utvärderats i fas III‑studier på 650 patienter med CTEPH eller PAH som fått minst en dos riociguat (se avsnitt 5.1). Vid längre observation från långtids-förlängningsstudier utan kontroller var säkerhetsprofilen snarlik den som observerades i de placebokontrollerade fas III-prövningarna.

De flesta biverkningarna orsakas av relaxering av glatta muskelceller i kärlen eller magtarmkanalen.

De vanligaste rapporterade biverkningarna, som förekom hos ≥ 10 % av patienterna under behandling med riociguat (upp till 2,5 mg 3 gånger dagligen), var huvudvärk, yrsel, dyspepsi, perifert ödem, illamående, diarré och kräkning.

Allvarlig hemoptys och lungblödning, inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter med CTEPH eller PAH som behandlats med riociguat (se avsnitt 4.4).

Säkerhetsprofilen för riociguat hos patienter med CTEPH respektive PAH förefaller vara likartad och därför presenteras den samlade frekvensen för de biverkningar som identifierades i placebokontrollerade 12- och 16‑veckors studier i tabellen nedan (se tabell 1).

Biverkningar i tabellform

De biverkningar som rapporterats med riociguat listas i tabellen nedan efter organsystemklass enligt MedDRA och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1:** Biverkningar rapporterade med riociguat hos vuxna patienter i fas III‑studierna (sammanslagna data från CHEST 1 och PATENT 1)

| Organsystemklassenligt MedDRA | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga |
| --- | --- | --- | --- |
| Infektioner och infestationer |  | Gastroenterit |  |
| Blodet och lymfsystemet |  | Anemi (inkl. respektive laboratorieparametrar) |  |
| Centrala och perifera nervsystemet | YrselHuvudvärk |  |  |
| Hjärtat |  | Palpitationer |  |
| Blodkärl |  | Hypotension |  |
| Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum |  | HemoptysEpistaxisNästäppa | Lungblödning\* |
| Magtarmkanalen | DyspepsiDiarréIllamåendeKräkning | GastritGatroesofageal refluxsjukdomDysfagiSmärta i magtarmkanalen och bukenFörstoppningUtspänd buk |  |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Perifert ödem |  |  |

\* dödlig lungblödning rapporterades i långvariga förlängningsstudier utan kontroller

Pediatriska patienter

Säkerheten för riociguat har undersökts hos 24 pediatriska patienter i åldern 6 till under 18 år under 24 veckor i en öppen studie utan kontrollgrupp (PATENT-CHILD) som bestod av en fas med individuell dostitrering med start vid 1 mg (justerad för kroppsvikt) i 8 veckor och en underhållsfas som pågick i upp till 16 veckor (se avsnitt 4.2), följd av en frivillig långtidsförlängningsfas. De vanligaste biverkningarna, inklusive den långtidsförlängningsfasen, var hypotension och huvudvärk som förekom hos 4/24 respektive 2/24 patienter.

Säkerhetsdata överensstämmer generellt med den säkerhetsprofil som observerats hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Överdosering**

Oavsiktlig överdosering hos vuxna med totala dagliga doser på 9 till 25 mg riociguat mellan 2 och 32 dagar rapporterades. Biverkningarna var likartade dem som ses vid lägre doser (se avsnitt 4.8).

I händelse av överdosering ska understödjande standardåtgärder vidtas efter behov.

I händelse av uttalad hypotension kan aktivt cirkulationsstöd krävas.

Med tanke på den höga plasmaproteinbindningen förväntas inte riociguat vara dialyserbart.

**5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

**5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antihypertensiva medel (antihypertensiva medel för pulmonell arteriell hypertension), ATC‑kod: C02KX05

Verkningsmekanism

Riociguat stimulerar lösligt guanylatcyklas (sGC), ett enzym i hjärt-lungsystemet, och receptorn för kväveoxid (NO). När NO binds till sGC, katalyserar enzymet syntesen av signalmolekylen cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP). Intracellulärt cGMP spelar en viktig roll i regleringsprocesser som påverkar kärltonus, proliferation, fibros och inflammation.

Pulmonell hypertension är associerad med endoteldysfunktion, försämrad NO‑syntes och otillräcklig stimulering av NO‑sGC‑cGMP‑vägen.

Riociguat har en dubbel verkningsmekanism. Det sensitiviserar sGC för endogent NO genom att stabilisera NO‑sGC‑bindningen. Riociguat stimulerar också sGC direkt oberoende av NO.

Riociguat återställer NO‑sGC‑cGMP‑vägen och leder till ökad produktion av cGMP.

Farmakodynamisk effekt

Riociguat återställer NO‑sGC‑cGM‑vägen vilket leder till en signifikant förbättring av hemodynamiken i pulmonella kärl och en ökning av fysisk arbetsförmåga.

Det finns ett direkt samband mellan plasmakoncentrationen av riociguat och hemodynamiska parametrar såsom systemiskt och pulmonellt kärlmotstånd, systoliskt blodtryck och hjärtminutvolym.

Klinisk effekt och säkerhet

*Effekt hos vuxna patienter med CTEPH*

En randomiserad, dubbelblind, multinationell, placebokontrollerad fas III-studie (CHEST‑1) utfördes på 261 vuxna patienter med inoperabel kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH) (72 %) eller persisterande eller rekurrent CTEPH efter pulmonell endartärektomi (PEA; 28 %). Under de första 8 veckorna titrerades riociguat varannan vecka på basis av patientens systoliska blodtryck och tecken eller symtom på hypotension till optimal individuell dos (intervall 0,5 mg till 2,5 mg 3 gånger dagligen), vilken sedan bibehölls under 8 veckor. Studiens primära effektmått var den placebojusterade förändringen från baslinjen av gångsträcka på 6 minuter (6MWD) vid det sista besöket (vecka 16).

Vid det sista besöket var ökningen av 6MWD hos patienter behandlade med riociguat 46 m (95 % konfidensintervall (KI): 25 m till 67 m; p<0,0001) jämfört med placebo. Resultaten var konsekventa i de huvudsubgrupper som utvärderades (ITT‑analys, se tabell 2).

**Tabell 2:** Effekter av riociguat på 6MWD i CHEST1 vid sista besöket

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  **Hela patientpopulationen** | **Riociguat****(n=173)** | **Placebo****(n=88)** |
| Baslinjen (m)[SD] | 342[82] | 356 [75] |
| Genomsnittlig förändring från baslinjen (m)[SD] | 39[79] | ‑6[84] |
| Placebojusterad skillnad (m)95 % KI, [p-värde] | 4625 till 67 [<0,0001] |
| **Funktionsklass III patientpopulation** | **Riociguat****(n=107)** | **Placebo****(n=60)** |
| Baslinjen (m)[SD] | 326[81] | 345[73] |
| Genomsnittlig förändring från baslinjen (m)[SD] | 38[75] | -17[95] |
| Placebojusterad skillnad (m)95 % KI | 5629 till 83 |
| **Funktionsklass II patientpopulation** | **Riociguat****(n=55)** | **Placebo****(n=25)** |
| Baslinjen (m)[SD] | 387[59] | 386[64] |
| Genomsnittlig förändring från baslinjen (m)[SD] | 45[82] | 20[51] |
| Placebojusterad skillnad (m)95 % KI | 25-10 till 61 |
|  **Inoperabel patientpopulation** | **Riociguat****(n=121)** | **Placebo****(n=68)** |
| Baslinjen (m)[SD] | 335[83] | 351[75] |
| Genomsnittlig förändring från baslinjen (m)[SD] | 44[84] | ‑8[88] |
| Placebojusterad skillnad (m)95 % KI | 5429 till 79 |
|  **Patientpopulation med CTEPH post-PEA** | **Riociguat****(n=52)** | **Placebo****(n=20)** |
| Baslinjen (m)[SD] | 360[78] | 374[72] |
| Genomsnittlig förändring från baslinjen (m)[SD] | 27[68] | 1,8[73] |
| Placebojusterad skillnad (m)95 % KI | 27‑10 till 63 |

Förbättring av ansträngningskapacitet åtföljdes av förbättring av flera kliniskt relevanta sekundära effektmått. Dessa fynd överensstämde med förbättringar av ytterligare hemodynamiska parametrar.

**Tabell 3:** Effekter av riociguat i CHEST‑1 på PVR, NT-proBNP och WHO‑funktionsklass vid sista besöket

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **PVR** | **Riociguat****(n=151)** | **Placebo****(n=82)** |
| Baslinjen (dyn·s·cm‑5)[SD] | 790,7[431,6] | 779,3[400,9] |
| Genomsnittlig förändring från baslinjen (dyn·s·cm‑5)[SD] | ‑225,7[247,5] | 23,1[273,5] |
| Placebojusterad skillnad(dyn·s·cm‑5)95 % KI, [p‑värde] | ‑246,4‑303,3 till ‑189,5 [<0,0001] |
| **NT-proBNP** | **Riociguat****(n=150)** | **Placebo****(n=73)** |
| Baslinjen (ng/l)[SD] | 1 508,3[2 337,8] | 1 705,8[2 567,2] |
| Genomsnittlig förändring från baslinjen (ng/l)[SD] | ‑290,7[1 716,9] | 76,4[1 446,6] |
| Placebojusterad skillnad (ng/l)95 % KI, [p‑värde] | ‑444,0‑843,0 till ‑45,0 [<0,0001] |
| **Förändring av WHO‑funktionsklass** | **Riociguat****(n=173)** | **Placebo****(n=87)** |
| Förbättrad | 57 (32,9 %) | 13 (14,9 %) |
| Stabil | 107 (61,8 %) | 68 (78,2 %) |
| Försämrad | 9 (5,2 %) | 6 (6,9 %) |
| p*‑*värde | 0,0026 |

PVR = pulmonell vaskulär resistens

Biverkningar som ledde till utsättning förekom med likartad frekvens i båda behandlingsgrupperna (riociguat individuell dostitrering (IDT) 1,0–2,5 mg, 2,9 %; placebo, 2,3 %).

Långtidsbehandling av CTEPH

En öppen förlängningsstudie (CHEST‑2) inkluderade 237 vuxna patienter som hade slutfört CHEST‑1. I slutet av studien var genomsnittlig (SD) behandlingstid för den totala gruppen 1 285 (709) dagar och mediantiden var 1 174 dagar (från 15 till 3 512 dagar). Totalt behandlades 221 patienter (93,2 %) i cirka 1 år (minst 48 veckor), 205 patienter (86,5 %) i cirka 2 år (minst 96 veckor) och 142 patienter (59,9 %) i cirka 3 år (minst 144 veckor). Total behandlingsexponering var 834 personår. Säkerhetsprofilen i CHEST‑2 var snarlik den som observerades i pivotala prövningar. Efter behandling med riociguat var genomsnittlig förbättring av 6MWD i hela populationen 53 m vid 12 månader (n=208), 48 m vid 24 månader (n=182) och 49 m vid 36 månader (n=117) jämfört med baslinjen. Förbättringar av 6MWD kvarstod till slutet av studien.

I tabell 4 visas andelen patienter\* med förändring av WHO-funktionsklass under behandling med riociguat jämfört med baslinjen.

**Tabell 4: CHEST-2: Förändring av WHO-funktionsklass**

|  |
| --- |
|  | Förändringar av WHO-funktionsklass (n (%) patienter) |
| Behandlingstid i CHEST-2 | Förbättrad | Stabil | Försämrad |
| 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 %) |
| \*Patienterna deltog i studien tills läkemedlet var godkänt och kommersiellt tillgängligt i sina respektive länder. |

Sannolikheten för överlevnad efter 1, 2 och 3 års behandling med riociguat var 97 %, 93 % respektive 89 %.

*Effekt hos vuxna patienter med PAH*

En randomiserad, dubbelblind, multinationell, placebokontrollerad fas III-studie (PATENT‑1) utfördes på 443 vuxna patienter med PAH (riociguat individuellt dostitrerat upp till 2,5 mg 3 gånger dagligen: n=254, placebo: n=126, riociguat dostitrerat upp till maximalt 1,5 mg (exploratorisk dosgrupp utan statistiska tester; n=63)). Patienterna hade antingen inte behandlats tidigare (50 %) eller hade behandlats tidigare med en ERA (43 %) eller en prostacyklinanalog (inhalerad (iloprost), oral (beraprost) eller subkutan (treprostinil); 7 %) och hade diagnostiserats med idiopatisk eller hereditär PAH (63,4 %), PAH associerad med bindvävssjukdom (25,1 %) och medfödd hjärtsjukdom (7,9 %).

Under de första 8 veckorna titrerades riociguat varannan vecka på basis av patientens systoliska blodtryck och tecken eller symtom på hypotension till optimal individuell dos (intervall 0,5 mg till 2,5 mg 3 gånger dagligen), vilken sedan bibehölls under ytterligare 4 veckor. Studiens primära effektmått var den placebojusterade förändringen från baslinjen av 6MWD vid det sista besöket (vecka 12).

Vid det sista besöket var ökningen av 6MWD med individuellt dostitrerat (IDT) riociguat 36 m (95 % KI: 20 m till 52 m; p<0,0001) jämfört med placebo. För patienter som inte behandlats tidigare (n=189) var förbättringen 38 m och för tidigare behandlade patienter (n=191) var den 36 m (ITT-analys, se tabell 5). Ytterligare exploratorisk subgruppsanalys visade en behandlingseffekt på 26 m (95 % KI: 5 m till 46 m) hos patienter som tidigare behandlats med ERA (n=167) och en behandlingseffekt på 101 m (95 % KI: 27 m till 176 m) hos patienter som tidigare behandlats med prostacyklinanaloger (n=27).

**Tabell 5:** Effekter av riociguat på 6MWD i PATENT‑1 vid sista besöket

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  **Hela patientpopulationen** | **Riociguat IDT****(n=254)** | **Placebo****(n=126)** | **Riociguat CT****(n=63)** |
| Baslinjen (m)[SD] | 361[68] | 368[75] | 363[67] |
| Genomsnittlig förändring från baslinjen (m)[SD] | 30[66] | ‑6[86] | 31[79] |
| Placebojusterad skillnad (m)95 % KI, [p‑värde] | 3620 m till 52 m [<0,0001] |  |
| **Patienter i** **funktionsklass III** | **Riociguat IDT****(n=140)** | **Placebo****(n=58)** | **Riociguat CT****(n=39)** |
| Baslinjen (m)[SD] | 338[70] | 347[78] | 351[68] |
| Genomsnittlig förändring från baslinjen (m)[SD] | 31[64] | -27[98] | 29[94] |
| Placebojusterad skillnad (m)95 % KI | 5835 till 81 |  |
| **Patienter i** **funktionsklass II** | **Riociguat IDT****(n=108)** | **Placebo****(n=60)** | **Riociguat CT****(n=19)** |
| Baslinjen (m)[SD] | 392[51] | 393[61] | 378[64] |
| Genomsnittlig förändring från baslinjen (m)[SD] | 29[69] | 19[63] | 43[50] |
| Placebojusterad skillnad (m)95 % KI | 10 -11 till 31 |  |
|  **Tidigare obehandlad patientpopulation** | **Riociguat IDT****(n=123)** | **Placebo****(n=66)** | **Riociguat CT****(n=32)** |
| Baslinjen (m)[SD] | 370[66] | 360[80] | 347[72] |
| Genomsnittlig förändring från baslinjen (m)[SD] | 32[74] | ‑6[88] | 49[47] |
| Placebojusterad skillnad (m)95 % KI | 3814 till 62 |  |
|  **Tidigare behandlad patientpopulation** | **Riociguat IDT****(n=131)** | **Placebo****(n=60)** | **Riociguat CT****(n=31)** |
| Baslinjen (m)[SD] | 353[69] | 376[68] | 380[57] |
| Genomsnittlig förändring från baslinjen (m)[SD] | 27[58] | ‑5[83] | 12[100] |
| Placebojusterad skillnad (m)95 % KI | 3615 till 56 |  |

Förbättringen av ansträngningskapacitet åtföljdes av konsekvent förbättring av flera kliniskt relevanta sekundära effektmått. Dessa fynd överensstämde med förbättringar av ytterligare hemodynamiska parametrar (se tabell 6).

**Tabell 6:** Effekter av riociguat i PATENT‑1 på PVR och NT-proBNP vid sista besöket

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **PVR** | **Riociguat IDT****(n=232)** | **Placebo****(n=107)** | **Riociguat CT****(n=58)** |
| Baslinjen (dyn·s·cm‑5)[SD] | 791[452,6] | 834,1[476,7] | 847,8[548,2] |
| Genomsnittlig förändring av PVR vid baslinjen (dyn·s·cm‑5)[SD] | ‑223[260,1] | ‑8,9[316,6] | ‑167,8[320,2] |
| Placebojusterad skillnad (dyn·s·cm‑5)95 % KI, [p‑värde] | ‑225,7‑281,4 till ‑170,1[<0,0001] |  |
| **NT‑proBNP** | **Riociguat IDT****(n=228)** | **Placebo****(n=106)** | **Riociguat CT****(n=54)** |
| Baslinjen (ng/l)[SD] | 1 026,7[1 799,2] | 1 228,1[1 774,9] | 1 189,7[1 404,7] |
| Genomsnittlig förändring från baslinjen (ng/l)[SD] | ‑197,9[1 721,3] | 232,4[1 011,1] | ‑471,5[913,0] |
| Placebojusterad skillnad (ng/l)95 % KI, [p‑värde] | ‑431,8‑781,5 till ‑82,1 [<0,0001] |  |
| **Förändring av WHO‑funktionsklass** | **Riociguat IDT****(n=254)** | **Placebo****(n=125)** | **Riociguat CT****(n=63)** |
| Förbättrad | 53 (20,9 %) | 18 (14,4 %) | 15 (23,8 %) |
| Stabil | 192 (75,6 %) | 89 (71,2 %) | 43 (68,3 %) |
| Försämrad | 9 (3,6 %) | 18 (14,4 %) | 5 (7,9 %) |
| p‑värde | 0,0033 |  |

Riociguatbehandlade patienter upplevde en signifikant längre tid till klinisk försämring jämfört med placebobehandlade patienter (p = 0,0046), stratifierat log‑ranktest) (se tabell 7).

**Tabell 7:** Effekter av riociguat i PATENT‑1 på händelser med klinisk försämring

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Händelser med klinisk försämring** | **Riociguat IDT****(n=254)** | **Placebo****(n=126)** | **Riociguat CT****(n=63)** |
| Patienter med någon klinisk försämring | 3 (1,2 %) | 8 (6,3 %) | 2 (3,2 %) |
|  Dödsfall | 2 (0,8 %) | 3 (2,4 %) | 1 (1,6 %) |
|  Sjukhusinläggning på grund av PH | 1 (0,4 %) | 4 (3,2 %) | 0 |
|  Minskning av 6MWD på grund av PH | 1 (0,4 %) | 2 (1,6 %) | 1 (1,6 %) |
|  Persisterande försämring av funktionsklass på grund av PH | 0 | 1 (0,8 %) | 0 |
|  Start av ny PH‑behandling | 1 (0,4 %) | 5 (4,0 %) | 1 (1,6 %) |

Patienter behandlade med riociguat hade signifikant förbättring av dyspné-poäng på Borgs CR‑10‑skala (genomsnittlig förändring från baslinjen (SD): riociguat ‑0,4 (2), placebo 0,1 (2);

p = 0,0022).

Biverkningar som ledde till utsättning förekom mindre ofta i båda grupper som behandlades med riociguat än i placebogruppen (riociguat IDT 1,0–2,5 mg, 3,1 %; riociguat CT 1,6 %; placebo 7,1 %).

Långtidsbehandling av PAH

En öppen förlängningsstudie (PATENT‑2) inkluderade 396 vuxna patienter som hade slutfört PATENT‑1.

I PATENT‑2 var genomsnittlig (SD) behandlingstid i den totala gruppen (inte inkluderande exponering i PATENT‑1) 1 375 (772) dagar och mediantiden var 1 331 dagar (från 1 till 3 565 dagar). Total behandlingsexponering var cirka 1 år (minst 48 veckor) för 90 %, 2 år (minst 96 veckor) för 85 % och 3 år (minst 144 veckor) för 70 % av patienterna. Total behandlingsexponering var 1 491 personår.

Säkerhetsprofilen i PATENT‑2 var snarlik den som observerades i pivotala prövningar. Efter behandling med riociguat var genomsnittlig förbättring av 6MWD i hela populationen 50 m vid 12 månader (n=347), 46 m vid 24 månader (n=311) och 46 m vid 36 månader (n=238) jämfört med baslinjen. Förbättringar av 6MWD kvarstod till slutet av studien.

I tabell 8 visas andelen patienter\* med förändring av WHO-funktionsklass under behandling med riociguat jämfört med baslinjen.

**Tabell 8: PATENT**‑**2: Förändring av WHO-funktionsklass**

|  |
| --- |
|  | Förändringar av WHO-funktionsklass (n (%) patienter) |
| Behandlingstid i PATENT‑2 | Förbättrad | Stabil | Försämrad |
| 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 %) |
| \*Patienterna deltog i studien tills läkemedlet var godkänt och kommersiellt tillgängligt i sina respektive länder. |

Sannolikheten för överlevnad efter 1, 2 och 3 års behandling med riociguat var 97 %, 93 % respektive 88 %.

*Effekt hos pediatriska patienter med PAH*

PATENT-CHILD

Säkerhet och tolerabilitet för riociguat administrerat 3 gånger dagligen i 24 veckor utvärderades i en öppen studie, utan kontrollgrupp, på 24 pediatriska patienter med PAH i åldern 6 till under 18 år (median 9,5 år). Endast patienter som fick stabila doser av ERA (n=15, 62,5 %) eller ERA + prostacyklinanalog (PCA) (n=9, 37,5 %) inkluderades och de fortsatte med sin PAH-behandling under studien. Det huvudsakliga explorativa effektmåttet i studien var fysisk arbetsförmåga (6MWD).

Etiologin för PAH var idiopatisk (n=18, 75,0 %), ihållande kongenital PAH trots slutning av shunt (n=4, 16,7 %), ärftlig (n=1, 4,2 %) och pulmonell hypertension associerad med utvecklingsavvikelser (n=1, 4,2 %). Två avgränsade åldersgrupper inkluderades (≥ 6 till < 12 år [n=6] och ≥ 12 till < 18 år [n=18]).

Vid baslinjen klassificerades flertalet av patienterna som WHO‑funktionsklass II (n=18, 75 %), en patient (4,2 %) som WHO‑funktionsklass I och fem patienter (20,8 %) som WHO-funktionsklass III. Genomsnittlig 6MWD vid baslinjen var 442,12 m.

Den 24 veckor långa behandlingsperioden slutfördes av 21 patienter medan 3 patienter avbröt studien på grund av biverkningar.

För patienter med bedömningar vid baslinjen och vecka 24 var:

* genomsnittlig förändring av 6MWD från baslinjen +23,01 m (SD 68,8) (n=19)
* WHO-funktionsklass förblev stabil jämfört med baslinjen (n=21).
* medianförändring i NT-proBNP var -12,05 pg/ml (n=14).

Två patienter lades in på sjukhus för högersidig hjärtsvikt.

Långtidsdata genererades från 21 patienter som slutförde de första 24 behandlingsveckorna i PATENT-CHILD. Samtliga patienter fortsatte att få riociguat i kombination med antingen ERA eller ERA + PCA. Genomsnittlig total exponeringtid för riociguatbehandling var 109,79 ± 80,38 veckor (upp till 311,9 veckor); 37,5 % (n=9) av patienterna behandlades i minst 104 veckor och 8,3 % (n=2) i minst 208 veckor.

Under den långtidsförlängningsfasen (LTE-fasen) bibehölls förbättringar eller stabiliseringar av 6MWD för patienter på behandling, med observerade genomsnittliga förändringar från baslinjen (före behandlingsstart [PATENT-CHILD]) på +5,86 m månad 6, −3,43 m månad 12, +28,98 m månad 18 och −11,80 m månad 24.

Flertalet av patienterna förblev stabila vad avser WHO-funktionsklass II från baslinjen till månad 24. Klinisk försämring observerades hos totalt 8 (33,3 %) patienter, huvudfasen inkluderad. Sjukhusinläggning för högersidig hjärtsvikt rapporterades hos 5 (20,8 %) patienter. Inga dödsfall inträffade under observationsperioden.

*Patienter med pulmonell hypertension associerad med idiopatiska interstitiella pneumonier (PH-IIP)*

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas II-studie (RISE-IIP) för att utvärdera effekten och säkerheten för riociguat hos vuxna patienter med symtomatisk pulmonell hypertension associerad med idiopatiska interstitiella pneumonier (PH-IIP) avslutades tidigt på grund av en ökad risk för mortalitet och allvarliga biverkningar hos patienter som behandlades med riociguat samt bristande effekt. I huvudfasen av studien observerades fler fall med dödlig utgång (11 % respektive 4 %) och allvarliga biverkningar (37 % respektive 23 %) hos patienter som behandlades med riociguat. I långtidsuppföljningen observerades fler fall med dödlig utgång (21 %) hos de patienter som bytte från placebogrupen till riociguat än den grupp som fortsatte behandlingen med riociguat (3 %).

Riociguat är därför kontraindicerat för patienter med pulmonell hypertension associerad med idiopatiska interstitiella pneumonier (se avsnitt 4.3).

**5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Absorption

*Vuxna*

Riociguat har hög absolut biotillgänglighet (94 %). Riociguat absorberas snabbt med maximal koncentration (Cmax) 1–1,5 timmar efter tablettintag. Intag med föda påverkar AUC för riociguat något: Cmax minskade med 35 %.

Biotillgängligheten (AUC och Cmax) för riociguat administrerat oralt som en krossad tablett uppslammad i vatten eller i mjuk mat är jämförbar med den för en hel tablett (se avsnitt 4.2).

*Pediatrisk population*

Barn fick riociguat tablett eller oral suspension med eller utan samtidigt intag av föda. Populationsfarmakokinetisk modellering har visat att riociguat absorberas snabbt efter oral administrering hos barn liksom hos vuxna som tablett eller oral suspension. Ingen skillnad i absorptionshastighet eller absorptionsgrad mellan tablett och oral suspension observerades.

Distribution

*Vuxna*

Plasmaproteinbindningen hos vuxna är hög, cirka 95 %, med serumalbumin och surt alfa‑1‑glykoprotein som de huvudsakliga bindande komponenterna. Distributionsvolymen är måttlig med en distributionsvolym vid steady state på cirka 30 l.

*Pediatrisk population*

Inga data finns tillgängliga om riociguats plasmaproteinbindning specifikt hos barn. Volymen vid steady-state (Vss) beräknad med populationsfarmakokinetisk modellering hos barn (i åldern 6 till < 18 år) efter oral administrering av riociguat är i genomsnitt 26 l.

Metabolism

*Vuxna*

N‑demetylering, katalyserad av CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 och CYP2J2, är den huvudsakliga metabola vägen för riociguat och leder till dess cirkulerande aktiva huvudmetabolit M‑1 (farmakologisk aktivitet: 1/10 till 1/3av riociguat) som metaboliseras ytterligare till den farmakologiskt inaktiva N‑glukuroniden.

CYP1A1 katalyserar bildningen av riociguats huvudmetabolit i levern och lungorna, och är känd för att induceras av polycykliska aromatiska kolväten, som, exempelvis, finns i cigarettrök.

*Pediatrisk population*

Inga data finns tillgängliga om metabolism specifikt hos barn och ungdomar under 18 år.

Eliminering

*Vuxna*

Allt riociguat (modersubstans och metaboliter) utsöndras via både renala (33–45 %) och biliära/fekala vägar (48–59 %). Cirka 4–19 % av den administrerade dosen utsöndrades som oförändrat riociguat via njurarna. Cirka 9–44 % av den administrerade dosen återfanns som oförändrat riociguat i feces.

Baserat på *in vitro*-data är riociguat och dess huvudmetabolit substrat för transportproteinerna P‑gp (P‑glykoprotein) och BCRP (bröstcancerresistent protein). Med en systemisk clearance på cirka

3–6 l/tim kan riociguat klassificeras som ett läkemedel med låg clearance. Halveringstiden i eliminationsfasen är cirka 7 timmar hos friska frivilliga forskningspersoner och cirka 12 timmar hos patienter.

*Pediatrisk population*

Inga data finns tillgängliga om massbalans och metabolism specifikt hos barn och ungdomar under 18 år. Clearance (CL) beräknad med populationsfarmakokinetisk modellering hos barn (i åldern 6 till < 18 år) efter oral administrering av riociguat är i genomsnitt 2,48 l/tim. Det geometriska medelvärdet för halveringstiden (t1/2) beräknat med populationsfarmakokinetisk modellering var 8,24 tim.

Linjäritet

Farmakokinetiken för riociguat är linjär från 0,5 till 2,5 mg. Interindividuell variabilitet (CV) för riociguatexponering (AUC) är cirka 60 % för alla doser.

Den farmakokinetiska profilen hos barn är likartad den hos vuxna.

Särskilda populationer

*Kön*

Farmakokinetiska data visar inga relevanta könsrelaterade skillnader vad avser exponeringen för riociguat.

*Äldre population*

Äldre patienter (65 år och äldre) uppvisade högre plasmakoncentrationer än yngre patienter, med genomsnittliga AUC‑värden som var cirka 40 % högre hos äldre, främst på grund av minskad (skenbar) total och renal clearance.

*Interetniska skillnader*

Hos vuxna visade farmakokinetiska data inga relevanta interetniska skillnader.

*Olika viktkategorier*

Hos vuxna visade farmakokinetiska data inga relevanta viktrelaterade skillnader vad avser exponeringen för riociguat.

*Nedsatt leverfunktion*

Hos cirrotiska vuxna patienter (icke-rökare) med lätt nedsatt leverfunktion (klassificerad som Child‑Pugh A) ökade genomsnittligt AUC för riociguat med 35 % jämfört med friska kontroller, vilket är inom normal intraindividuell variabilitet. Hos cirrotiska patienter (icke-rökare) med måttligt nedsatt leverfunktion (klassificerad som Child‑Pugh B) ökade genomsnittligt AUC för riociguat med 51 % jämfört med friska kontroller. Det finns inga data för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (klassificerad som Child‑Pugh C).

Inga kliniska data finns tillgängliga för barn och ungdomar under 18 år med nedsatt leverfunktion.

Patienter med ALAT >3 x ULN och bilirubin >2 x ULN studerades inte (se avsnitt 4.4).

*Nedsatt njurfunktion*

Totalt sett var genomsnittliga dos- och viktnormaliserade exponeringsvärden för riociguat högre hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. Motsvarande värden för huvudmetaboliten var högre hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med friska frivilliga forskningspersoner. Hos icke-rökande personer med lätt (kreatininclearance 80–50 ml/min), måttligt (kreatininclearance < 50–30 ml/min) eller gravt (kreatininclearance < 30 ml/min) nedsatt njurfunktion ökade plasmakoncentrationerna (AUC) för riociguat med 53 %, 139 % respektive 54 %.

Data för patienter med kreatininclearance < 30 ml/min är begränsade och det finns inga data för patienter på dialys.

På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas inte riociguat vara dialyserbart.

Inga kliniska data finns tillgängliga för barn och ungdomar under 18 år med nedsatt njurfunktion.

**5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid enkeldos, fototoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Effekter observerade i toxicitetsstudier med upprepad dos berodde huvudsakligen på överdriven farmakodynamisk aktivitet hos riociguat (hemodynamiska och glattmuskelrelaxerande effekter).

Hos växande, juvenila och pubertala råttor sågs effekter på benbildning. Hos juvenila råttor bestod förändringen i en förtjockning av trabekulärt ben och av hyperostos samt remodellering av metafysealt och diafysealt ben, medan en generell ökning av benmassan observerades hos pubertala råttor vid doser 10 gånger obundet AUC hos den pediatriska populationen. Den kliniska betydelsen av detta fynd är inte känd. Inga sådana effekter observerades hos juvenila råttor vid doser ≤ 2 gånger obundet AUC hos den pediatriska populationen eller hos vuxna råttor. Inga nya målorgan observerades.

I en fertilitetsstudie på råtta minskade testikelvikten vid systemisk exponering som var cirka 7 gånger högre än exponeringen hos människa, men inga effekter sågs på fertiliteten hos hanar eller honor. Måttlig passage över placenta observerades. Studier av utvecklingstoxicitet på råtta och kanin har visat på reproduktionstoxikologiska effekter av riociguat. Hos råtta observerades en ökad frekvens av hjärtmissbildning liksom minskad gestationsfrekvens på grund av tidig resorption vid maternell systemisk exponering som var cirka 8 gånger högre än exponeringen hos människan (2,5 mg 3 gånger dagligen). Hos kanin sågs abortering och fostertoxicitet från och med en cirka 4 gånger högre systemisk exponering än exponeringen hos människa (2,5 mg 3 gånger dagligen).

**6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

**6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Tablettkärna:

mikrokristallin cellulosa

krospovidon (typ B)

hypromellos 5 cP

laktosmonohydrat

magnesiumstearat

natriumlaurilsulfat

Tablettdragering:

hydroxipropylcellulosa

hypromellos 3 cP

propylenglykol (E 1520)

titandioxid (E 171)

järnoxid gul (E 172) (endast i 1 mg, 1,5 mg, 2 mg och 2,5 mg tabletter)

järnoxid röd (E 172) (endast i 2 mg och 2,5 mg tabletter)

**6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

**6.3 Hållbarhet**

5 år

**6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

**6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisterförpackning av PP/aluminiumfolie.

Förpackningsstorlekar: 42, 84, 90 eller 294 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Adempas 0,5 mg filmdragerade tabletter

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg filmdragerade tabletter

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg filmdragerade tabletter

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg filmdragerade tabletter

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg filmdragerade tabletter

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 27 mars 2014

Datum för senaste förnyelsen: 18 januari 2019

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Adempas 0,15 mg/ml granulat till oral suspension

**2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Efter beredning med vatten innehåller den orala suspensionen 0,15 mg riociguat per ml.

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml av den orala suspensionen innehåller 1,8 mg natriumbensoat (E 211) (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

**3. LÄKEMEDELSFORM**

Granulat till oral suspension

Vitt till benvitt granulat.

**4. KLINISKA UPPGIFTER**

**4.1 Terapeutiska indikationer**

Adempas är i kombination med endotelinreceptorantagonister avsett för behandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) hos pediatriska patienter i åldern 6 till under 18 år med WHO-funktionsklass (FC) II till III (se avsnitt 5.1).

**4.2 Dosering och administreringssätt**

Behandling ska endast initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av PAH. Barnets vikt och systoliska blodtryck måste övervakas och dosen ska kontrolleras regelbundet.

Dosering

Pediatriska PAH‑patienter (i åldern 6 till under 18 år som väger mindre än 50 kg).

*Startdos*

Patienten ska börja med en riociguatdos anpassad efter kroppsvikt, given som oral suspension (se tabell 1), för att uppnå en systemisk exponering motsvarande startdosen för vuxna (1,0 mg 3 gånger dagligen). Den orala suspensionen ska tas 3 gånger dagligen med cirka 6 till 8 timmars mellanrum.

*Titrering*

Titreringsschema

Titrering av dosen riociguat ska utföras baserat på patientens systoliska blodtryck enligt behandlande sjukvårdspersonals bedömning.

Dosen ska ökas med den kroppsviktsjusterade motsvarigheten till 0,5 mg 3 gånger dagligen för oral suspension i 2‑veckorsintervall till en högsta dos, den kroppsviktsjusterade motsvarigheten till 2,5 mg 3 gånger dagligen, om patienten inte uppvisar några tecken eller symtom på hypotension och om det systoliska blodtrycket är

- ≥ 90 mmHg för åldersgruppen 6 till < 12 år

- ≥ 95 mmHg för åldersgruppen 12 till < 18 år.

Om det systoliska blodtrycket sjunker under dessa specificerade nivåer ska dosen bibehållas så länge patienten inte visar några tecken eller symtom på hypotension. Om det systoliska blodtrycket någon gång under upptitreringsfasen sjunker under dessa specificerade nivåer och patienten visar några tecken eller symtom på hypotension, ska den aktuella dosen sänkas stegvis med den kroppsviktsjusterade motsvarigheten till 0,5 mg 3 gånger dagligen.

*Underhållsdos*

Den individuellt fastställda dosen ska bibehållas om inte tecken och symtom på hypotension uppträder.

Den högsta dosen beror på kroppsvikt och visas i tabell 1.

Om dosen inte tolereras ska dossänkning övervägas.

**Tabell 1: Kroppsviktsjusterad Adempasdos för pediatriska patienter som väger mindre än 50 kg för att uppnå motsvarande dosering som hos vuxna**

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

\* en dos (ml) ges 3 gånger dagligen

*Glömd dos*

Om en dos glöms bort, ska behandlingen fortsätta med nästa dos enligt plan.

*Behandlingsavbrott*

Om behandlingen behöver avbrytas under 3 dagar eller mer, ska behandlingen återinsättas med den kroppsviktsjusterade motsvarigheten till 1 mg 3 gånger dagligen i 2 veckor och därefter ska ovan beskrivna dostitreringsregim följas.

*Byte mellan fosfordiesteras-5 (PDE5)-hämmare och riociguat*

Sildenafil ska avslutas minst 24 timmar innan administrering av riociguat.

Tadalafil ska avslutas minst 72 timmar innan administrering av riociguat.

Riociguat ska avslutas minst 24 timmar innan administrering av PDE5-hämmare.

Vid byte av behandling rekommenderas att patienten övervakas för tecken och symtom på hypotension (se avsnitt 4.3, 4.5 och 5.1).

*PAH-patienter som väger 50 kg eller mer*

Adempas finns också tillgängligt som tablett för behandling av pediatriska patienter som väger 50 kg eller mer – se produktresumén för Adempas tabletter för ytterligare anvisningar. Patienter kan byta mellan tabletter och oral suspension under behandlingen vid förändringar i kroppsvikt.

Särskilda populationer

Individuell dostitrering vid behandlingsstart medger dosjustering efter patientens behov.

*Nedsatt leverfunktion*

Patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child‑Pugh C) har inte studerats och därför är användning av riociguat kontraindicerad hos dessa patienter (se avsnitt 4.3). Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child‑Pugh B) uppvisade större exponering för detta läkemedel (se avsnitt 5.2). Särskild försiktighet ska iakttas under individuell dostitrering.

Inga kliniska data finns tillgängliga för barn och ungdomar under 18 år med nedsatt leverfunktion.

*Nedsatt njurfunktion*

Data för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) är begränsade och det finns inga data för patienter på dialys. Riociguat rekommenderas därför inte för användning till dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80–30 ml/min) uppvisade större exponering för detta läkemedel (se avsnitt 5.2). Risken för hypotension är högre hos patienter med nedsatt njurfunktion och därför ska särskild försiktighet iakttas under individuell dostitrering.

Inga kliniska data finns tillgängliga för barn och ungdomar under 18 år med nedsatt njurfunktion.

*Patienter med stabil dos av starka hämmare av flera CYP/P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistent protein (BCRP)-medierade vägar*

Samtidig administrering av riociguat med starka hämmare av CYP- och P-gp/BCRP-medierade vägar, som azolantimykotika (t.ex. ketokonazol, itrakonazol) eller hiv-proteashämmare (t.ex. ritonavir) ökar exponeringen av riociguat (se avsnitt 4.5). När behandling med riociguat initieras hos patienter med stabil dos av starka hämmare av flera CYP och P-gp/BCRP-medierade vägar, bör en startdos på den kroppsviktsjusterade motsvarigheten till 0,5 mg av den orala suspensionen 3 gånger dagligen (se tabell 2) övervägas för att minska risken för hypotension. Patienten ska kontrolleras gällande tecken och symtom på hypotension när behandling initieras samt under behandlingen. Överväg att reducera dosen till patienter som står på riociguat i doser på den kroppsviktsjusterade motsvarigheten till 1,0 mg av den orala suspensionen (se tabell 1 och tabell 2) eller högre om patienten visar tecken eller symtom på hypotension (se avsnitt 4.5).

Inga kliniska data finns tillgängliga för barn och ungdomar under 18 år som får samtidig systemisk behandling med starka hämmare av CYP, P‑gp eller BCRP.

**Tabell 2: Kroppsviktsjusterad Adempasdos för pediatriska patienter som väger mindre än 50 kg för att uppnå dosering motsvarande 0,5 mg hos vuxna**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Kroppsvikt** | 12 kg till < 20 kg | 20 kg till < 25 kg | 25 kg till < 30 kg | 30 kg till < 40 kg | 40 kg till < 50 kg |
| **Motsvarande 0,5 mg (ml)\*** | 1,0 | 1,2 | 1,4 | 1,8 | 2,2 |

*\** en dos (ml) ges 3 gånger dagligen

*Rökare*

Rökare ska uppmanas att sluta röka på grund av risk för sämre behandlingssvar. Plasmakoncentrationen av riociguat är lägre hos rökare än hos icke-rökare. Dosen kan behöva ökas till den kroppsviktsjusterade motsvarigheten till den maximala dagliga dosen 2,5 mg 3 gånger dagligen hos patienter som röker eller börjar röka under behandlingen (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Hos patienter som slutar röka kan dosen behöva sänkas.

*Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för riociguat har inte fastställts hos följande pediatriska populationer:

* Barn i åldern < 6 år (se avsnitt 4.1), på grund av säkerhetsfrågor. Preklinisk data visar på en ogynnsam effekt på växande skelett (se avsnitt 5.3)
* Barn med PAH i åldern 6 till < 12 år med systoliskt blodtryck < 90 mmHg vid behandlingsstart (se avsnitt 4.3)
* Barn och ungdomar med PAH i åldern 12 till < 18 år med systoliskt blodtryck < 95 mmHg vid behandlingsstart (se avsnitt 4.3)
* Barn och ungdomar med kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH) i åldern < 18 år (se avsnitt 4.1).

Administreringssätt

För oral användning.

Hälso- och sjukvårdspersonalen ska ange den individuella dosen i ”ml” på ytterkartongen efter ”Dos”.

För att säkerställa rätt dosering ska hälso-och sjukvårdspersonalen informera patienten eller vårdaren om vilken blå spruta (Liquid Dosing Device Non-Luer) som ska användas:

* Doser på upp till 5 ml ska ges med 5 ml-sprutan.
* Doser på mer än 5 ml ska ges med 10 ml-sprutan.
* Doser på 11 ml ska ges med 10 ml-sprutan (2x 5,5 ml).

Anvisningar om beredning av den orala suspensionen före administrering finns i avsnitt 6.6.

Patienter, föräldrar och/eller vårdare ska instrueras att läsa avsnittet ”Bruksanvisning” noga innan Adempas används för första gången och före administering av varje dos. Patienten måste svälja hela läkemedelsdosen.

En detaljerad ”Bruksanvisning” finns i slutet av bipacksedeln.

*Föda*

Riociguat kan vanligtvis tas med eller utan föda. Som försiktighetsåtgärd, för patienter med benägenhet för hypotension, rekommenderas inte omväxlande intag av riociguat med och utan föda på grund av ökade maximala plasmakoncentrationsnivåer av riociguat vid fastande tillstånd jämfört med vid samtidigt födointag (se avsnitt 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

* Samtidig administrering med PDE5‑hämmare (såsom sildenafil, tadalafil, vardenafil) (se avsnitt 4.2 och 4.5).
* Gravt nedsatt leverfunktion (Child‑Pugh C).
* Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
* Graviditet (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.6).
* Samtidig administrering med alla former av nitrater och kväveoxidgivare (såsom amylnitrit) inklusive partydroger, så kallade ”poppers” (se avsnitt 4.5).
* Samtidig användning med andra stimulerare av lösligt guanylatcyklas.
* Insättning av behandling för
- barn i åldern 6 till < 12 år med systoliskt blodtryck < 90 mmHg
- patienter ≥ 12 till < 18år med systoliskt blodtryck < 95 mmHg.
* Patienter med pulmonell hypertension associerad med idiopatiska interstitiella pneumonier (PH-IIP) (se avsnitt 5.1).

**4.4 Varningar och försiktighet**

Inom pulmonell arteriell hypertension, har studier med riociguat huvudsakligen utförts på former relaterade till idiopatisk eller hereditär PAH och PAH associerad med bindvävssjukdom. Riociguat rekommenderas inte vid andra former av PAH som inte har studerats (se avsnitt 5.1).

Pulmonell veno-ocklusiv sjukdom

Pulmonella vasodilatatorer kan signifikant försämra kardiovaskulär status hos patienter med pulmonell veno-ocklusiv sjukdom (PVOD). Administrering av riociguat rekommenderas därför inte till sådana patienter. Om tecken på lungödem uppträder, ska möjligheten av associerad PVOD övervägas och behandlingen med riociguat sättas ut.

Blödning i luftvägarna

Sannolikheten för blödning i luftvägarna är större hos patienter med pulmonell hypertension, särskilt hos patienter som får antikoagulantiabehandling. Noggrann kontroll av patienter som tar antikoagulantia enligt sedvanlig medicinsk praxis rekommenderas.

Risken för allvarlig och dödlig blödning i luftvägarna kan öka ytterligare under behandling med riociguat, särskilt hos patienter med riskfaktorer, såsom nyligen genomgångna episoder av allvarlig hemoptys, inklusive de som behandlats med bronkial arteriell embolisering. Riociguat ska undvikas hos patienter med allvarlig hemoptys i anamnesen eller som tidigare har genomgått bronkial arteriell embolisering. Vid blödning i luftvägarna ska förskrivaren regelbundet bedöma nytta/risk med fortsatt behandling.

Allvarlig blödning inträffade hos 2,4 % (12/490) av patienterna som tog riociguat jämfört med 0/214 patienter på placebo. Allvarlig hemoptys förekom hos 1 % (5/490) av patienterna som tog riociguat jämfört med 0/214 patienter som tog placebo, inklusive ett fall med dödlig utgång. Allvarliga fall med blödningar inkluderade även 2 patienter med vaginal blödning, 2 med blödning vid kateterinfart, och 1 vardera med subduralt hematom, hematemes och intraabdominell blödning.

Hypotension

Riociguat har kärlvidgande egenskaper som kan leda till blodtrycksfall. Innan riociguat förskrivs ska läkaren noga överväga huruvida patienter med vissa underliggande tillstånd kan påverkas negativt av kärlvidgande effekter (t.ex. patienter på blodtryckssänkande behandling eller med hypotension i vila, hypovolemi, allvarligt utflödeshinder från vänsterkammaren eller autonom dysfunktion).

Riociguat får inte användas till patienter med ett systoliskt blodtryck under 95 mmHg (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Data för vuxna patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) är begränsade och det finns inga data för patienter på dialys, därför rekommenderas inte riociguat till dessa patienter. Patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion ingick i de pivotala studierna. Exponeringen av riociguat är större hos dessa patienter (se avsnitt 5.2). Dessa patienter löper ökad risk för hypotension och särskild försiktighet ska iakttas under individuell dostitrering.

Nedsatt leverfunktion

Det finns ingen erfarenhet hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child‑Pugh C); riociguat är kontraindicerat hos dessa patienter (se avsnitt 4.3). Farmakokinetiska data visar att högre exponering av riociguat observerades hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child‑Pugh B) (se avsnitt 5.2). Särskild försiktighet ska iakttas under individuell dostitrering.

Det finns ingen klinisk erfarenhet av riociguat hos patienter med förhöjda leveraminotransferaser (>3 x övre normalgränsen [*Upper Limit of Normal*, ULN]) eller med förhöjt direkt bilirubin (>2 x ULN) före behandlingsstart; riociguat rekommenderas inte till dessa patienter.

Graviditet/kontraception

Adempas är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Kvinnliga patienter som kan bli gravida ska därför använda en säker preventivmedelsmetod. Månadsvisa graviditetstest rekommenderas.

Rökare

Plasmakoncentrationen av riociguat är reducerad hos rökare jämfört med hos icke-rökare. Dosjustering kan vara nödvändig för patienter som börjar eller slutar röka under behandling med riociguat (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hjälpämnen med känd effekt

*Adempas innehåller natriumbensoat*

Granulat till oral suspension innehåller 1,8 mg natriumbensoat (E 211) per ml oral suspension.

*Adempas innehåller natrium*

Granulat till oral suspension innehåller 0,5 mg natrium per ml oral suspension. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml oral suspension, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

**4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna. Den absoluta omfattningen av interaktioner hos den pediatriska populationen är därför inte känd. Interaktionsdata erhållna hos vuxna och varningarna i avsnitt 4.4. ska beaktas för den pediatriska populationen.

Farmakodynamiska interaktioner

*Nitrater*

I en klinisk studie förstärkte den högsta dosen av riociguat (2,5 mg tabletter 3 gånger dagligen) den blodtryckssänkande effekten av sublingualt nitroglycerin (0,4 mg) taget 4 och 8 timmar efter intag. Samtidig administrering av riociguat med alla former av nitrater och kväveoxidgivare (såsom amylnitrit), inklusive partydroger, så kallade ”poppers”, är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

*PDE5‑hämmare*

Prekliniska studier i djurmodeller visade additiv systemisk blodtryckssänkande effekt när riociguat kombinerades med antingen sildenafil eller vardenafil. Vid ökade doser observerades mer än additiva effekter på systemiskt blodtryck i några fall.

I en exploratorisk interaktionsstudie med 7 PAH-patienter på stabil behandling med sildenafil (20 mg 3 gånger dagligen) gav enkeldoser av riociguat (0,5 mg och 1 mg sekventiellt) additiva hemodynamiska effekter. Doser över 1 mg riociguat undersöktes inte i denna studie.

En 12‑veckors kombinationsstudie utfördes på 18 patienter med PAH på stabil behandling med sildenafil (20 mg 3 gånger dagligen) och riociguat (1,0 mg till 2,5 mg 3 gånger dagligen) jämfört med enbart sildenafil. I den långvariga förlängningsdelen av denna studie (utan kontroller) resulterade samtidig användning av sildenafil och riociguat i en hög frekvens av behandlingsavbrott, främst på grund av hypotension. Det fanns ingen evidens för att kombinationen hade någon gynnsam klinisk effekt hos den studerade populationen.

Samtidig administrering av riociguat med PDE5‑hämmare (såsom sildenafil, tadalafil, vardenafil) är kontraindicerad (se avsnitt 4.2 och 4.3).

RESPITE var en 24-veckor lång studie utan kontroller, som undersökte byte av behandling från PDE5-hämmare till riociguat hos 61 vuxna PAH patienter på en stabil behandling med PDE5-hämmare. Samtliga patienter var WHO funktionsklass III och 82 % av patienterna fick en bakgrundsbehandling med en endotelinreceptorantagonist (ERA). För byte av behandling från PDE5-hämmare till riociguat var medianen för behandlingsfri tid 1 dag för sildenafil och 3 dagar för tadalafil. Sammantaget var den observerade säkerhetsprofilen i studien jämförbar med den som observerades i de pivotala studierna, inga allvarliga biverkningar rapporterades under övergångsperioden. Sex patienter (10 %) upplevde minst ett tillfälle av klinisk försämring inkluderat två dödsfall som inte var relaterade till studieläkemedlet. Förändringar från baslinjen tyder på en fördelaktig effekt hos utvalda patienter, till exempel förbättring av 6MWD (+ 31m), N‑terminal pro‑B‑typ natriuretisk peptid (NT-proBNP) nivåer (-347 pg/ml), procentuell fördelning av WHO funktionsklass I/II/III/IV (2 %/52 %/46 %/0 %) och hjärtindex (+ 0,3 l/min/m2).

*Stimulerare av lösligt guanylatcyklas*

Samtidig användning av riociguat med andra stimulerare av lösligt guanylatcyklas är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

*Warfarin/fenprokumon*

Samtidig behandling med riociguat och warfarin påverkade inte den antikoagulansinducerade protrombintiden. Samtidig användning av riociguat med andra kumarinderivat (t.ex. fenprokumon) förväntas inte heller påverka protrombintiden.

Inga farmakokinetiska interaktioner mellan riociguat och CYP2C9‑substratet warfarin påvisades *in vivo*.

*Acetylsalicylsyra*

Riociguat ökade inte den acetylsalicylsyrainducerade blödningstiden och påverkade inte trombocytaggregationen hos människa.

Andra substansers effekter på riociguat

Riociguat elimineras huvudsakligen via cytokrom P450-medierad (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2) oxidativ metabolism, direkt utsöndring av oförändrat riociguat via galla/feces och renal utsöndring av oförändrat riociguat via glomerulusfiltration.

*Samtidig användning av starka hämmare av flera CYP och P-gp/BCRP-medierade vägar*

Samtidig användning av riociguat och starka hämmare av flera CYP- samt P‑gp/BCRP-medierade vägar, såsom azolantimykotika (t.ex. ketokonazol, posakonazol, itrakonazol) eller hiv‑proteashämmare (t.ex. ritonavir) leder till en uttalad ökning av exponeringen för riociguat: Samtidig administrering av HAART-kombinationer ledde till en ökning av genomsnittlig AUC för riociguat med upp till 160 % och en ökning av genomsnittligt Cmax med cirka 30 %. Säkerhetsprofilen som observerades hos HIV-patienter som tog en enkeldos på 0,5 mg riociguat tillsammans med olika kombinationer av HIV-läkemedel som används inom HAART var generellt jämförbar med den hos andra patientpopulationer. Samtidig administrering av 400 mg ketokonazol en gång dagligen ledde till en 150‑procentig (intervall upp till 370 %) ökning av genomsnittligt AUC för riociguat och en 46‑procentig ökning av genomsnittligt Cmax. Terminal halveringstid ökade från 7,3 till 9,2 timmar och total kroppsclearance sjönk från 6,1 till 2,4 l/tim.

Gör en individuell nytta-riskbedömning av varje patient innan förskrivning av riociguat till patienter som står på en stabil dos av starka hämmare av flera CYP och P-gp/BCRP-medierade vägar.

För att minska risken för hypotension när behandling med riociguat påbörjas hos patienter med stabila doser av starka hämmare av flera CYP (speciellt CYP1A1 och CYP3A4)- och P‑gp/BCRP-medierade vägar, ska en reducering av startdosen övervägas. Det rekommenderas att kontrollera dessa patienter gällande tecken och symtom på hypotension (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med en stabil dos av riociguat rekommenderas inte att behandling med starka hämmare av flera CYP och P-gp/BCRP-medierade vägar påbörjas då ingen dosrekommendation kan ges på grund av begränsade data. Alternativ behandling bör övervägas.

*Samtidig användning med CYP1A1, UGT1A1 och UGT1A9 hämmare*

Av de rekombinanta CYP‑isoformer som undersökts *in vitro* var CYP1A1 den som effektivast katalyserade bildningen av riociguats huvudmetabolit. Klassen tyrosinkinashämmare identifierades som potenta hämmare av CYP1A1, varav erlotinib och gefitinib var de som uppvisade störst hämmande potens *in vitro*. Läkemedelsinteraktioner genom hämning av CYP1A1 kan därför leda till ökad exponering för riociguat, särskilt hos rökare (se avsnitt 5.2). Starka CYP1A1-hämmare ska användas med försiktighet.

Hämmare av UDP-glykosyltransferaserna (UGT) 1A1 och 1A9 kan potentiellt öka exponeringen av riociguatmetaboliten M-1, som är farmakologiskt aktiv (farmakologisk aktivitetet: 1/10 till 1/3 av riociguat). Vid samtidig administrering av dessa substanser, följ rekommendationen för dostitrering (se avsnitt 4.2).

*Samtidig användning med andra CYP- och P-gp/BCRP-hämmare*

Läkemedel som är starka hämmare av P‑gp/BCRP, såsom immunhämmaren ciklosporin A, ska användas med försiktighet (se avsnitt 5.2).

*Samtidig användning med läkemedel som ökar gastriskt pH*

Riociguat är mindre lösligt vid neutralt pH än i surt medium. Samtidig behandling med läkemedel som höjer pH i övre delen av tarmen kan leda till lägre oral biotillgänglighet.

Samtidig administrering av aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxidantacida minskar genomsnittlig AUC för riociguat med 34 % och genomsnittligt Cmax med 56 % (se avsnitt 4.2). Antacida bör tas minst 2 timmar före eller 1 timme efter riociguat.

*Samtidig användning med CYP3A4-inducerare*

Bosentan, som rapporteras vara en måttlig inducerare av CYP3A4, ledde till en sänkning av steady state-koncentrationerna av riociguat med 27 % hos patienter med PAH (se avsnitt 4.1 och 5.1). Vid samtidig administrering av bosentan, följ rekommendationen för dostitrering (se avsnitt 4.2).

Samtidig användning av riociguat med starka CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, fenobarbiton eller johannesört) kan också leda till sänkta plasmakoncentrationer av riociguat. Vid samtidig administrering av starka CYP3A4-inducerare, följ rekomendationen för dostitrering (se avsnitt 4.2).

*Rökning*

Exponeringen för riociguat är 50–60 % lägre hos cigarettrökare (se avsnitt 5.2). Patienter uppmanas därför att sluta röka (se avsnitt 4.2).

Riociguats effekter på andra substanser

Riociguat och dess huvudmetabolit är starka hämmare av CYP1A1 *in vitro*. Kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner med läkemedel som ges samtidigt och som i hög grad elimineras via CYP1A1-medierad metabolism, såsom erlotinib eller granisetron, kan därför inte uteslutas.

Riociguat och dess huvudmetabolit är varken hämmare eller inducerare av viktiga CYP-isoformer (inklusive CYP3A4) eller transportörer (t.ex. P‑gp/BCRP) *in vitro* vid terapeutiska plasmakoncentrationer.

Patienter får inte bli gravida under behandling med riociguat (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering till friska kvinnliga frivilliga forskningspersoner visade att riociguat (2,5 mg 3 gånger dagligen) inte hade någon kliniskt relevant effekt på plasmanivåerna av kombinerade orala antikonceptionsmedel innehållande levonorgestrel och etinylestradiol. Baserat på denna studie samt eftersom riociguat inte är en inducerare av något av de relevanta metabola enzymerna, förväntas heller ingen farmakokinetisk interaktion med andra hormonella antikonceptionsmedel.

**4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Fertila kvinnor / Preventivmetod

Fertila kvinnor och tonårsflickor måste använda effektiv preventivmetod under behandling med riociguat.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av riociguat hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter och passage via placenta (se avsnitt 5.3). Riociguat är därför kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Månatliga graviditetstester rekommenderas.

Amning

Det finns inga tillgängliga data om användning av riociguat hos ammande kvinnor. Data från djur tyder på att riociguat utsöndras i mjölk. Riociguat ska inte användas under amning på grund av risken för allvarliga biverkningar hos spädbarn som ammas. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med detta läkemedel.

Fertilitet

Inga specifika studier har utförts med riociguat på människa för att utvärdera effekterna på fertilitet. I en reproduktionstoxikologisk studie på råtta sågs minskad testikelvikt men inga effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3). Det är inte känt vilken relevans detta fynd har för människan.

**4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Riociguat har måttlig effekt på förmågan att cykla, framföra fordon och använda maskiner. Yrsel har rapporterats och kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8). Patienter ska känna till hur de reagerar på detta läkemedel innan de cyklar, framför fordon eller använder maskiner.

**4.8 Biverkningar**

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Säkerheten för riociguat hos vuxna har utvärderats i fas III‑studier på 650 patienter med CTEPH eller PAH som fått minst en dos riociguat (se avsnitt 5.1). Vid längre observation från långtids-förlängningsstudier utan kontroller var säkerhetsprofilen snarlik den som observerades i de placebokontrollerade fas III-prövningarna.

De flesta biverkningarna orsakas av relaxering av glatta muskelceller i kärlen eller magtarmkanalen.

De vanligaste rapporterade biverkningarna, som förekom hos ≥ 10 % av patienterna under behandling med riociguat (upp till 2,5 mg 3 gånger dagligen), var huvudvärk, yrsel, dyspepsi, perifert ödem, illamående, diarré och kräkning.

Allvarlig hemoptys och lungblödning, inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter med CTEPH eller PAH som behandlats med riociguat (se avsnitt 4.4).

Säkerhetsprofilen för riociguat hos patienter med CTEPH respektive PAH förefaller vara likartad och därför presenteras den samlade frekvensen för de biverkningar som identifierades i placebokontrollerade 12- och 16‑veckors studier i tabellen nedan (se tabell 3).

Biverkningar i tabellform

De biverkningar som rapporterats med riociguat listas i tabellen nedan efter organsystemklass enligt MedDRA och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 3:** Biverkningar rapporterade med riociguat hos vuxna patienter i fas III‑studierna (sammanslagna data från CHEST 1 och PATENT 1)

| Organsystemklassenligt MedDRA | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga |
| --- | --- | --- | --- |
| Infektioner och infestationer |  | Gastroenterit |  |
| Blodet och lymfsystemet |  | Anemi (inkl. respektive laboratorieparametrar) |  |
| Centrala och perifera nervsystemet | YrselHuvudvärk |  |  |
| Hjärtat |  | Palpitationer |  |
| Blodkärl |  | Hypotension |  |
| Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum |  | HemoptysEpistaxisNästäppa | Lungblödning\* |
| Magtarmkanalen | DyspepsiDiarréIllamåendeKräkning | GastritGatroesofageal refluxsjukdomDysfagiSmärta i magtarmkanalen och bukenFörstoppningUtspänd buk |  |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Perifert ödem |  |  |

\* dödlig lungblödning rapporterades i långvariga förlängningsstudier utan kontroller

Pediatriska patienter

Säkerheten för riociguat har undersökts hos 24 pediatriska patienter i åldern 6 till under 18 år under 24 veckor i en öppen studie utan kontrollgrupp (PATENT-CHILD) som bestod av en fas med individuell dostitrering med start vid 1 mg (justerad för kroppsvikt) i 8 veckor och en underhållsfas som pågick i upp till 16 veckor (se avsnitt 4.2), följd av en frivillig långtidsförlängningsfas. De vanligaste biverkningarna, inklusive den långtidsförlängningsfasen, var hypotension och huvudvärk som förekom hos 4/24 respektive 2/24 patienter.

Säkerhetsdata överensstämmer generellt med den säkerhetsprofil som observerats hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Överdosering**

Oavsiktlig överdosering hos vuxna med totala dagliga doser på 9 till 25 mg riociguat mellan 2 och 32 dagar rapporterades. Biverkningarna var likartade dem som ses vid lägre doser (se avsnitt 4.8).

I händelse av överdosering ska understödjande standardåtgärder vidtas efter behov.

I händelse av uttalad hypotension kan aktivt cirkulationsstöd krävas.

Med tanke på den höga plasmaproteinbindningen förväntas inte riociguat vara dialyserbart.

**5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

**5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antihypertensiva medel (antihypertensiva medel för pulmonell arteriell hypertension), ATC‑kod: C02KX05

Verkningsmekanism

Riociguat stimulerar lösligt guanylatcyklas (sGC), ett enzym i hjärt-lungsystemet, och receptorn för kväveoxid (NO). När NO binds till sGC, katalyserar enzymet syntesen av signalmolekylen cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP). Intracellulärt cGMP spelar en viktig roll i regleringsprocesser som påverkar kärltonus, proliferation, fibros och inflammation.

Pulmonell hypertension är associerad med endoteldysfunktion, försämrad NO‑syntes och otillräcklig stimulering av NO‑sGC‑cGMP‑vägen.

Riociguat har en dubbel verkningsmekanism. Det sensitiviserar sGC för endogent NO genom att stabilisera NO‑sGC‑bindningen. Riociguat stimulerar också sGC direkt oberoende av NO.

Riociguat återställer NO‑sGC‑cGMP‑vägen och leder till ökad produktion av cGMP.

Farmakodynamisk effekt

Riociguat återställer NO‑sGC‑cGM‑vägen vilket leder till en signifikant förbättring av hemodynamiken i pulmonella kärl och en ökning av fysisk arbetsförmåga.

Det finns ett direkt samband mellan plasmakoncentrationen av riociguat och hemodynamiska parametrar såsom systemiskt och pulmonellt kärlmotstånd, systoliskt blodtryck och hjärtminutvolym.

Klinisk effekt och säkerhet

*Effekt hos vuxna patienter med PAH*

En randomiserad, dubbelblind, multinationell, placebokontrollerad fas III-studie (PATENT‑1) utfördes på 443 vuxna patienter med PAH (riociguat individuellt dostitrerat upp till 2,5 mg 3 gånger dagligen: n=254, placebo: n=126, riociguat dostitrerat upp till maximalt 1,5 mg (exploratorisk dosgrupp utan statistiska tester; n=63)). Patienterna hade antingen inte behandlats tidigare (50 %) eller hade behandlats tidigare med en ERA (43 %) eller en prostacyklinanalog (inhalerad (iloprost), oral (beraprost) eller subkutan (treprostinil); 7 %) och hade diagnostiserats med idiopatisk eller hereditär PAH (63,4 %), PAH associerad med bindvävssjukdom (25,1 %) och medfödd hjärtsjukdom (7,9 %).

Under de första 8 veckorna titrerades riociguat varannan vecka på basis av patientens systoliska blodtryck och tecken eller symtom på hypotension till optimal individuell dos (intervall 0,5 mg till 2,5 mg 3 gånger dagligen), vilken sedan bibehölls under ytterligare 4 veckor. Studiens primära effektmått var den placebojusterade förändringen från baslinjen av 6MWD vid det sista besöket (vecka 12).

Vid det sista besöket var ökningen av 6MWD med individuellt dostitrerat (IDT) riociguat 36 m (95 % KI: 20 m till 52 m; p<0,0001) jämfört med placebo. För patienter som inte behandlats tidigare (n=189) var förbättringen 38 m och för tidigare behandlade patienter (n=191) var den 36 m (ITT-analys, se tabell 4). Ytterligare exploratorisk subgruppsanalys visade en behandlingseffekt på 26 m (95 % KI: 5 m till 46 m) hos patienter som tidigare behandlats med ERA (n=167) och en behandlingseffekt på 101 m (95 % KI: 27 m till 176 m) hos patienter som tidigare behandlats med prostacyklinanaloger (n=27).

**Tabell 4:** Effekter av riociguat på 6MWD i PATENT‑1 vid sista besöket

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  **Hela patientpopulationen** | **Riociguat IDT****(n=254)** | **Placebo****(n=126)** | **Riociguat CT****(n=63)** |
| Baslinjen (m)[SD] | 361[68] | 368[75] | 363[67] |
| Genomsnittlig förändring från baslinjen (m)[SD] | 30[66] | ‑6[86] | 31[79] |
| Placebojusterad skillnad (m)95 % KI, [p‑värde] | 3620 m till 52 m [<0,0001] |  |
| **Patienter i****funktionsklass III** | **Riociguat IDT****(n=140)** | **Placebo****(n=58)** | **Riociguat CT****(n=39)** |
| Baslinjen (m)[SD] | 338[70] | 347[78] | 351[68] |
| Genomsnittlig förändring från baslinjen (m)[SD] | 31[64] | -27[98] | 29[94] |
| Placebojusterad skillnad (m)95 % KI | 5835 till 81 |  |
| **Patienter i****funktionsklass II** | **Riociguat IDT****(n=108)** | **Placebo****(n=60)** | **Riociguat CT****(n=19)** |
| Baslinjen (m)[SD] | 392[51] | 393[61] | 378[64] |
| Genomsnittlig förändring från baslinjen (m)[SD] | 29[69] | 19[63] | 43[50] |
| Placebojusterad skillnad (m)95 % KI | 10-11 till 31 |  |
|  **Tidigare obehandlad patientpopulation** | **Riociguat IDT****(n=123)** | **Placebo****(n=66)** | **Riociguat CT****(n=32)** |
| Baslinjen (m)[SD] | 370[66] | 360[80] | 347[72] |
| Genomsnittlig förändring från baslinjen (m)[SD] | 32[74] | ‑6[88] | 49[47] |
| Placebojusterad skillnad (m)95 % KI | 3814 till 62 |  |
|  **Tidigare behandlad patientpopulation** | **Riociguat IDT****(n=131)** | **Placebo****(n=60)** | **Riociguat CT****(n=31)** |
| Baslinjen (m)[SD] | 353[69] | 376[68] | 380[57] |
| Genomsnittlig förändring från baslinjen (m)[SD] | 27[58] | ‑5[83] | 12[100] |
| Placebojusterad skillnad (m)95 % KI | 3615 till 56 |  |

Förbättringen av ansträngningskapacitet åtföljdes av konsekvent förbättring av flera kliniskt relevanta sekundära effektmått. Dessa fynd överensstämde med förbättringar av ytterligare hemodynamiska parametrar (se tabell 5).

**Tabell 5:** Effekter av riociguat i PATENT‑1 på PVR och NT-proBNP vid sista besöket

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **PVR** | **Riociguat IDT****(n=232)** | **Placebo****(n=107)** | **Riociguat CT****(n=58)** |
| Baslinjen (dyn·s·cm‑5)[SD] | 791[452,6] | 834,1[476,7] | 847,8[548,2] |
| Genomsnittlig förändring av PVR vid baslinjen (dyn·s·cm‑5)[SD] | ‑223[260,1] | ‑8,9[316,6] | ‑167,8[320,2] |
| Placebojusterad skillnad (dyn·s·cm‑5)95 % KI, [p‑värde] | ‑225,7‑281,4 till ‑170,1[<0,0001] |  |
| **NT‑proBNP** | **Riociguat IDT****(n=228)** | **Placebo****(n=106)** | **Riociguat CT****(n=54)** |
| Baslinjen (ng/l)[SD] | 1 026,7[1 799,2] | 1 228,1[1 774,9] | 1 189,7[1 404,7] |
| Genomsnittlig förändring från baslinjen (ng/l)[SD] | ‑197,9[1 721,3] | 232,4[1 011,1] | ‑471,5[913,0] |
| Placebojusterad skillnad (ng/l)95 % KI, [p‑värde] | ‑431,8‑781,5 till ‑82,1 [<0,0001] |  |
| **Förändring av WHO‑funktionsklass** | **Riociguat IDT****(n=254)** | **Placebo****(n=125)** | **Riociguat CT****(n=63)** |
| Förbättrad | 53 (20,9 %) | 18 (14,4 %) | 15 (23,8 %) |
| Stabil | 192 (75,6 %) | 89 (71,2 %) | 43 (68,3 %) |
| Försämrad | 9 (3,6 %) | 18 (14,4 %) | 5 (7,9 %) |
| p‑värde | 0,0033 |  |

Riociguatbehandlade patienter upplevde en signifikant längre tid till klinisk försämring jämfört med placebobehandlade patienter (p = 0,0046), stratifierat log‑ranktest) (se tabell 6).

**Tabell 6:** Effekter av riociguat i PATENT‑1 på händelser med klinisk försämring

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Händelser med klinisk försämring** | **Riociguat IDT****(n=254)** | **Placebo****(n=126)** | **Riociguat CT****(n=63)** |
| Patienter med någon klinisk försämring | 3 (1,2 %) | 8 (6,3 %) | 2 (3,2 %) |
|  Dödsfall | 2 (0,8 %) | 3 (2,4 %) | 1 (1,6 %) |
|  Sjukhusinläggning på grund av PH | 1 (0,4 %) | 4 (3,2 %) | 0 |
|  Minskning av 6MWD på grund av PH | 1 (0,4 %) | 2 (1,6 %) | 1 (1,6 %) |
|  Persisterande försämring av funktionsklass på grund av PH | 0 | 1 (0,8 %) | 0 |
|  Start av ny PH‑behandling | 1 (0,4 %) | 5 (4,0 %) | 1 (1,6 %) |

Patienter behandlade med riociguat hade signifikant förbättring av dyspné-poäng på Borgs CR‑10‑skala (genomsnittlig förändring från baslinjen (SD): riociguat ‑0,4 (2), placebo 0,1 (2); p = 0,0022).

Biverkningar som ledde till utsättning förekom mindre ofta i båda grupper som behandlades med riociguat än i placebogruppen (riociguat IDT 1,0–2,5 mg, 3,1 %; riociguat CT 1,6 %; placebo 7,1 %).

*Långtidsbehandling av PAH*

En öppen förlängningsstudie (PATENT‑2) inkluderade 396 vuxna patienter som hade slutfört PATENT‑1.

I PATENT‑2 var genomsnittlig (SD) behandlingstid i den totala gruppen (inte inkluderande exponering i PATENT‑1) 1 375 (772) dagar och mediantiden var 1 331 dagar (från 1 till 3 565 dagar). Total behandlingsexponering var cirka 1 år (minst 48 veckor) för 90 %, 2 år (minst 96 veckor) för 85 % och 3 år (minst 144 veckor) för 70 % av patienterna. Total behandlingsexponering var 1 491 personår.

Säkerhetsprofilen i PATENT‑2 var snarlik den som observerades i pivotala prövningar. Efter behandling med riociguat var genomsnittlig förbättring av 6MWD i hela populationen 50 m vid 12 månader (n=347), 46 m vid 24 månader (n=311) och 46 m vid 36 månader (n=238) jämfört med baslinjen. Förbättringar av 6MWD kvarstod till slutet av studien.

I tabell 7 visas andelen patienter\* med förändring av WHO-funktionsklass under behandling med riociguat jämfört med baslinjen.

**Tabell 7: PATENT**‑**2: Förändring av WHO-funktionsklass**

|  |
| --- |
|  | Förändringar av WHO-funktionsklass (n (%) patienter) |
| Behandlingstid i PATENT‑2 | Förbättrad | Stabil | Försämrad |
| 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 %) |
| \*Patienterna deltog i studien tills läkemedlet var godkänt och kommersiellt tillgängligt i sina respektive länder. |

Sannolikheten för överlevnad efter 1, 2 och 3 års behandling med riociguat var 97 %, 93 % respektive 88 %.

*Effekt hos pediatriska patienter med PAH*

*PATENT-CHILD*

Säkerhet och tolerabilitet för riociguat administrerat 3 gånger dagligen i 24 veckor utvärderades i en öppen studie, utan kontrollgrupp, på 24 pediatriska patienter med PAH i åldern 6 till under 18 år (median 9,5 år). Endast patienter som fick stabila doser av ERA (n=15, 62,5 %) eller ERA + prostacyklinanalog (PCA) (n=9, 37,5 %) inkluderades och de fortsatte med sin PAH-behandling under studien. Det huvudsakliga explorativa effektmåttet i studien var fysisk arbetsförmåga (6MWD).

Etiologin för PAH var idiopatisk (n=18, 75,0 %), ihållande kongenital PAH trots slutning av shunt (n=4, 16,7 %), ärftlig (n=1, 4,2 %) och pulmonell hypertension associerad med utvecklingsavvikelser (n=1, 4,2 %). Två avgränsade åldersgrupper inkluderades (≥ 6 till < 12 år [n=6] och ≥ 12 till < 18 år [n=18]).

Vid baslinjen klassificerades flertalet av patienterna som WHO‑funktionsklass II (n=18, 75 %), en patient (4,2 %) som WHO‑funktionsklass I och fem patienter (20,8 %) som WHO-funktionsklass III. Genomsnittlig 6MWD vid baslinjen var 442,12 m.

Den 24 veckor långa behandlingsperioden slutfördes av 21 patienter medan 3 patienter avbröt studien på grund av biverkningar.

För patienter med bedömningar vid baslinjen och vecka 24 var:

* genomsnittlig förändring av 6MWD från baslinjen +23,01 m (SD 68,8) (n=19)
* WHO-funktionsklass förblev stabil jämfört med baslinjen (n=21).
* medianförändring i NT-proBNP var -12,05 pg/ml (n=14).

Två patienter lades in på sjukhus för högersidig hjärtsvikt.

Långtidsdata genererades från 21 patienter som slutförde de första 24 behandlingsveckorna i PATENT-CHILD. Samtliga patienter fortsatte att få riociguat i kombination med antingen ERA eller ERA + PCA. Genomsnittlig total exponeringtid för riociguatbehandling var 109,79 ± 80,38 veckor (upp till 311,9 veckor); 37,5 % (n=9) av patienterna behandlades i minst 104 veckor och 8,3 % (n=2) i minst 208 veckor.

Under den långtidsförlängningsfasen (LTE-fasen) bibehölls förbättringar eller stabiliseringar av 6MWD för patienter på behandling, med observerade genomsnittliga förändringar från baslinjen (före behandlingsstart [PATENT-CHILD]) på +5,86 m månad 6, −3,43 m månad 12, +28,98 m månad 18 och −11,80 m månad 24.

Flertalet av patienterna förblev stabila vad avser WHO-funktionsklass II från baslinjen till månad 24. Klinisk försämring observerades hos totalt 8 (33,3 %) patienter, huvudfasen inkluderad. Sjukhusinläggning för högersidig hjärtsvikt rapporterades hos 5 (20,8 %) patienter. Inga dödsfall inträffade under observationsperioden.

*Patienter med pulmonell hypertension associerad med idiopatiska interstitiella pneumonier (PH-IIP)*

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas II-studie (RISE-IIP) för att utvärdera effekten och säkerheten för riociguat hos vuxna patienter med symtomatisk pulmonell hypertension associerad med idiopatiska interstitiella pneumonier (PH-IIP) avslutades tidigt på grund av en ökad risk för mortalitet och allvarliga biverkningar hos patienter som behandlades med riociguat samt bristande effekt. I huvudfasen av studien observerades fler fall med dödlig utgång (11 % respektive 4 %) och allvarliga biverkningar (37 % respektive 23 %) hos patienter som behandlades med riociguat. I långtidsuppföljningen observerades fler fall med dödlig utgång (21 %) hos de patienter som bytte från placebogrupen till riociguat än den grupp som fortsatte behandlingen med riociguat (3 %).

Riociguat är därför kontraindicerat för patienter med pulmonell hypertension associerad med idiopatiska interstitiella pneumonier (se avsnitt 4.3).

**5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Absorption

*Vuxna*

Riociguat har hög absolut biotillgänglighet (94 %). Riociguat absorberas snabbt med maximal koncentration (Cmax) 1–1,5 timmar efter tablettintag. Intag med föda påverkar AUC för riociguat något: Cmax minskade med 35 %.

Biotillgängligheten (AUC och Cmax) för riociguat administrerat oralt som en krossad tablett uppslammad i vatten eller i mjuk mat är jämförbar med den för en hel tablett (se avsnitt 4.2).

*Pediatrisk population*

Barn fick riociguat tablett eller oral suspension med eller utan samtidigt intag av föda. Populationsfarmakokinetisk modellering har visat att riociguat absorberas snabbt efter oral administrering hos barn liksom hos vuxna som tablett eller oral suspension. Ingen skillnad i absorptionshastighet eller absorptionsgrad observerades vid jämförelse mellan tablett och oral suspension.

Distribution

*Vuxna*

Plasmaproteinbindningen hos vuxna är hög, cirka 95 %, med serumalbumin och surt alfa‑1‑glykoprotein som de huvudsakliga bindande komponenterna. Distributionsvolymen är måttlig med en distributionsvolym vid steady state på cirka 30 l.

*Pediatrisk population*

Inga data finns tillgängliga om riociguats plasmaproteinbindning specifikt hos barn. Volymen vid steady-state (Vss) beräknad med populationsfarmakokinetisk modellering hos barn (i åldern 6 till < 18 år) efter oral administrering av riociguat är i genomsnitt 26 l.

Metabolism

*Vuxna*

N‑demetylering, katalyserad av CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 och CYP2J2, är den huvudsakliga metabola vägen för riociguat och leder till dess cirkulerande aktiva huvudmetabolit M‑1 (farmakologisk aktivitet: 1/10 till 1/3av riociguat) som metaboliseras ytterligare till den farmakologiskt inaktiva N‑glukuroniden.

CYP1A1 katalyserar bildningen av riociguats huvudmetabolit i levern och lungorna, och är känd för att induceras av polycykliska aromatiska kolväten, som, exempelvis, finns i cigarettrök.

*Pediatrisk population*

Inga data finns tillgängliga om metabolism specifikt hos barn och ungdomar under 18 år.

Eliminering

*Vuxna*

Allt riociguat (modersubstans och metaboliter) utsöndras via både renala (33–45 %) och biliära/fekala vägar (48–59 %). Cirka 4–19 % av den administrerade dosen utsöndrades som oförändrat riociguat via njurarna. Cirka 9–44 % av den administrerade dosen återfanns som oförändrat riociguat i feces.

Baserat på *in vitro*-data är riociguat och dess huvudmetabolit substrat för transportproteinerna P‑gp (P‑glykoprotein) och BCRP (bröstcancerresistent protein). Med en systemisk clearance på cirka 3‑6 l/tim kan riociguat klassificeras som ett läkemedel med låg clearance. Halveringstiden i eliminationsfasen är cirka 7 timmar hos friska frivilliga forskningspersoner och cirka 12 timmar hos patienter.

*Pediatrisk population*

Inga data finns tillgängliga om massbalans och metabolism specifikt hos barn och ungdomar under 18 år. Clearance (CL) beräknad med populationsfarmakokinetisk modellering hos barn (i åldern 6 till < 18 år) efter oral administrering av riociguat är i genomsnitt 2,48 l/tim. Det geometriska medelvärdet för halveringstiden (t1/2) beräknat med populationsfarmakokinetisk modellering var 8,24 tim.

Linjäritet

Farmakokinetiken för riociguat är linjär från 0,5 till 2,5 mg. Interindividuell variabilitet (CV) för riociguatexponering (AUC) är cirka 60 % för alla doser.

Den farmakokinetiska profilen hos barn är likartad den hos vuxna.

Särskilda populationer

*Kön*

Farmakokinetiska data visar inga relevanta könsrelaterade skillnader vad avser exponeringen för riociguat.

*Interetniska skillnader*

Hos vuxna visade farmakokinetiska data inga relevanta interetniska skillnader.

*Olika viktkategorier*

Hos vuxna visade farmakokinetiska data inga relevanta viktrelaterade skillnader vad avser exponeringen för riociguat.

*Nedsatt leverfunktion*

Hos cirrotiska vuxna patienter (icke-rökare) med lätt nedsatt leverfunktion (klassificerad som Child‑Pugh A) ökade genomsnittligt AUC för riociguat med 35 % jämfört med friska kontroller, vilket är inom normal intraindividuell variabilitet. Hos cirrotiska patienter (icke-rökare) med måttligt nedsatt leverfunktion (klassificerad som Child‑Pugh B) ökade genomsnittligt AUC för riociguat med 51 % jämfört med friska kontroller. Det finns inga data för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (klassificerad som Child‑Pugh C).

Inga kliniska data finns tillgängliga för barn och ungdomar under 18 år med nedsatt leverfunktion.

Patienter med ALAT >3 x ULN och bilirubin >2 x ULN studerades inte (se avsnitt 4.4).

*Nedsatt njurfunktion*

Totalt sett var genomsnittliga dos- och viktnormaliserade exponeringsvärden för riociguat högre hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. Motsvarande värden för huvudmetaboliten var högre hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med friska frivilliga forskningspersoner. Hos icke-rökande personer med lätt (kreatininclearance 80–50 ml/min), måttligt (kreatininclearance < 50–30 ml/min) eller gravt (kreatininclearance < 30 ml/min) nedsatt njurfunktion ökade plasmakoncentrationerna (AUC) för riociguat med 53 %, 139 % respektive 54 %.

Data för patienter med kreatininclearance < 30 ml/min är begränsade och det finns inga data för patienter på dialys.

På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas inte riociguat vara dialyserbart.

Inga kliniska data finns tillgängliga för barn och ungdomar under 18 år med nedsatt njurfunktion.

**5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid enkeldos, fototoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Effekter observerade i toxicitetsstudier med upprepad dos berodde huvudsakligen på överdriven farmakodynamisk aktivitet hos riociguat (hemodynamiska och glattmuskelrelaxerande effekter).

Hos växande, juvenila och pubertala råttor sågs effekter på benbildning. Hos juvenila råttor bestod förändringen i en förtjockning av trabekulärt ben och av hyperostos samt remodellering av metafysealt och diafysealt ben, medan en generell ökning av benmassan observerades hos pubertala råttor vid doser 10 gånger obundet AUC hos den pediatriska populationen. Den kliniska betydelsen av detta fynd är inte känd. Inga sådana effekter observerades hos juvenila råttor vid doser ≤ 2 gånger obundet AUC hos den pediatriska populationen eller hos vuxna råttor. Inga nya målorgan observerades.

I en fertilitetsstudie på råtta minskade testikelvikten vid systemisk exponering som var cirka 7 gånger högre än exponeringen hos människa, men inga effekter sågs på fertiliteten hos hanar eller honor. Måttlig passage över placenta observerades. Studier av utvecklingstoxicitet på råtta och kanin har visat på reproduktionstoxikologiska effekter av riociguat. Hos råtta observerades en ökad frekvens av hjärtmissbildning liksom minskad gestationsfrekvens på grund av tidig resorption vid maternell systemisk exponering som var cirka 8 gånger högre än exponeringen hos människan (2,5 mg 3 gånger dagligen). Hos kanin sågs abortering och fostertoxicitet från och med en cirka 4 gånger högre systemisk exponering än exponeringen hos människa (2,5 mg 3 gånger dagligen).

**6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

**6.1 Förteckning över hjälpämnen**

* vattenfri citronsyra (E 330)
* jordgubbssmak: bestående av maltodextrin, propylenglykol (E 1520), trietylcitrat (E 1505), smakämnen och smakberedningar.
* hypromellos
* mannitol (E 421)
* mikrokristallin cellulosa och karmellosnatrium
* natriumbensoat (E 211)
* sukralos (E 955)
* xantangummi (E 415)

**6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

**6.3 Hållbarhet**

2 år

Efter beredning

Efter beredning är suspensionen stabil i 14 dagar i rumstemperatur.

Förvara den beredda suspensionen upprätt.

**6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

**6.5 Förpackningstyp och innehåll**

En kartong innehåller:

* + en 250 ml flaska av brunt glas (typ III) försluten med ett barnskyddande skruvlock (polypropen)
	+ en 100 ml vattenspruta (polypropen)
	+ en flaskadapter (polypropen/polyeten/silikon)
	+ två 5 ml graderade blå sprutor (polypropen) för oral dosering

Volymmarkeringarna på den blå 5 ml‑sprutan börjar med 1 ml. Markeringarna visar steg på 0,2 ml.

* + två 10 ml blå sprutor (polypropen) för oral dosering

Volymmarkeringarna på den blå 10 ml‑sprutan börjar med 2 ml. Markeringarna visar steg på 0,5 ml.

**6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Detaljerad information om hantering, beredning och administrering av den orala suspensionen finns i ”Bruksanvisning” i slutet av bipacksedeln.

Anvisningar om beredning

Före beredning ska patienten, förälder och/eller vårdare tvätta händerna noga med tvål och sedan torka dem.

Före administrering måste granulatet beredas med icke kolsyrat dricksvatten till en homogen suspension. Detaljerad information finns i ”Bruksanvisning” i slutet av bipacksedeln.

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/907/021

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 27 mars 2014

Datum för senaste förnyelsen: 18 januari 2019

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

**BILAGA II**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

* **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats..

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

* **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

* på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten*,*
* när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**

**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

|  |
| --- |
| **1. LÄKEMEDLETS NAMN** |

Adempas 0,5 mg filmdragerade tabletter

Adempas 1 mg filmdragerade tabletter

Adempas 1,5 mg filmdragerade tabletter

Adempas 2 mg filmdragerade tabletter

Adempas 2,5 mg filmdragerade tabletter

riociguatum

|  |
| --- |
| **2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS** |

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg eller 2,5 mg riociguat.

|  |
| --- |
| **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN** |

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

|  |
| --- |
| **4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK** |

42 filmdragerade tabletter

84 filmdragerade tabletter

90 filmdragerade tabletter

294 filmdragerade tabletter

|  |
| --- |
| **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG** |

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

|  |
| --- |
| **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN** |

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

|  |
| --- |
| **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT** |

|  |
| --- |
| **8. UTGÅNGSDATUM** |

Utg.dat.

|  |
| --- |
| **9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR** |

|  |
| --- |
| **10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL** |

|  |
| --- |
| **11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Tyskland

Bayer (logotyp)

|  |
| --- |
| **12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING** |

Adempas 0,5 mg – förpackning med 42 filmdragerade tabletter - EU/1/13/907/001

Adempas 0,5 mg – förpackning med 84 filmdragerade tabletter - EU/1/13/907/002

Adempas 0,5 mg – förpackning med 90 filmdragerade tabletter - EU/1/13/907/003

Adempas 0,5 mg – förpackning med 294 filmdragerade tabletter - EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg – förpackning med 42 filmdragerade tabletter - EU/1/13/907/004

Adempas 1 mg – förpackning med 84 filmdragerade tabletter - EU/1/13/907/005

Adempas 1 mg – förpackning med 90 filmdragerade tabletter - EU/1/13/907/006

Adempas 1 mg – förpackning med 294 filmdragerade tabletter - EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg – förpackning med 42 filmdragerade tabletter - EU/1/13/907/007

Adempas 1,5 mg – förpackning med 84 filmdragerade tabletter - EU/1/13/907/008

Adempas 1,5 mg – förpackning med 90 filmdragerade tabletter - EU/1/13/907/009

Adempas 1,5 mg – förpackning med 294 filmdragerade tabletter - EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg – förpackning med 42 filmdragerade tabletter - EU/1/13/907/010

Adempas 2 mg – förpackning med 84 filmdragerade tabletter - EU/1/13/907/011

Adempas 2 mg – förpackning med 90 filmdragerade tabletter - EU/1/13/907/012

Adempas 2 mg – förpackning med 294 filmdragerade tabletter - EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg – förpackning med 42 filmdragerade tabletter - EU/1/13/907/013

Adempas 2,5 mg – förpackning med 84 filmdragerade tabletter - EU/1/13/907/014

Adempas 2,5 mg – förpackning med 90 filmdragerade tabletter - EU/1/13/907/015

Adempas 2,5 mg – förpackning med 294 filmdragerade tabletter - EU/1/13/907/020

|  |
| --- |
| **13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING** |

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

|  |
| --- |
| **16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT** |

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

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC

SN

NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER – FÖRPACKNINGAR MED 42, 84, 90, 294 FILMDRAGERADE TABLETTER**

|  |
| --- |
| **1. LÄKEMEDLETS NAMN** |

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. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING** |

Bayer (logotyp)

|  |
| --- |
| **3. UTGÅNGSDATUM** |

Utg.dat.

|  |
| --- |
| **4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. ÖVRIGT** |

MÅN

TIS

ONS

TOR

FRE

LÖR

SÖN

  

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG TILL GLASFLASKA (GRANULAT)**

|  |
| --- |
| **1. LÄKEMEDLETS NAMN** |

Adempas 0,15 mg/ml granulat till oral suspension

riociguatum

|  |
| --- |
| **2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS** |

Efter beredning innehåller 1 ml oral suspension 0,15mg riociguat.

|  |
| --- |
| **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN** |

Innehåller natriumbensoat (E 211). Se bipacksedeln för ytterligare information.

|  |
| --- |
| **4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK** |

Granulat till oral suspension

Flaskan innehåller 10,5 g granulat eller 208 ml efter beredning.

1 vattenspruta 100 ml

2 blå sprutor 5 ml

2 blå sprutor 10 ml

1 flaskadapter

|  |
| --- |
| **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG** |

Be apotekspersonalen eller läkaren att fylla i följande uppgifter:

Dos: ………….ml

3 gånger dagligen

För barn under 50 kg

Skaka i minst 60 sekunder när granulatet ska lösas upp.

Skaka i minst 10 sekunder före varje användning.



Ska sväljas endast efter att granulatet lösts upp.

Läs bipacksedeln före användning.

|  |
| --- |
| **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN** |

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

|  |
| --- |
| **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT** |

|  |
| --- |
| **8. UTGÅNGSDATUM** |

Utg.dat.

Efter att granulatet lösts upp är suspensionen hållbar i 14 dagar i rumstemperatur.

|  |
| --- |
| **9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR** |

Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas. Förvara flaskan med suspensionen upprätt.

|  |
| --- |
| **10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL** |

|  |
| --- |
| **11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Tyskland

|  |
| --- |
| **12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING** |

EU/1/13/907/021

|  |
| --- |
| **13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING** |

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

|  |
| --- |
| **16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT** |

Adempas 0,15 mg/ml

|  |
| --- |
| **17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD** |

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

|  |
| --- |
| **18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA** |

PC

SN

NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**ETIKETT TILL GLASFLASKA (GRANULAT)**

|  |
| --- |
| **1. LÄKEMEDLETS NAMN** |

Adempas 0,15 mg/ml granulat till oral suspension

riociguatum

|  |
| --- |
| **2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS** |

Flaskan innehåller 10,5 g granulat som ska beredas i 200 ml vatten. Efter beredning innehåller 1 ml oral suspension 0,15 mg riociguat.

|  |
| --- |
| **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN** |

Innehåller natriumbensoat (E 211). Se bipacksedeln för ytterligare information.

|  |
| --- |
| **4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK** |

Granulat till oral suspension.

Flaskan innehåller 10,5 g granulat eller 208 ml efter beredning.

1 vattenspruta 100 ml

2 blå sprutor 5 ml

2 blå sprutor 10 ml

1 flaskadapter

|  |
| --- |
| **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG** |

Ska sväljas endast efter att granulatet lösts upp.

Läs bipacksedeln före användning.

Skaka i minst 60 sekunder när granulatet ska lösas upp.

Skaka i minst 10 sekunder före varje användning.



|  |
| --- |
| **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN** |

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

|  |
| --- |
| **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT** |

|  |
| --- |
| **8. UTGÅNGSDATUM** |

Utgångsdatum (beredningsdatum + 14 dagar):

Utg.dat.

|  |
| --- |
| **9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR** |

Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas. Förvara flaskan med suspensionen upprätt.

|  |
| --- |
| **10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL** |

|  |
| --- |
| **11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Tyskland

|  |
| --- |
| **12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING** |

EU/1/13/907/021

|  |
| --- |
| **13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING** |

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

|  |
| --- |
| **16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT** |

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

B. BIPACKSEDEL

**Bipacksedel: Information till användaren**

**Adempas 0,5 mg filmdragerade tabletter**

**Adempas 1 mg filmdragerade tabletter**

**Adempas 1,5 mg filmdragerade tabletter**

**Adempas 2 mg filmdragerade tabletter**

**Adempas 2,5 mg filmdragerade tabletter**

riociguat (*riociguatum*)

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

1. Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
2. Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
3. Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
4. Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
5. Denna bipacksedel är skriven som om den läses av den person som tar läkemedlet. Om du ger detta läkemedel till ditt barn, ska du genomgående byta ut ”du” mot ”barnet”.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Adempas är och vad det används för

2. Vad du behöver veta innan du tar Adempas

3. Hur du tar Adempas

4. Eventuella biverkningar

5. Hur Adempas ska förvaras

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

**1. Vad Adempas är och vad det används för**

Adempas innehåller den aktiva substansen riociguat, en guanylatcyklas-(sGC)‑stimulerare.

Adempas används för att behandla vuxna och barn från 6 års ålder med vissa former av pulmonell hypertension:

* **Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH)**.

Adempas används för att behandla vuxna patienter med CTEPH. Hos patienter med CTEPH är blodkärlsväggarna i lungorna tilltäppta eller trånga av blodproppar. Läkemedlet kan användas till patienter med CTEPH som inte kan opereras och till patienter vars pulmonella hypertension kvarstår eller återkommer efter en operation.

* **Pulmonell arteriell hypertension (PAH).**

Adempas används för att behandla vuxna och barn från 6 års ålder med pulmonell arteriell hypertension. Hos dessa patienter är blodkärlsväggarna i lungorna förtjockade så kärlen blir trånga. Hos patienter med PAH tas Adempas tillsammans med vissa andra läkemedel (så kallade endotelinreceptorantagonister). Vuxna kan ta Adempas ensamt (monoterapi).

Hos patienter med pulmonell hypertension blir blodkärlen som transporterar blodet från hjärtat till lungorna trånga, vilket gör det tyngre för hjärtat att pumpa blod till lungorna och leder till högt blodtryck i kärlen. Eftersom hjärtat måste arbeta hårdare än normalt känner sig patienter med pulmonell hypertension trötta, yra och andfådda. Adempas vidgar blodkärlen som går från hjärtat till lungorna, vilket minskar symtomen på sjukdomen och förbättrar förmågan att utföra fysiska aktiviteter.

**2. Vad du behöver veta innan du tar Adempas**

**Ta inte Adempas om du**

1. tar läkemedel som kallas **PDE5‑hämmare** såsom sildenafil, tadalafil, vardenafil. Dessa läkemedel behandlar högt blodtryck i lungartärerna eller erektil dysfunktion
2. har **gravt nedsatt leverfunktion**.
3. är **allergisk** mot riociguat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
4. är **gravid**
5. tar **nitrater** eller **kväveoxidgivare** såsom amylnitril. Detta är läkemedel som ofta används för att behandla högt blodtryck, bröstsmärta eller hjärtsjukdom. Detta gäller även ”partydroger”, dvs. så kallade ”poppers”.
6. tar andra läkemedel liknande Adempas som kallas **stimulerare av lösligt guanylatcyklas**, såsom **vericiguat**. Rådfråga läkaren om du är osäker.
7. har **lågt blodtryck** innan du tar Adempas för första gången. När du börjar med Adempas ska ditt systoliska blodtryck vara
8. 90 mmHg eller mer om du är från 6 år upp till 12 år,
9. 95 mmHg eller mer om du är 12 år upp till yngre än 18 år.
10. har ett **ökat blodtryck** i lungorna till följd av ärrbildning i lungorna av okänd orsak, så kallad idiopatisk pulmonell pneumoni.

Om något av detta gäller dig, ska du inte ta Adempas utan att **först prata med din läkare.**

**Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Adempas, om du

* har **pulmonell veno-ocklusiv sjukdom**, en sjukdom som får dig att känna dig **andfådd** eftersom vätska ansamlas i lungorna. Läkaren kan ta beslut om att ge dig ett annat läkemedel.
* nyligen har haft en allvarlig **blödning i lungorna eller luftvägarna**
* har genomgått behandling för att sluta **hosta upp blod** (bronkial arteriell embolisering)
* tar läkemedel som hindrar blodet från att koagulera eftersom detta kan orsaka blödning i lungorna. Läkaren kommer regelbundet att ta blodprov och mäta blodtrycket
* Läkaren kan besluta att ditt blodtryck ska kontrolleras regelbundet om du
* har symtom på **lågt blodtryck** som yrsel, svimningskänsla eller svimning, eller
* tar läkemedel som sänker blodtrycket eller ökar urinmängden, eller
* har **problem med hjärtat eller blodcirkulationen**
* är äldre än 65 år eftersom lågt blodtryck är vanligare i denna åldersgrupp.

**Informera din läkare om**

* du står på **dialys** eller om dina **njurar inte fungerar som de ska** eftersom användning av detta läkemedel inte rekommenderas.
* din **lever inte fungerar som den ska**.

**Medan du använder Adempas ska du tala med läkare eller apotekspersonal om du**

* känner dig **andfådd** under behandling med detta läkemedel. Detta kan bero på att vätska ansamlas i lungorna. Om detta beror på pulmonell veno-ocklusiv sjukdom kan läkaren stoppa behandlingen med Adempas.
* börjar eller slutar att **röka** under behandling med detta läkemedel, eftersom det kan påverka nivån av riociguat i ditt blod.

**Barn och ungdomar**

* **Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH)**
* Adempas rekommenderas inte för användning till CTEPH-patienter under 18 år.
* **Pulmonell arteriell hypertension (PAH)**
* Du har ordinerats Adempas som tabletter. För PAH-patienter som är 6 år eller äldre och väger mindre än 50 kg finns Adempas också som granulat till oral suspension. Patienter kan byta mellan tabletter och oral suspension under behandlingen vid förändringar i kroppsvikt.

Effekt och säkerhet har inte visats för följande pediatriska åldersgrupper:

* Barn under 6 år på grund av säkerhetsfrågor.

**Andra läkemedel och Adempas**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, i synnerhet:

* **Ta inte läkemedel som används för**
1. högt blodtryck eller hjärtsjukdom såsom **nitrater och amylnitrit**, eller någon annan **stimulerare av lösligt guanylatcyklas** såsom **vericiguat**. Ta inte dessa läkemedel tillsammans med Adempas.
2. högt blodtryck i lungartärerna, eftersom du inte ska ta vissa läkemedel såsom **sildenafil,** **tadalafil** tillsammans med Adempas. Andra läkemedel för högt blodtryck i lungartärerna såsom **bosentan** och **iloprost** kan tas tillsammans med Adempas, men du ska informera din läkare.
3. erektil dysfunktion såsom **sildenafil, tadalafil, vardenafil**. Ta inte dessa läkemedel tillsammans med Adempas.
4. **Följande läkemedel kan öka nivån av Adempas i blodet vilket ökar risken för biverkningar. Läkemedel för att behandla:**
5. svampinfektioner såsom **ketokonazol, posakonazol, itrakonazol**.
6. HIV‑infektion såsom **abakavir, atazanavir, kobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabin, rilpivirin, ritonavir**.
7. epilepsi såsom **fenytoin, karbamazepin, fenobarbiton**.
8. lätt nedstämdhet och lindrig oro såsom **johannesört**.
9. förebyggande av bortstötning av transplanterade organ såsom **ciklosporin**.
10. cancer såsom **erlotinib, gefitinib.**
11. illamående, kräkning såsom **granisetron**.
12. magsjukdom eller halsbränna, så kallade **magsyraneutraliserande medel** såsom **aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxid**. Ta magsyraneutraliserande medel minst 2 timmar före eller 1 timme efter användning av Adempas.

**Adempas med mat**

Adempas kan i allmänhet tas med eller utan mat.

Om du har tendens till lågt blodtryck ska du dock ta Adempas antingen alltid med mat eller alltid utan mat.

**Graviditet och amning**

**Preventivmedel:** Fertila kvinnor och tonårsflickor måste använda effektiv preventivmetod under behandling med Adempas. Tala med läkare om lämpliga preventivmedel som du kan använda för att förhindra graviditet. Du ska dessutom göra graviditetstest varje månad.

* **Graviditet:** Använd inte Adempas under graviditet.
* **Amning:** Amning rekommenderas inte vid användning av detta läkemedel eftersom det kan skada barnet. Informera läkaren innan du använder detta läkemedel om du ammar eller om du planerar att amma. Din läkare kommer tillsammans med dig att besluta om du ska sluta amma eller sluta använda Adempas.

**Körförmåga och användning av maskiner**

Adempas har måttlig effekt på förmågan att cykla, framföra fordon och använda maskiner. Det kan orsaka biverkningar som yrsel. Du bör känna till biverkningarna av detta läkemedel innan du cyklar, framför fordon eller använder maskiner (se avsnitt 4).

**Adempas innehåller laktos**

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

**Adempas innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

**3. Hur du tar Adempas**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Adempas finns tillgängligt som tablett eller som granulat till oral suspension.

Tabletter finns tillgängliga för användning av vuxna och barn som väger minst 50 kg. Granulat till oral suspension finns tillgängligt för barn som väger mindre än 50 kg.

Behandling ska endast påbörjas av läkare med erfarenhet av behandling av högt blodtryck i lungornas artärer. Läkaren kommer att följa upp dig under behandlingen. Under de första behandlingsveckorna kommer läkaren att behöva mäta ditt blodtryck med regelbundna intervall. Adempas finns i olika styrkor och läkaren ser till att du får rätt dos genom att kontrollera blodtrycket regelbundet i början av behandlingen.

**Hur behandlingen påbörjas:**

Läkaren kommer att tala om vilken dos av Adempas du ska ta.

* Behandlingen börjar vanligtvis med en låg dos.
* Läkaren kommer sakta att öka dosen beroende på hur du svarar på behandlingen.
* Under behandlingens första veckor kommer läkaren att behöva mäta ditt blodtryck minst varannan vecka. Det behövs för att bestämma rätt dos av ditt läkemedel.

**Hur du tar läkemedlet**

Adempas ska sväljas. Tabletterna ska tas 3 gånger om dagen, var 6:e till var 8:e timme.

*Krossade tabletter:*

Tala med läkaren om andra sätt att ta Adempas om du har svårt att svälja hela tabletten. Tabletten kan krossas och blandas med vatten eller mjuk mat omedelbart innan du tar den.

**Hur mycket du måste ta**

Rekommenderad startdos är en tablett på 1 mg som tas 3 gånger om dagen i 2 veckor.

Läkaren kommer att öka dosen varannan vecka till maximalt 2,5 mg 3 gånger om dagen (maximal daglig dos på 7,5 mg) om du inte får mycket lågt blodtryck. I sådant fall kommer läkaren ordinera Adempas vid den högsta dos som du mår bra på. Läkaren kommer att välja den dos som är bäst för dig. För vissa patienter kan det räcka med lägre doser 3 gånger om dagen.

**Om du är 65 år eller äldre**

Du kan ha en ökad risk för lågt blodtryck. Läkaren kan komma att justera dosen.

**Om du röker**

**Om du röker rekommenderas du att sluta innan du påbörjar behandlingen** eftersom rökning kan minska effekten av dessa tabletter. Tala om för läkaren om du röker eller om du slutar röka under behandling. Läkaren kan behöva justera din dos.

**Om du har tagit för stor mängd av Adempas**

Kontakta läkaren om du har tagit fler Adempas tabletter än du skulle och om du märker några biverkningar (se avsnitt 4).Om blodtrycket sjunker (vilket kan orsaka yrsel) kan du behöva omedelbar läkarvård.

**Om du har glömt att ta Adempas**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du glömmer att ta en dos, fortsätt med nästa dos enligt plan.

**Om du slutar att ta Adempas**

Sluta inte att ta detta läkemedel utan att först prata med läkaren. Om du slutar att ta detta läkemedel kan din sjukdom försämras. Om du inte har tagit detta läkemedel på 3 dagar eller mer, ska du tala om det för läkaren innan du börjar ta det på nytt.

**Om du byter behandling mellan Adempas och sildenafil eller tadalafil**

För att undvika att läkemedlen påverkar varandra, får Adempas och PDE5-hämmare (sildenafil, tadalafil) inte tas samtidigt.

* Om du byter till Adempas
1. vänta minst 24 timmar efter sista dosen sildenafil och minst 48 timmar efter sista dosen tadalafil innan du påbörjar behandlingen med Adempas.
* Om du byter från Adempas
1. sluta använda Adempas minst 24 timmar innan du börjar använda sildenafil eller tadalafil.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

**4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De **allvarligaste** biverkningarna **hos vuxna** är:

* **blodiga upphostningar** (hemoptysis) (vanlig, kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)
* **akut blödning i lungorna (**pulmonell blödning) som kan leda till blodiga upphostningar och kan vara livshotande (mindre vanlig, kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer).

Om detta händer, ska du **omedelbart kontakta läkare** eftersom du kan behöva brådskande läkarvård.

**Samlad lista med eventuella biverkningar (hos vuxna patienter)**

**Mycket vanliga:** kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

* yrsel
* huvudvärk
* matsmältningsbesvär (dyspepsi)
* diarré
* illamående
* kräkningar
* svullna armar och ben (perifert ödem).

**Vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

* inflammation i matsmältningskanalen (gastroenterit)
* låga nivåer av röda blodkroppar (anemi). Symtomen är blek hud, kraftlöshet eller andfåddhet
* oregelbundna, hårda eller snabba hjärtslag (palpitationer)
* lågt blodtryck (hypotension)
* näsblod (epistaxis)
* svårigheter att andas genom näsan (nästäppa)
* inflammation i magen (gastrit)
* halsbränna (gastroesofagal refluxsjukdom)
* sväljsvårigheter (dysfagi)
* smärta i magen, tarmen eller buken (gastrointestinal och abdominal smärta)
* förstoppning
* gasbildning (uppsvälld buk).

**Biverkningar hos barn**

I allmänhet var biverkningar som observerades hos **barn i åldern 6 till under 18 år** sombehandlades med Adempas liknande de som sågs hos vuxna. De **vanligaste** biverkningarna **hos barn** var:

* **lågt blodtryck** (hypotension) **(mycket vanliga**: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)
* **huvudvärk** (**vanliga**: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

**5. Hur Adempas ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

**6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

**Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är riociguat.

*Adempas 0,5 mg filmdragerade tabletter*

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,5 mg riociguat.

*Adempas 1 mg filmdragerade tabletter*

Varje filmdragerad tablett innehåller 1 mg riociguat.

*Adempas 1,5 mg filmdragerade tabletter*

Varje filmdragerad tablett innehåller 1,5 mg riociguat.

*Adempas 2 mg filmdragerade tabletter*

Varje filmdragerad tablett innehåller 2 mg riociguat.

*Adempas 2,5 mg filmdragerade tabletter*

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg riociguat.

- Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna*:* mikrokristallin cellulosa, krospovidon (typ B), hypromellos 5 cP, laktosmonohydrat, magnesiumstearat och natriumlaurilsulfat(se slutet av avsnitt 2 för mer information om laktos och natrium).

Tablettdragering*:* hydroxipropylcellulosa, hypromellos 3 cP, propylenglykol (E 1520) och titandioxid (E 171).

Adempas 1 mg, 1,5 mg tabletter innehåller även: järnoxid gul (E 172).

Adempas 2 mg och 2,5 mg tabletter innehåller även: järnoxid gul (E 172) och järnoxid röd (E 172).

**Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Adempas är en filmdragerad tablett (tablett):

*Adempas 0,5 mg filmdragerade tabletter*

* Vita, runda, bikonvexa tabletter på 6 mm, märkta med Bayers kors på ena sidan och 0,5 och ett ”R” på den andra sidan.

*Adempas 1 mg filmdragerade tabletter*

* Ljusgula, runda, bikonvexa tabletter på 6 mm, märkta med Bayers kors på ena sidan och 1 och ett ”R” på den andra sidan.

*Adempas 1,5 mg filmdragerade tabletter*

* Gulorange, runda, bikonvexa tabletter på 6 mm, märkta med Bayers kors på ena sidan och 1,5 och ett ”R” på den andra sidan.

*Adempas 2 mg filmdragerade tabletter*

* Ljusorange, runda, bikonvexa tabletter på 6 mm, märkta med Bayers kors på ena sidan och 2 och ett ”R” på den andra sidan.

*Adempas 2,5 mg filmdragerade tabletter*

* Rödorange, runda, bikonvexa tabletter på 6 mm, märkta med Bayers kors på ena sidan och 2,5 och ett ”R” på den andra sidan.

De finns i kartonger med:

* 42 tabletter: 2 transparenta kalenderblister med 21 tabletter vardera.
* 84 tabletter: 4 transparenta kalenderblister med 21 tabletter vardera.
* 90 tabletter: 5 transparenta blister med 18 tabletter vardera.
* 294 tabletter: 14 transparenta kalenderblister med 21 tabletter vardera.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Tyskland

**Tillverkare**

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

|  |  |
| --- | --- |
| **België / Belgique / Belgien**MSD BelgiumTél/Tel: +32(0)27766211dpoc\_belux@msd.com | **Lietuva**UAB Merck Sharp & DohmeTel: + 370 5 2780 247dpoc\_lithuania@msd.com |
| **България**Мерк Шарп и Доум България ЕООДTeл.: + 359 2 819 37 37info-msdbg@merck.com | **Luxembourg / Luxemburg**MSD BelgiumTél/Tel: +32(0)27766211dpoc\_belux@msd.com |
| **Česká republika**Merck Sharp & Dohme s.r.o.Tel: +420 233 010 111dpoc\_czechslovak@merck.com | **Magyarország**MSD Pharma Hungary Kft.Tel.: + 36 1 888 5300hungary\_msd@merck.com |
| **Danmark**MSD Danmark ApSTlf.: +45 4482 4000dkmail@msd.com | **Malta**Merck Sharp & Dohme Cyprus LimitedTel: 8007 4433 (+356 99917558)malta**\_**info@merck.com |
| **Deutschland**MSD Sharp & Dohme GmbHTel: +49 (0) 89 20 300 4500medinfo@msd.de | **Nederland**Merck Sharp & Dohme B.V. Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 5153153)medicalinfo.nl@merck.com |
| **Eesti**Merck Sharp & Dohme OÜTel: + 372 614 4200dpoc.estonia@msd.com | **Norge**MSD (Norge) ASTlf: + 47 32 20 73 00medinfo.norway@msd.com |
| **Ελλάδα**MSD Α.Φ.Ε.ΕΤηλ: + 30 210 98 97 300dpoc\_greece@merck.com | **Österreich**Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.Tel: +43 (0) 1 26 044dpoc\_austria@merck.com |
| **España**Merck Sharp & Dohme de España, S.A.Tel: +34 91 321 06 00msd\_info@msd.com | **Polska**MSD Polska Sp. z o.o.Tel: +48 22 549 51 00msdpolska@merck.com |
| **France**MSD FranceTél : + 33 (0) 1 80 46 40 40 | **Portugal**Merck Sharp & Dohme, LdaTel: + 351 214465700inform\_pt@merck.com |
| **Hrvatska**Merck Sharp & Dohme d.o.o.Tel: + 385 1 6611 333croatia\_info@merck.com | **România**Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.Tel: + 40 21 529 29 00msdromania@merck.com |
| **Ireland**Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) LimitedTel: +353 (0)1 2998700medinfo\_ireland@msd.com | **Slovenija**Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.Tel: + 386 1 5204201msd.slovenia@merck.com |
| **Ísland**Vistor ehf.Sími: + 354 535 7000 | **Slovenská republika**Merck Sharp & Dohme, s. r. o.Tel: + 421 2 58282010dpoc\_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 OyPuh/Tel: + 358 (0)9 804650info@msd.fi |
| **Κύπρος**Merck Sharp & Dohme Cyprus LimitedΤηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)cyprus**\_**info@merck.com | **Sverige**Merck Sharp & Dohme (Sweden) ABTel: + 46 77 5700488medicinskinfo@msd.com |
| **Latvija**SIA Merck Sharp & Dohme LatvijaTel.: + 371 67025300dpoc.latvia@msd.com |  |

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>

**Bipacksedel: Information till användaren**

**Adempas 0,15 mg/ml granulat till oral suspension**

riociguat (*riociguatum*)

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

1. Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
2. Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
3. Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
4. Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
5. Denna bipacksedel är skriven som om den läses av den person som tar läkemedlet. Om du ger detta läkemedel till ditt barn, ska du genomgående byta ut ”du” mot ”barnet”.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Adempas är och vad det används för

2. Vad du behöver veta innan du använder Adempas

3. Hur du använder Adempas

4. Eventuella biverkningar

5. Hur Adempas ska förvaras

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

**1. Vad Adempas är och vad det används för**

Adempas innehåller den aktiva substansen riociguat, en guanylatcyklas-(sGC)‑stimulerare.

**Pulmonell arteriell hypertension (PAH).**

Adempas används för att behandla barn från 6 års ålder som har pulmonell arteriell hypertension. Hos dessa patienter är blodkärlsväggarna i lungorna förtjockade så kärlen blir trånga. Adempas tas tillsammans med vissa andra läkemedel (så kallade endotelinreceptorantagonister).

Hos patienter med pulmonell hypertension blir blodkärlen som transporterar blodet från hjärtat till lungorna trånga, vilket gör det tyngre för hjärtat att pumpa blod till lungorna och leder till högt blodtryck i kärlen. Eftersom hjärtat måste arbeta hårdare än normalt känner sig patienter med pulmonell hypertension trötta, yra och andfådda. Adempas vidgar blodkärlen som går från hjärtat till lungorna, vilket minskar symtomen på sjukdomen och förbättrar förmågan att utföra fysiska aktiviteter.

**2. Vad du behöver veta innan du använder Adempas**

**Använd inte Adempas om du**

1. använder läkemedel som kallas **PDE5‑hämmare** såsom sildenafil, tadalafil, vardenafil. Dessa läkemedel behandlar högt blodtryck i lungartärerna eller erektil dysfunktion
2. har **gravt nedsatt leverfunktion**.
3. är **allergisk** mot riociguat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
4. är **gravid**
5. använder **nitrater** eller **kväveoxidgivare** såsom amylnitril. Detta är läkemedel som ofta används för att behandla högt blodtryck, bröstsmärta eller hjärtsjukdom. Detta gäller även ”partydroger”, dvs. så kallade ”poppers”.
6. använder andra läkemedel liknande Adempas som kallas **stimulerare av lösligt guanylatcyklas**, såsom **vericiguat**. Rådfråga läkaren om du är osäker.
7. har **lågt blodtryck** innan du tar Adempas för första gången. När du börjar med Adempas ska ditt systoliska blodtryck vara
8. 90 mmHg eller mer om du är från 6 år upp till 12 år,
9. 95 mmHg eller mer om du är 12 år upp till yngre än 18 år.
10. har ett **ökat blodtryck** i lungorna till följd av ärrbildning i lungorna, av okänd orsak, så kallad idiopatisk pulmonell pneumoni.

Om något av detta gäller dig, ska du inte använda Adempas utan att **först prata med din läkare.**

**Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Adempas om du

* har **pulmonell veno-ocklusiv sjukdom**, en sjukdom som får dig att känna dig **andfådd** eftersom vätska ansamlas i lungorna. Läkaren kan ta beslut om att ge dig ett annat läkemedel.
* nyligen har haft en allvarlig **blödning i lungorna eller luftvägarna**
* har genomgått behandling för att sluta **hosta upp blod** (bronkial arteriell embolisering)
* tar läkemedel som hindrar blodet från att koagulera eftersom detta kan orsaka blödning i lungorna. Läkaren kommer regelbundet att ta blodprov och mäta blodtrycket
* Läkaren kan besluta att ditt blodtryck ska kontrolleras regelbundet om du
* har symtom på **lågt blodtryck** som yrsel, svimningskänsla eller svimning, eller
* tar läkemedel som sänker blodtrycket eller ökar urinmängden, eller
* har **problem med hjärtat eller blodcirkulationen**.
* är äldre än 65 år eftersom lågt blodtryck är vanligare i denna åldersgrupp.

**Informera din läkare om**

* du står på **dialys** eller om dina **njurar inte fungerar som de ska** eftersom användning av detta läkemedel inte rekommenderas.
* din **lever inte fungerar som den ska**.

**Medan du använder Adempas ska du tala med läkare eller apotekspersonal om du**

* känner dig **andfådd** under behandling med detta läkemedel. Detta kan orsakas av att vätska ansamlas i lungorna. Om detta beror på pulmonell veno-ocklusiv sjukdom kan läkaren stoppa behandlingen med Adempas.
* börjar eller slutar att **röka** under behandling med detta läkemedel, eftersom det kan påverka nivån av riociguat i ditt blod.

**Barn och ungdomar**

Du har ordinerats Adempas som granulat till oral suspension. För PAH-patienter som är 6 år eller äldre och väger 50 kg eller mer finns Adempas också tillgängligt som tabletter. Patienter kan byta mellan granulat till oral suspension och tabletter under behandlingen vid förändringar i kroppsvikten. Effekt och säkerhet har inte visats för följande pediatriska åldersgrupper:

* Barn under 6 år på grund av säkerhetsfrågor.

**Andra läkemedel och Adempas**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel, i synnerhet:

* **Ta inte läkemedel som används för**
1. högt blodtryck eller hjärtsjukdom såsom **nitrater och amylnitrit**, eller någon annan **stimulerare av lösligt guanylatcyklas** såsom **vericiguat**. Ta inte dessa läkemedel tillsammans med Adempas.
2. högt blodtryck i lungartärerna, eftersom du inte ska ta vissa läkemedel såsom **sildenafil,** **tadalafil** tillsammans med Adempas. Andra läkemedel för högt blodtryck i lungartärerna såsom **bosentan** och **iloprost** kan tas tillsammans med Adempas, men du ska informera din läkare.
3. erektil dysfunktion såsom **sildenafil, tadalafil, vardenafil**. Ta inte dessa läkemedel tillsammans med Adempas.
4. **Följande läkemedel kan öka nivån av Adempas i blodet vilket ökar risken för biverkningar. Läkemedel för att behandla**
5. svampinfektioner såsom **ketokonazol, posakonazol, itrakonazol**.
6. HIV‑infektion såsom **abakavir, atazanavir, kobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabin, rilpivirin, ritonavir**.
7. epilepsi såsom **fenytoin, karbamazepin, fenobarbiton**.
8. lätt nedstämdhet och lindrig oro såsom **johannesört**.
9. förebyggande av bortstötning av transplanterade organ såsom **ciklosporin**.
10. cancer såsom **erlotinib, gefitinib**.
11. illamående, kräkning såsom **granisetron**.
12. magsjukdom eller halsbränna, så kallade **magsyraneutraliserande medel** såsom **aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxid**. Ta magsyraneutraliserande medel minst 2 timmar före eller 1 timme efter användning av Adempas.

**Adempas med mat**

Adempas kan i allmänhet tas med eller utan mat.

Om du har tendens till lågt blodtryck ska du dock ta Adempas antingen alltid med mat eller alltid utan mat.

**Graviditet och amning**

* **Preventivmedel:** Fertila kvinnor och tonårsflickor måste använda effektiv preventivmetod under behandling med Adempas. Tala med läkare om lämpliga preventivmedel du kan använda för att förhindra graviditet. Du ska dessutom göra graviditetstester varje månad.
* **Graviditet:** Använd inte Adempas under graviditet.
* **Amning:** Amning rekommenderas inte vid användning av detta läkemedel eftersom det kan skada barnet. Informera din läkare innan du använder detta läkemedel om du ammar eller om du planerar att amma. Din läkare kommer tillsammans med dig att besluta om du ska sluta amma eller sluta använda Adempas.

**Körförmåga och användning av maskiner**

Adempas har måttlig effekt på förmågan att cykla, framföra fordon och använda maskiner. Det kan orsaka biverkningar som yrsel. Du bör känna till biverkningarna av detta läkemedel innan du cyklar, framför fordon eller använder verktyg eller maskiner (se avsnitt 4).

**Adempas innehåller natriumbensoat**

Detta läkemedel innehåller 1,8 mg natriumbensoat (E 211) per ml oral suspension.

**Adempas innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller 0,5 mg natrium per ml oral suspension. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml oral suspension, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

**3. Hur du använder Adempas**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Adempas finns tillgängligt som tablett eller som granulat till oral suspension.

Tabletter finns tillgängliga för användning av vuxna och barn som väger minst 50 kg. Granulat till oral suspension finns tillgängligt för barn som väger mindre än 50 kg.

**Hur behandlingen påbörjas**

Läkaren kommer att tala om vilken dos av Adempas du ska ta.

* Behandlingen börjar vanligtvis med en låg dos.
* Läkaren kommer sakta att öka dosen beroende på hur du svarar på behandlingen.
* Under behandlingens första veckor kommer läkaren att behöva mäta ditt blodtryck minst varannan vecka. Det behövs för att bestämma rätt dos av ditt läkemedel.

Läkaren kommer att räkna ut och berätta hur mycket oral suspension i milliliter (ml) du behöver ta. **Justera inte dosen själv.** Mängden i ml ska mätas upp med en av de blå doseringssprutor som medföljer i kartongen med Adempas. Läkaren eller apotekspersonalen kommer att tala om vilken blå spruta du ska använda (5 ml eller 10 ml).

**Innan du använder läkemedlet**

* Se till att korrekt dos har antecknats på kartongen. Om inte, be apotekspersonalen eller läkaren att ge dig den. Behåll kartongen tills granulatet till oral suspension är slut.
* Följ bruksanvisningen som medföljer i kartongen noggrant, om hur man löser upp granulatet och använder Adempas oral suspension för att undvika problem som klumpar och fällning i suspensionen.
* Allt material som behövs för att lösa upp granulatet och ta den orala suspensionen medföljer läkemedlet. Använd endast icke kolsyrat vatten för att undvika bubblor.

För att säkerställa att du ger rätt dos ska du **bara använda de medföljande sprutorna** för att ge Adempas. Använd ingen annan metod för att ge suspensionen, såsom en annan spruta, en sked osv.

**Hur du tar läkemedlet**

Adempas ska tas via munnen. Varje dos av Adempas måste sväljas. Patienten måste svälja hela läkemedelsdosen. Använd Adempas 3 gånger dagligen, ungefär var 6:e till var 8:e timme.

**Hur mycket du måste använda**

I början av behandlingen bestämmer läkaren dosen av oral suspension varannan vecka. Läkaren kommer att justera dosen baserat på kroppsvikt och blodtryck. Den högsta dosen beror på kroppsvikten. Läkaren avgör om och när du ska byta mellan tabletter och oral suspension under behandlingen vid förändringar av kroppsvikten.

**Om du röker**

**Om du röker rekommenderas du att sluta innan du påbörjar behandlingen**, eftersom rökning kan minska effekten av detta läkemedel. Tala om för läkaren om du röker eller om du slutar röka under behandling. Läkaren kan behöva justera din dos.

**Om du har använt för stor mängd av Adempas**

Kontakta läkaren om du har använt mer Adempas än du skulle och om du märker några biverkningar (se avsnitt 4).Om blodtrycket sjunker (vilket kan orsaka yrsel) kan omedelbar läkarvård behövas.

**Om du har glömt att använda Adempas**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du missar en dos, fortsätt med nästa dos enligt plan.

**Om du slutar att använda Adempas**

Sluta inte att använda detta läkemedel utan att först prata med läkaren. Om du slutar att ta detta läkemedel kan din sjukdom försämras. Om du inte har tagit detta läkemedel på 3 dagar eller mer, ska du tala om det för läkaren innan du börjar ta det på nytt.

**Om du byter behandling mellan Adempas och sildenafil eller tadalafil**

För att undvika att läkemedlen påverkar varandra, får Adempas och PDE5-hämmare (sildenafil, tadalafil) inte tas samtidigt.

* Om du byter till Adempas
1. vänta minst 24 timmar efter sista dosen sildenafil och minst 48 timmar efter sista dosen tadalafil innan du påbörjar behandlingen med Adempas.
* Om du byter från Adempas
1. sluta använda Adempas minst 24 timmar innan du börjar använda sildenafil eller tadalafil.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

**4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Vissa biverkningar kan vara allvarliga. Om detta händer, ska du **omedelbart kontakta läkare** eftersom du kan behöva brådskande läkarvård.

**Biverkningar hos barn**

I allmänhet var biverkningar som observerades hos **barn under 18 år** sombehandlades med Adempas liknande de som sågs hos vuxna. De **vanligaste** biverkningarna **hos barn** var:

* **lågt blodtryck** (hypotension) **(mycket vanliga**: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)
* **huvudvärk** (**vanliga**: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).

**Samlad lista med eventuella biverkningar (hos vuxna patienter):**

**Mycket vanliga:** kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

* yrsel
* huvudvärk
* matsmältningsbesvär (dyspepsi)
* diarré
* illamående
* kräkningar
* svullna armar och ben (perifert ödem).

**Vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

* inflammation i matsmältningskanalen (gastroenterit)
* låga nivåer av röda blodkroppar (anemi). Symtomen är blek hud, kraftlöshet eller andfåddhet
* oregelbundna, hårda eller snabba hjärtslag (palpitationer)
* lågt blodtryck (hypotension)
* näsblod (epistaxis)
* svårigheter att andas genom näsan (nästäppa)
* inflammation i magen (gastrit)
* halsbränna (gastroesofagal refluxsjukdom)
* sväljsvårigheter (dysfagi)
* smärta i magen, tarmen eller buken (gastrointestinal och abdominal smärta)
* förstoppning
* gasbildning (uppsvälld buk).

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

**5. Hur Adempas ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på flaskans etikett efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Får ej frysas.

Efter att granulatet lösts upp är hållbarheten för suspensionen 14 dagar i rumstemperatur.

Förvara flaskan med suspensionen upprätt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

**6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

**Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är riociguat.

Efter att granulatet lösts upp innehåller den orala suspensionen 10,5 g granulat plus 200 ml vatten, vilket ger 208 ml suspension med 0,15 mg riociguat per ml.

* Övriga innehållsämnen är: vattenfri citronsyra (E 330), jordgubbssmak, hypromellos, mannitol (E 421), mikrokristallin cellulosa och karmellosnatrium, natriumbensoat (E 211), (se slutet av avsnitt 2 för mer information om natriumbensoat och natrium), sukralos (E 955), xantangummi (E 415).

**Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Adempas är ett vitt till benvitt granulat.

Förpackningsinnehåll:

* + 1 flaska (brunt glas) innehållande 10,5 g Adempas-granulat, försluten med ett barnskyddande skruvlock.
	+ 1 vattenspruta på 100 ml (endast för engångsbruk) som används för att mäta upp och tillsätta 200 ml vatten till flaskan.
	+ 1 adapter till flaskan och blå sprutor
	+ 2 blå sprutor på 5 ml med blå kolv som används för att dra upp och ge Adempas via munnen (en är reservspruta). Skalan på den blå 5 ml‑sprutan börjar med 1 ml. Graderingsmarkeringarna är i steg om 0,2 ml.
	+ 2 blå sprutor på 10 ml med blå kolv som används för att dra upp och ge Adempas via munnen (en är reservspruta). Skalan på den blå 10 ml‑sprutan börjar med 2 ml. Graderingsmarkeringarna är i steg om 0,5 ml.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Tyskland

**Tillverkare**

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

|  |  |
| --- | --- |
| **België / Belgique / Belgien**MSD BelgiumTél/Tel: +32(0)27766211dpoc\_belux@msd.com | **Lietuva**UAB Merck Sharp & DohmeTel: + 370 5 2780 247dpoc\_lithuania@msd.com |
| **България**Мерк Шарп и Доум България ЕООДTeл.: + 359 2 819 37 37info-msdbg@merck.com | **Luxembourg / Luxemburg**MSD BelgiumTél/Tel: +32(0)27766211dpoc\_belux@msd.com |
| **Česká republika**Merck Sharp & Dohme s.r.o.Tel: +420 233 010 111dpoc\_czechslovak@merck.com | **Magyarország**MSD Pharma Hungary Kft.Tel.: + 36 1 888 5300hungary\_msd@merck.com |
| **Danmark**MSD Danmark ApSTlf.: +45 4482 4000dkmail@msd.com | **Malta**Merck Sharp & Dohme Cyprus LimitedTel: 8007 4433 (+356 99917558)malta**\_**info@merck.com |
| **Deutschland**MSD Sharp & Dohme GmbHTel: +49 (0) 89 20 300 4500medinfo@msd.de | **Nederland**Merck Sharp & Dohme B.V.Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 5153153)medicalinfo.nl@merck.com |
| **Eesti**Merck Sharp & Dohme OÜTel: + 372 614 4200dpoc.estonia@msd.com | **Norge**MSD (Norge) ASTlf: + 47 32 20 73 00medinfo.norway@msd.com |
| **Ελλάδα**MSD Α.Φ.Ε.ΕΤηλ: + 30 210 98 97 300dpoc\_greece@merck.com | **Österreich**Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.Tel: +43 (0) 1 26 044dpoc\_austria@merck.com |
| **España**Merck Sharp & Dohme de España, S.A.Tel: +34 91 321 06 00msd\_info@msd.com | **Polska**MSD Polska Sp. z o.o.Tel: +48 22 549 51 00msdpolska@merck.com |
| **France**MSD FranceTél : + 33 (0) 1 80 46 40 40 | **Portugal**Merck Sharp & Dohme, LdaTel: + 351 214465700inform\_pt@merck.com |
| **Hrvatska**Merck Sharp & Dohme d.o.o.Tel: + 385 1 6611 333croatia\_info@merck.com | **România**Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.Tel: + 40 21 529 29 00msdromania@merck.com |
| **Ireland**Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) LimitedTel: +353 (0)1 2998700medinfo\_ireland@msd.com | **Slovenija**Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.Tel: + 386 1 5204201msd.slovenia@merck.com |
| **Ísland**Vistor ehf.Sími: + 354 535 7000 | **Slovenská republika**Merck Sharp & Dohme, s. r. o.Tel: + 421 2 58282010dpoc\_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 OyPuh/Tel: + 358 (0)9 804650info@msd.fi |
| **Κύπρος**Merck Sharp & Dohme Cyprus LimitedΤηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)cyprus**\_**info@merck.com | **Sverige**Merck Sharp & Dohme (Sweden) ABTel: + 46 77 5700488medicinskinfo@msd.com |
| **Latvija**SIA Merck Sharp & Dohme LatvijaTel.: + 371 67025300dpoc.latvia@msd.com |  |

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>

**Bruksanvisning**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Adempas 0,15 mg/ml** | **250 ml flaska innehållande 10,5 g Adempas-granulat för beredning av oral suspension****Aktiv substans: riociguat****Beredning och administrering av den orala suspensionen (blandning av granulat och vatten)** |
|  | **Innan du börjar** | * Adempas suspension är endast avsedd för att tas via munnen.
* Ditt barns läkare kommer att informera dig om den rätta dosvolymen och hur ofta den ska ges.
	+ - **Använd alltid** den volym som ordinerats av ditt barns läkare och skriv korrekt dosering och administreringsfrekvens i det avsedda fältet på utsidan av förpackningen. Behåll förpackningen så länge den används. Om det inte står skrivet i fältet, be barnets läkare eller apotekspersonal att ge relevant information.
		- **Ändra inte dosen själv.**
* Läs alla avsnitt i bruksanvisningen noga innan du använder Adempas för första gången och innan administrering av varje dos.
* Försäkra dig om att du förstår instruktionerna innan du börjar. Om du är osäker, kontakta läkare eller apotekspersonal.
* Spara bruksanvisningen så att du kan gå tillbaka till den senare under användningen av Adempas.
* Ytterligare information om Adempas finns i bipacksedeln.
 |
|  | **Varningsinformation:**  | **Packa inte upp** de enskilda delarna förrän instruktionerna anvisar det.**Använd inte** Adempas om någon av delarna har öppnats eller är skadad.**Använd inte** Adempas efter utgångsdatumet som anges på förpackningen.Förpackningen innehåller små delar. Dessa kan blockera luftvägarna och orsaka kvävningsrisk. **Förvaras utom räckhåll för spädbarn och små barn.****Använd inte** de blå sprutorna till flera patienter eftersom det kan leda till infektioner.Följ den här bruksanvisningen för hur du förbereder och använder Adempas oral suspension. **Om du har några frågor** ska du kontakta läkare, apotekspersonal eller företaget som står som lokal representant i slutet av bipacksedeln till Adempas. |
|  | **Förpackningens innehåll** | Varje förpackning innehåller följande komponenter: |
|  |  | **1 flaska med barnskyddande skruvlock** innehållande Adempas-granulat |
|  |  | **1 förpackad 100 ml‑vattenspruta** (endast för engångsbruk) |
|  |  | **1 förpackad flaskadapter** |
|  |  | **2 förpackade blå 5 ml‑sprutor** (1 är reservspruta) |
|  |  | **2 förpackade blå 10 ml‑sprutor** (1 är reservspruta) |
|  | **Användning av Adempas** | * Adempas suspension är endast avsedd för att tas via munnen.
* Ditt barns läkare kommer att informera dig om den rätta dosvolymen och hur ofta den ska ges.
	+ - **Använd alltid** den volym som ordinerats av ditt barns läkare och skriv korrekt dosering och administreringsfrekvens i det avsedda fältet på utsidan av förpackningen. Behåll förpackningen så länge den används.

Om det inte står skrivet i fältet, be barnets läkare eller apotekspersonal att ge relevant information.* + - **Ändra inte dosen själv.**
* Följ den detaljerade bruksanvisningen i avsnitten nedan.
* Spara bruksanvisningen så att du kan gå tillbaka till den senare under användningen av Adempas.
* Var noga med att följa anvisningarna om administrering.
 |
|  | **Lösa upp granulatet till den orala suspensionen** |
|  | **Lösa upp granulatet – Förbered dig** | Suspensionen bereds en gång för varje ny förpackning.Innan du bereder den orala suspensionen: |
|  |  | 1. Innan du börjar behöver du följande utrustning:
* Ta fram två behållare (t.ex. kopp eller skål)
* fyll en behållare med dricksvatten
* en behållare ska vara tom.
 |
|  |  | 1. Ta fram följande ytterligare saker:
* minst 300 ml rumstempererat dricksvatten utan kolsyra.
* Hushållspapper för att torka upp eventuellt överskott av vatten.
 |
|  |  | 1. Tvätta händerna noga med tvål och vatten och torka dem efteråt.
 |
|  |  | 1. Kontrollera utgångsdatumet på förpackningen.

**Använd inte** läkemedlet om utgångsdatumet har passerats. |
|  | **Tillsätt 200 ml vatten till 250 ml‑flaskan med granulat** |
|  |  | Varje gång du påbörjar en ny förpackning ska du endast använda materialet som medföljer i den nya förpackningen.* Knacka försiktigt flaskan mot handen tills granulatet rör sig fritt.
* **Var försiktig**, eftersom flaskan är gjord av glas.
 |
|  |  |  |
|  |  | 1. Skruva av det barnskyddande locket från flaskan (tryck ned och vrid moturs).
 |
|  |  |  |
|  |  | 1. Packa upp vattensprutan.
2. Doppa vattensprutans spets i behållaren med vatten.
3. Dra upp en volym större än 100 ml.
4. Du gör detta genom att dra sprutkolven mot dig, och se till att vattensprutans spets hålls under vattenytan hela tiden. Detta för att undvika att få luftbubblor i sprutan.
5. Ta upp sprutan ur vattnet.
 |
|  |  | 1. Vänd vattensprutan så att spetsen pekar uppåt.

🡪 Eventuella luftbubblor kommer att stiga mot sprutans spets när den hålls uppåt.Knacka på sprutan med fingrarna för att få luftbubblor att fortsätta stiga mot spetsen. |
|  |  | 1. Tryck in kolvstången tills kolvens övre ring når 100 ml‑markeringen.

🡪 När kolven trycks in kan vatten rinna ut ur sprutans spets. Detta överskottsvatten kan torkas upp med hushållspapper.

|  |
| --- |
| **Varnings-****information:** |
| Den övre ringen på den svarta kolven **måste vara precis i linje med 100 ml‑markeringen** för att suspensionen ska få rätt koncentration. |

 |
|  |  | 1. Fortsätt att hålla vattensprutan med spetsen uppåt och kontrollera noga om vattnet i sprutan:
* har rätt volym
* har luftbubblor.

Små luftbubblor har ingen avgörande betydelse, men stora luftbubblor måste avlägsnas. |
|  | A diagram of a measuring device  Description automatically generated | 1. Om vattensprutan inte fyllts korrekt eller innehåller för mycket luft:
	1. Töm vattensprutan.
	2. Upprepa steg ”c” till ”i”.
 |
|  |  | 1. Placera den fyllda vattensprutan mot flasköppningens övre kant.
 |
|  |  | 1. Håll flaskan stadigt.

Tryck långsamt in kolvstången.**Hela vattenvolymen måste överföras till flaskan.** |
|  |  | 1. **Upprepa stegen för beredning (”c” till ”l”) en gång till.**
 |
|  | A drawing of a bottle  Description automatically generated | **Varningsinformation:****Flaskan med granulat ska fyllas med totalt 200 ml vatten (2 x 100 ml).** |
|  | **Sätt fast adaptern och blanda den orala suspensionen** |
|  |  | 1. Packa upp flaskadaptern.
 |
|  |  | 1. Tryck in adaptern **helt** i flaskhalsen.
 |
|  |  | 1. Förslut flaskan ordentligt med skruvlocket.
 |
|  | **A black and white image of a hand holding a watch  Description automatically generated** | 1. Skaka flaskan **försiktigt** i **minst 60 sekunder**.

🡪 Detta för att få en välblandad suspension. |
|  |  | 1. Kontrollera att suspensionen är ordentligt blandad:
* inga klumpar
* ingen fällning.
 |
|  | **Varnings-****information:**  | För korrekt dos: suspensionen får **inte** innehålla **några** klumpar eller **någon fällning**. Använd inte läkemedlet om det finns klumpar eller fällning i suspensionen. |
|  |  | 1. Om det finns **klumpar eller fällning**

🡪 ska du vända flaskan upp och ner.🡪 skaka flaskan åt olika håll🡪 om det behövs, vänta en stund och skaka flaskan igen, tills inga klumpar eller fällning finns kvar. |
|  |  | **Tillsätt inte mer vatten i flaskan.** |
|  | A hand holding a pen and a bottle  Description automatically generated | Suspensionen har en hållbarhet på 14 dagar i rumstemperatur.1. Anteckna utgångsdatumet för den nyblandade suspensionen på flaskans etikett.

**Utgångsdatum (beredningsdatum + 14 dagar)**Bilden visar bara ett exempel. |
|  | **Ställ in den ordinerade dosen med varje ny blå spruta** |
|  | **Varnings-information:**  | **När dosen har ställts in på den blå sprutan kan den inte ändras.*** **Ta inte bort den avtagbara etiketten innan instruktionerna anvisar det.**
* Den blå sprutan har en **röd** knapp för justering av volymen. Denna knapp är till en början täckt av en avtagbar etikett.
* Genom att trycka på den **röda** knappen ställs sprutans volym in, vilket bara kan göras en gång.
* **Tryck inte** på den **röda** knappen innan det står i bruksanvisningen att du ska göra det.
 |
|  | **Välj en lämplig blå spruta** | Blå sprutor med olika volymer medföljer i förpackningen:* **Blå 5 ml‑sprutor** för doser från **1 ml till 5 ml**.
* **Blå 10 ml‑sprutor** för doser över **5 ml**.
 |
|  |  | Om den ordinerade dosen är 11 ml:Använd 2 x 5,5 ml med den blå 10 ml-sprutan. |
|  | A syringe with label  Description automatically generated | 1. Välj en lämplig blå spruta baserat på den dos som ordinerats av ditt barns läkare.
2. Packa upp den blå sprutan.

etikett |
|  | **Ställ in den ordinerade dosen på en ny blå spruta** | Den blå sprutan har en skala (ml).* Skalan på den blå 5 ml‑sprutan börjar med 1 ml.Graderingsmarkeringarna är i steg om 0,2 ml.
* Skalan på den blå 10 ml‑sprutan börjar med 2 ml.Graderingsmarkeringarna är i steg om 0,5 ml.
 |
|  |  | 1. Kontrollera dosen som anges i respektive fält på utsidan av förpackningen.
 |
|  |  | 1. **Om informationen inte är tillgänglig:**

Be din läkare om informationen. |
|  |  | 1. Håll den blå sprutan med spetsen uppåt.
 |
|  |  | 1. Dra ut kolvstången **långsamt** tills den övre kanten når markeringen för den volym som ska ges.

När du drar i kolvstången hörs ett ”klick” för varje justerbar graderingsmarkering. |
|  | **Varnings-****information:**  | Den övre kanten på kolven **måste vara precis i linje** med rätt markering för den volym som ska ges. |
|  |  | **Var försiktig, dra inte** ut kolven längre än till den volym som ska ges.**Var försiktig, tryck inte** på etiketten medan du drar i kolven. |
|  |  En bild som visar skiss, rita, Linjekonst, diagram  AI-genererat innehåll kan vara felaktigt.  | 1. Ta bort den avtagbara etiketten från den blå sprutan **helt**.

Nu kan du se den **röda** knappen för inställning av volymen.1. Kontrollera kolvens position igen. Se till att kolvens överkant är exakt i linje med rätt markering för den volym som ska ges.
2. **Om den blå kolvens position inte stämmer med önskad volym:**

Justera efter behov. |
|  |  | 1. Om den blå kolvens position stämmer med önskad volym trycker du in den **röda** knappen en gång för att fixera inställningen.

🡪 När den **röda** knappen trycks in hörs ett klick.🡪 Önskad dos är nu inställd. |
|  | **Varnings-****information:**  | * Om du märker att fel dos har valts (den röda knappen har tryckts in) ska du använda reservsprutan med samma volym.
* Upprepa steg ”a” till ”h” med en ny blå spruta.
 |
|  |  | 1. Tryck in kolven i den blå sprutan så långt det går.

Den blå sprutan kan nu användas. |
|  | **Administrering av den orala suspensionen** |
|  | **Skaka den orala suspensionen** | Följ stegen som beskrivs nedan inför varje dos som ska ges. |
|  | **Varnings-****information:**  | Låt suspensionen nå rumstemperatur om den har förvarats i kylskåp. |
|  | A black and white image of a hand holding a watch  Description automatically generated. | 1. Skaka **försiktigt** flaskan i **minst 10 sekunder** före varje dos. Detta görs för att se till att suspensionen är välblandad.
 |
|  |  | 1. Kontrollera att suspensionen är ordentligt blandad, dvs.:
* inga klumpar
* ingen fällning.
1. **Om det finns klumpar eller fällning:** Upprepa föregående steg ”a” + ”b”.
 |
|  | **Obs!** | * När flaskan skakas kan det bildas skum.
* Låt flaskan stå tills skummet har lösts upp.
* Den större öppningen som syns på adaptern används för att ansluta den blå sprutan.
* Ytan på flaskadaptern ska vara fri från vätska.
 |
|  |  | 1. Skruva loss flasklocket men låt adaptern sitta kvar i flaskan.
2. **Om det finns vätska på adaptern:** Torka bort vätskan med rent hushållspapper.
 |
|  |  |  |
|  | **Dra upp önskad dos** |  |
|  |  | 1. Håll flaskan upprätt. För in den blå sprutans spets **helt** i adapterns stora öppning.
 |
|  |  | 1. Vänd flaskan upp och ned.
2. Dra ut den blå kolvstången **långsamt** tills den stannar (dvs. tills den inställda dosen har nåtts).
 |
|  | A syringe with a needle  Description automatically generated | 1. Kontrollera noga om det finns luft i den blå sprutan.

Små luftbubblor har ingen avgörande betydelse.1. **Om det finns stora luftbubblor:**
* Återför suspensionen till flaskan genom att trycka in kolvstången i den blå sprutan så långt det går.
* Upprepa steg ”b” till ”e” ovan.
1. Ställ tillbaka flaskan i upprätt position.
2. Ta **försiktigt** bort den blå sprutan från adaptern.
3. Håll den blå sprutan upprätt och kontrollera att:🡪 spetsen är fylld🡪 rätt volym har fyllts upp🡪 det inte finns några stora luftbubblor.
 |
|  |  | 1. **Om det finns stora luftbubblor eller luft i spetsen:**
* För in den blå sprutans spets helt i adapterns stora öppning igen.
* Återför suspensionen till flaskan genom att trycka in kolvstången i den blå sprutan så långt det går.
* Upprepa steg ”b” till ”h” tills inga stora luftbubblor syns.
1. Förslut flaskan med skruvlocket.Ge suspensionen direkt efter att du fyllt den blå sprutan.
 |
|  | **Ge ordinerad dos** |  |
|  | A drawing of a person with a syringe in his mouth  Description automatically generated | 1. Placera den blå sprutan i patientens mun.
2. Rikta spetsen in mot kinden för att möjliggöra naturlig sväljning.
3. Tryck in kolvstången **långsamt** tills kolven stannar (den blå sprutan är helt tom).
4. Se till att patienten sväljer hela dosen.
 |
|  | A person drinking from a cup  Description automatically generated | e. Se till att patienten dricker vätska efteråt. |
|  | **Varnings-****information:**  | * **Patienten måste svälja hela läkemedelsdosen.**
 |
|  | **Rengöring och förvaring** |
|  | **Den blå sprutan måste rengöras efter varje användning** | Följ stegen nedan för att rengöra sprutan. Sammanlagt krävs **tre** rengöringscykler för att säkerställa korrekt rengöring. |
|  |  |  |
|  | **Rengöring** |  |
|  | **Varnings-information**  | * Rengör inte den blå sprutan i diskmaskinen.
* Koka aldrig den blå sprutan.
 |
|  |  | 1. Doppa spetsen på den blå sprutan i behållaren med vatten.
2. Dra upp vatten tills kolvstången stannar.
 |
|  |  | c. Töm den blå sprutan i den tomma behållaren. |
|  |  | d. Upprepa steg ”a” till ”c” **två gånger till**.e. Efter rengöring, tryck in kolvstången igen tills det tar stopp.f. Torka sprutans utsida med rent hushållspapper. |
|  | **Förvaring** | Förvara den blå sprutan på en ren och torr plats tills nästa användning.Förvaras i skydd mot solljus. |
|  | **Kassering** | Ej använt läkemedel eller avfall, sprutor och adaptern ska kasseras i enlighet med lokala bestämmelser.. |