

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Adempas 0,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,5 mg riociguat.

Adempas 1 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1 mg riociguat.

Adempas 1,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1,5 mg riociguat.

Adempas 2 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2 mg riociguat.

Adempas 2,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg riociguat.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Adempas 0,5 mg filmdrasjerte tabletter

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

Adempas 1 mg filmdrasjerte tabletter

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

Adempas 1,5 mg filmdrasjerte tabletter

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

Adempas 2 mg filmdrasjerte tabletter

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

Adempas 2,5 mg filmdrasjerte tabletter

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

- *0,5 mg tablett:* hvite, runde, bikonvekse tabletter på 6 mm, merket med Bayer-korset på den ene siden og 0,5 og en "R" på den andre siden.
- *1 mg tablett:* lysegule, runde, bikonvekse tabletter på 6 mm, merket med Bayer-korset på den ene siden og 1 og en "R" på den andre siden.
- *1,5 mg tablett:* guloransje, runde, bikonvekse tabletter på 6 mm, merket med Bayer-korset på den ene siden og 1,5 og en "R" på den andre siden.
- *2 mg tablett:* lyseoransje, runde, bikonvekse tabletter på 6 mm, merket med Bayer-korset på den ene siden og 2 og en "R" på den andre siden.

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Pulmonal hypertensjon som følge av kronisk lungeemboli (CTEPH)

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

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

Pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Dosetitrering

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

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

Vedlikeholdsdose

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

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

Mat

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

Seponering av behandling

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

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

Sildenafil skal seponeres minst 24 timer før administrering av riociguat.

Tadalafil skal seponeres minst 48 timer før administrering av riociguat.

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

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

Spesielle populasjoner

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

Eldre

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Pasienter som får stabile doser av sterke "multi pathway"-hemmere av CYP/P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistensprotein (BCPR)

Ved oppstart av Adempas hos pasienter som får stabile doser av sterke "multi pathway"-hemmere av CYP og P-gp/BCPR, slik som azolantimykotika (f.eks. ketokonazol, posakonazol, itraconazol) eller HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir), skal en dose på 0,5 mg tre ganger daglig vurderes for å redusere risikoen for hypotensjon. Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på hypotensjon ved behandlingsstart og under behandling. Dosereduksjon skal vurderes for pasienter som får Adempas i doser $\geq 1,0$ mg dersom pasienten utvikler tegn og symptomer på hypotensjon (se pkt. 4.4. og 4.5).

Pediatrik populasjon

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

Pasienter som røyker

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

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Knuste tabletter

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

Pulmonal venookklusiv sykdom

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

Blødning fra luftveier

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

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

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

Hypotensjon

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

Riociguat må ikke brukes hos pasienter med et systolisk blodtrykk under 95 mmHg (se pkt. 4.3).

Pasienter som er eldre enn 65 år har høyere risiko for hypotensjon. Forsiktighet skal derfor utvises ved administrering av riociguat hos disse pasientene.

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Nedsatt leverfunksjon

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

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

Graviditet/prevensjon

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

Pasienter som røyker

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

Samtidig bruk med andre legemidler

- Samtidig bruk av riociguat med sterke "multi pathway"-hemmere av CYP og P-gp/BCRP, som azolantimykotika (f.eks. ketokonazol, posakonazol, itraconazol) eller HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir), gir en markant økning i riociguat eksponering (se pkt. 4.5 og 5.2).
- Nytte/risiko skal vurderes for hver pasient før Adempas forskrives til pasienter som får stabile doser av sterke "multi pathway"-hemmere av CYP og P-gp/BCRP. Dosereduksjon og

overvåking av tegn og symptomer på hypotensjon skal vurderes for å redusere risikoen for hypotensjon (se pkt. 4.6 og 4.5).

- Hos pasienter som får stabile doser med Adempas er oppstart av sterke "multi pathway"-hemmere av CYP og P-gp/BCRP ikke anbefalt, da det på grunn av begrensede data ikke kan gis noen doseanbefaling. Alternativ behandling bør vurderes.
- Samtidig bruk av riociguat med sterke CYP1A1-hemmere, som tyrosinkinasehemmeren erlotinib, og sterke hemmere av P-glykoprotein (P-gp)/BCRP (brystkreftresistensprotein), som det immunsuppressive midlet ciklosporin A, kan øke riociguat eksponeringen (se pkt. 4.5 og 5.2). Disse legemidlene skal brukes med forsiktighet. Blodtrykk skal overvåkes og dosereduksjon av riociguat skal vurderes.

Adempas inneholder laktose

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

Adempas inneholder natrium

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Nitrater

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

PDE 5-hemmere

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

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

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

RESPITE var en 24-ukers ukontrollert studie som undersøkte overgangen fra PDE 5-hemmere til riociguat hos 61 voksne PAH-pasienter som fikk stabil behandling med PDE 5-hemmere. Alle pasientene var i WHO-funksjonsklasse III og 82 % mottok grunnbehandling med en endotelinreseptorantagonist (ERA). Ved overgang fra PDE 5-hemmere til riociguat var median tid uten behandling 1 dag for sildenafil og 3 dager for tadalafil. Generelt var sikkerhetsprofilen som ble observert i studien tilsvarende den som er sett i de pivotale studiene, uten rapportering av alvorlige bivirkninger i løpet av overgangsperioden. Hos seks av pasientene (10 %) oppsto minst én hendelse med klinisk forverring, inkludert 2 dødsfall som ikke var relatert til studielegemidlet. Endringer fra baseline indikerte gunstige effekter hos utvalgte pasienter, f.eks. forbedringer i 6MWD (+31 m),

forbedrede nivåer av N-terminalt prohormon av hjerne-natriuretisk peptid (NT-proBNP) (-347 pg/ml), WHO funksjonsklasse I/II/III/IV (2/52/46/0 %) og hjerteindeks (+0,3 liter/minutt/m²).

Oppløselige guanylatsyklasestimulatorer

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

Warfarin/fenprokumon

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

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

Acetylsalisylsyre

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

Effekt av andre substanser på riociguat

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

Samtidig bruk av sterke "multi pathway"-hemmere av CYP og P-gp/BCRP

Høyaktiv antiretroviral behandling (HAART)

Abakavir, rilpivirin, efavirenz, ritonavir, kobicistat og elvitegravir hemmet CYP1A1 og metabolismen til riociguat *in vitro* i den angitte rekkefølgen med abakavir som den sterkeste hemmeren. Kobicistat, ritonavir, atazanavir og darunavir er i tillegg klassifisert som CYP3A-hemmere. Ritonavir har også vist hemming av P-gp.

Påvirkningen av HAART (inkludert ulike kombinasjoner av abakavir, atazanavir, kobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabin, lamivudin, rilpivirin, ritonavir og tenofovir) på riociguat eksponering ble undersøkt i en dedikert studie med HIV-pasienter. Samtidig administrering av HAART-kombinasjoner førte til en økning i gjennomsnittlig AUC for riociguat på opptil ca. 160 % og til ca. 30 % økning i gjennomsnittlig C_{max}. Sikkerhetsprofilen hos HIV-pasienter som tok en enkeltdose på 0,5 mg riociguat sammen med ulike kombinasjoner av HIV-legemidler brukt i HAART, var generelt sammenlignbar med andre pasientpopulasjoner.

Reduksjon av startdosen bør vurderes for å redusere risikoen for hypotensjon ved oppstart av Adempas hos pasienter som får stabile doser av sterke "multi pathway"-hemmere av CYP (spesielt CYP1A1 og CYP3A4) og P-gp/BCRP, som f.eks. finnes i HAART. Det anbefales å overvåke disse pasientene for tegn og symptomer på hypotensjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Antifungale legemidler

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

Reduksjon av startdosen bør vurderes for å redusere risikoen for hypotensjon ved oppstart av Adempas hos pasienter på stabile doser av sterke "multi pathway"-hemmere av CYP (spesielt CYP1A1 og

CYP3A4) og P-gp/BCRP, f.eks. ketokonazol, posakonazol eller itraconazol. Det anbefales å overvåke disse pasientene for tegn og symptomer på hypotensjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

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

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

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

Samtidig bruk med legemidler som øker gastrisk pH

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

Samtidig bruk med CYP3A4-induktorer

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

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

Røyking

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

Effekter av riociguat på andre legemidler

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

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

Pasienter må ikke bli gravide under behandling med Adempas (se pkt. 4.3). Samtidig administrering av riociguat (2,5 mg tre ganger daglig) og kombinasjons p-pillen med levonorgestrel og etinyløstradiol

til friske, frivillige kvinner hadde ingen klinisk effekt av betydning på plasmanivåene til levonorgestrel og etinyløstradiol. Basert på denne studien og da riociguat ikke er en induktor av noen av de relevante metabolske enzymene, er det heller ikke forventet farmakokinetisk interaksjon med andre hormonelle prevensjonsmidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling med Adempas.

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

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

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

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

Bivirkningstabell

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

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

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

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

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

Ved overdosering skal standard støttende tiltak tilpasses etter behov.

Ved uttalt hypotensjon kan aktiv kardiovaskulær støtte være nødvendig.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

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

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

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

Farmakodynamiske effekter

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt hos pasienter med CTEPH

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

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

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

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

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

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

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

PVR=pulmonal vaskulær motstand

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

Langtidsbehandling

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

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

Effekt hos pasienter med PAH

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Langtidsbehandling

En åpen forlengelsesstudie (PATENT-2) inkluderte 396 pasienter som hadde fullført PATENT-1 ved avslutningsdatoen. I PATENT-2 fikk alle pasientene en individuell riociguatdose med opptil 2,5 mg tre ganger daglig. Den gjennomsnittlige endringen i 6MWD fra baseline til uke 12 (siste observasjon inntil uke 12) i PATENT-2 (24 ukers studie for PATENT-1 + PATENT-2) var 52 m i gruppen som

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

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

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

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

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

Pediatrik populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

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

Eliminasjon

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

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

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

Linearitet

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

Spesielle populasjoner

Kjønn

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

Pediatrik populasjon

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

Eldre populasjon

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

Interetniske forskjeller

Farmakokinetiske data viser ingen relevante interetniske forskjeller.

Forskjellige vekt kategorier

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

Nedsatt leverfunksjon

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne:

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

Filmdrasjering:

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

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av PP/aluminiumsfolie.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Adempas 0,5 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. mars 2014

Dato for siste fornyelse: 18. januar 2019

10. OPPDATERINGSDATO

22. oktober 2021

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