

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Adempas 1 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 1 mg Riociguat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 37,2 mg Lactose (als Monohydrat), siehe Abschnitt 4.4. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Blassgelbe, runde, bikonvexe Tabletten von 6 mm Größe, die auf der einen Seite mit dem Bayer-Kreuz und auf der anderen Seite mit 1 und einem „R“ gekennzeichnet sind.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

Adempas ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit

- inoperabler CTEPH,
 - persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung,
- zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (siehe Abschnitt 5.1).

Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

Adempas, als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Die Wirksamkeit wurde in einer PAH-Population einschließlich Ätiologien einer idiopathischen oder hereditären PAH oder einer mit einer Bindegewebskrankung assoziierten PAH nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.

Dosierung

Dosistitration

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg dreimal täglich für 2 Wochen. Die Tabletten sollten dreimal täglich im Abstand von etwa 6 bis 8 Stunden eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Dosis sollte alle 2 Wochen um 0,5 mg dreimal täglich bis zu maximal 2,5 mg dreimal täglich erhöht werden, sofern der systolische Blutdruck ≥ 95 mmHg beträgt und der Patient keine Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist. Bei einigen PAH-Patienten kann bei einer Dosis von 1,5 mg dreimal täglich möglicherweise ein angemessenes Ansprechen bezüglich der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) erreicht werden (siehe Abschnitt 5.1). Fällt der systolische Blutdruck unter 95 mmHg, sollte die Dosis beibehalten werden, sofern der Patient keine Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist. Wenn der systolische Blutdruck während der Titrationsphase unter 95 mmHg fällt und der Patient zudem Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist, sollte die zu diesem Zeitpunkt gegebene Dosis um 0,5 mg dreimal täglich verringert werden.

Erhaltungsdosis

Die individuell eingestellte Dosis sollte beibehalten werden, sofern keine Anzeichen und Symptome einer Hypotonie auftreten. Die tägliche maximale Gesamtdosis beträgt 7,5 mg, das heißt 2,5 mg dreimal täglich. Wird eine Dosis ausgelassen, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis wie geplant fortgesetzt werden. Bei einer Unverträglichkeit sollte jederzeit eine Dosisverringerung in Betracht gezogen werden.

Nahrungsmittel

Die Tabletten können im Allgemeinen zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Für Patienten mit Neigung zu Hypotonie werden als Vorsichtsmaßnahme Wechsel zwischen einer Adempas-Einnahme zu den Mahlzeiten und unabhängig von den Mahlzeiten nicht empfohlen, da die Plasmaspitzenkonzentrationen von Riociguat nach Mahlzeiten-unabhängiger Einnahme erhöht sind im Vergleich zu einer Einnahme zu den Mahlzeiten (siehe Abschnitt 5.2).

Absetzen der Behandlung

Falls die Behandlung für 3 Tage oder länger unterbrochen werden muss, ist die Behandlung erneut mit 1 mg dreimal täglich für 2 Wochen zu beginnen und nach demselben Dosistitrationsschema wie oben beschrieben fortzusetzen.

Spezielle Patientengruppen

Die individuelle Dosistitration zu Behandlungsbeginn ermöglicht eine Anpassung der Dosis an die spezifische Situation des Patienten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Riociguat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine klinischen Daten vor. Präklinische Daten zeigen eine unerwünschte Wirkung auf das Knochenwachstum (siehe Abschnitt 5.3). Bis zum Vorliegen weiterer Informationen zu den Auswirkungen dieser Befunde sollte die Anwendung von Riociguat bei Kindern und sich im Wachstum befindlichen Jugendlichen vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (65 Jahre oder älter) besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko, dem-

zufolge ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) wurden nicht untersucht, daher ist die Anwendung von Adempas bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) wiesen eine höhere Arzneimittel-Exposition auf (siehe Abschnitt 5.2). Bei der individuellen Dosistitration ist besondere Vorsicht geboten.

Nierenfunktionsstörung

Es liegen nur wenige Daten über Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) vor und Daten über Dialysepatienten sind nicht vorhanden. Daher wird die Anwendung von Adempas bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 – 30 ml/min) wiesen eine höhere Arzneimittel-Exposition auf (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko, daher ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten.

Raucher

Raucher sollten aufgrund des Risikos eines geringeren Ansprechens angewiesen werden, mit dem Rauchen aufzuhören. Die Plasmakonzentrationen von Riociguat sind bei Rauchern niedriger als bei Nichtrauchern. Eine Dosiserhöhung bis zur maximalen Tagesdosis von 2,5 mg dreimal täglich kann bei Patienten, die rauchen oder während der Behandlung mit dem Rauchen beginnen, erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Eine Dosisverringerung kann bei Patienten, die mit dem Rauchen aufhören, erforderlich sein.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Zerstoßene Tabletten

Für Patienten, die nicht in der Lage sind, ganze Tabletten zu schlucken, können Adempas-Tabletten unmittelbar vor der Anwendung zerstoßen und mit Wasser oder weichen Nahrungsmitteln wie Apfelmus gemischt und dann oral verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Gleichzeitige Anwendung von PDE 5-Hemmern (wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) (siehe Abschnitt 4.5).
- Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C).
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Gleichzeitige Anwendung von Nitraten oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie z. B. Amylnitrit) in jeglicher Form einschließlich bestimmter Drogen, sog. „Poppers“ (siehe Abschnitt 4.5).

Adempas® 1 mg Filmtabletten



- Patienten mit einem systolischen Blutdruck < 95 mmHg bei Behandlungsbeginn.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei pulmonal arterieller Hypertonie wurden Studien mit Riociguat hauptsächlich bei folgenden Formen durchgeführt: idiopathische oder hereditäre PAH und PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen. Die Anwendung von Riociguat bei anderen Formen der PAH, die nicht in Studien untersucht wurden, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie ist die pulmonale Endarteriektomie die Therapie der Wahl, da sie eine potenziell kurative Option ist. Entsprechend der üblichen medizinischen Praxis sollte eine Begutachtung der Operabilität durch Experten vor der Behandlung mit Riociguat durchgeführt werden.

Pulmonale veno-okklusive Erkrankung

Pulmonale Vasodilatoren können möglicherweise den kardiovaskulären Zustand von Patienten mit pulmonaler veno-okklusiver Erkrankung (PVOD) signifikant verschlechtern. Daher wird die Anwendung von Riociguat bei diesen Patienten nicht empfohlen. Sollten Anzeichen eines Lungenödems auftreten, ist die Möglichkeit einer assoziierten PVOD in Betracht zu ziehen und die Behandlung mit Riociguat abzusetzen.

Blutung der Atemwege

Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Blutung im Bereich der Atemwege, insbesondere bei Patienten, die eine Therapie mit Antikoagulanzen erhalten. Eine sorgfältige Überwachung von Patienten, die entsprechend der üblichen medizinischen Praxis antikoaguliert werden, wird empfohlen.

Das Risiko einer schwerwiegenden und tödlich verlaufenden Blutung der Atemwege kann durch die Behandlung mit Riociguat möglicherweise weiter erhöht werden, insbesondere bei bestehenden Risikofaktoren wie kürzlich aufgetretenen Episoden schwerwiegender Hämoptoe einschließlich solcher, die durch Bronchialarterienembolisation behandelt wurden. Riociguat sollte bei Patienten mit schwerwiegender Hämoptoe in der Vorgeschichte oder bei denjenigen, die sich schon einmal einer Bronchialarterienembolisation unterziehen mussten, vermieden werden. Im Falle einer Blutung im Bereich der Atemwege sollte der verschreibende Arzt regelmäßig eine Nutzen-Risiko-Analyse hinsichtlich der Fortsetzung der Behandlung durchführen.

Schwerwiegende Blutungen traten bei 2,4 % (12/490) der Patienten auf, die Riociguat einnahmen, im Vergleich zu 0/214 Patienten, die Placebo einnahmen. Eine schwerwiegende Hämoptoe trat bei 1 % (5/490) der Patienten auf, die Riociguat einnahmen, im Vergleich zu 0/214 Patienten, die Placebo einnahmen, einschließlich einem Ereignis mit tödlichem Verlauf. Die schwerwiegenden Blutungsereignisse schlossen zudem 2 Patientinnen mit vaginaler Blutung, 2 Patienten mit Blutungen an der Katheterstelle so-

wie je einen Patienten mit subduralem Hämatom, Hämatemesis und intra-abdominalen Blutungen ein.

Hypotonie

Riociguat hat vasodilatatorische Eigenschaften, die möglicherweise zu einer Blutdrucksenkung führen können. Vor der Verschreibung von Riociguat sollte der behandelnde Arzt sorgfältig in Erwägung ziehen, ob Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen durch die vasodilatatorischen Wirkungen nachteilig beeinflusst werden können (z.B. Patienten mit antihypertensiver Therapie oder mit Hypotonie in Ruhe, Hypovolämie, schwerer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes oder autonomer Dysfunktion). Riociguat darf nicht bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck unter 95 mmHg angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten älter als 65 Jahre besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko. Daher sollte die Anwendung von Riociguat bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen.

Nierenfunktionsstörung

Es liegen nur wenige Daten über Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) vor und Daten über Dialysepatienten sind nicht vorhanden, daher wird Riociguat bei diesen Patienten nicht empfohlen. Die pivotalen Studien umfassten Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung. Bei diesen Patienten kommt es zu einer erhöhten Riociguat-Exposition (siehe Abschnitt 5.2). Da ein höheres Hypotonierisiko bei diesen Patienten besteht, ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten.

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Erfahrungen zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) vor; Riociguat ist bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Daten zur Pharmakokinetik zeigen, dass bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) eine höhere Riociguat-Exposition beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.2). Bei der individuellen Dosistitration ist besondere Vorsicht geboten.

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zu Riociguat bei Patienten mit erhöhten Aminotransferasen in der Leber (> 3 × obere Normgrenze (ONG)) oder erhöhtem direkten Bilirubin (> 2 × ONG) vor Behandlungsbeginn vor; Riociguat wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Raucher

Die Plasmakonzentrationen von Riociguat sind bei Rauchern niedriger als bei Nichtrauchern. Bei Patienten, die während der Behandlung mit Riociguat mit dem Rauchen beginnen oder aufhören, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

- Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit Substanzen, die gleichzeitig mehrere über Cytochrom P450 (CYP)- und P-Glykoprotein (P-Gp)/Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP)-vermittelte Abbauewege stark hemmen, wie Azol-

Antimykotika (z.B. Ketoconazol, Itracozazol) oder HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Ritonavir), wird aufgrund des ausgeprägten Anstiegs der Riociguat-Exposition nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

- Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit starken CYP1A1-Inhibitoren, wie dem Tyrosinkinase-Hemmer Erlotinib, und starken P-Glykoprotein (P-Gp)/Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP)-Inhibitoren, wie dem Immunsuppressivum Ciclosporin A, kann die Riociguat-Exposition möglicherweise erhöhen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2). Diese Arzneimittel sollten mit Vorsicht angewendet werden. Der Blutdruck sollte überwacht und eine Verringerung der Riociguat-Dosis in Erwägung gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Riociguat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine klinischen Daten vor. Präklinische Daten zeigen eine unerwünschte Wirkung auf das Knochenwachstum (siehe Abschnitt 5.3). Bis zum Vorliegen weiterer Informationen zu den Auswirkungen dieser Befunde sollte die Anwendung von Riociguat bei Kindern und sich im Wachstum befindlichen Jugendlichen vermieden werden.

Informationen über sonstige Bestandteile

Jede 1 mg-Filmtablette enthält 37,2 mg Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Nitrate

In einer klinischen Studie potenzierte die höchste Adempas-Dosis (2,5 mg Tabletten dreimal täglich) die blutdrucksenkende Wirkung von Nitroglycerin (0,4 mg), das 4 und 8 Stunden nach der Adempas-Einnahme sublingual gegeben wurde. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Adempas mit Nitraten oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie z.B. Amylnitrit) in jeglicher Form, einschließlich bestimmter Drogen, sog. „Poppers“, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

PDE 5-Hemmer

Präklinische Studien an Tiermodellen zeigten eine additive systemische blutdrucksenkende Wirkung, wenn Riociguat entweder mit Sildenafil oder Vardenafil kombiniert wurde. Bei steigenden Dosen wurden in einigen Fällen über die additive Wirkung hinausgehende Effekte auf den systemischen Blutdruck beobachtet.

In einer explorativen Studie zu Wechselwirkungen mit 7 PAH-Patienten, die bereits dauerhaft mit Sildenafil behandelt wurden (20 mg dreimal täglich), zeigten Einzeldosen von Riociguat (0,5 mg gefolgt von 1 mg) additive hämodynamische Wirkungen. Riociguat-Dosen über 1 mg wurden in dieser Studie nicht untersucht.

In einer 12-wöchigen Kombinationsstudie wurden 18 PAH-Patienten dauerhaft mit Sildenafil (20 mg dreimal täglich) und Riociguat (1,0 mg bis 2,5 mg dreimal täglich) oder mit Sildenafil allein behandelt. Im (unkontrollierten) Studienteil, der die Langzeitbeobachtung umfasste, führte die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil und Riociguat zu einer hohen Rate von Studienabbrüchen, die in den meisten Fällen durch eine Hypotonie begründet waren. Es gab keine Hinweise auf eine vorteilhafte klinische Wirkung dieser Kombination in der untersuchten Population.

Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit PDE 5-Hemmern (wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Warfarin/Phenprocoumon

Die gleichzeitige Behandlung mit Riociguat und Warfarin führte zu keiner Veränderung der durch das Antikoagulans beeinflussten Prothrombinzeit. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Riociguat mit anderen Cumarin-Derivaten (z. B. Phenprocoumon) wird ebenfalls von keiner Änderung der Prothrombinzeit ausgegangen.

In vivo wurde gezeigt, dass es zu keinen pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Riociguat und dem CYP2C9-Substrat Warfarin kommt.

Acetylsalicylsäure

Riociguat hatte bei Menschen weder zusätzlichen Einfluss auf die durch Acetylsalicylsäure verlängerte Blutungszeit, noch beeinflusste es die Thrombozytenaggregation.

Wirkungen anderer Substanzen auf Riociguat

Die Elimination von Riociguat erfolgt hauptsächlich durch Cytochrom P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8, CYP2J2)-vermittelte oxidative Verstoffwechselung, direkte biliäre/fäkale Ausscheidung von unverändertem Riociguat sowie renale Ausscheidung von unverändertem Riociguat durch glomeruläre Filtration.

Ketoconazol, das als starker Inhibitor von CYP3A4 und P-Glykoprotein (P-Gp) eingestuft wird, hat sich *in vitro* als „Multi-Pathway-Inhibitor“ für CYP-Proteine und das P-Gp/Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP) mit Auswirkungen auf den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Riociguat erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von 400 mg Ketoconazol einmal täglich führte zu einem Anstieg der mittleren AUC von Riociguat um 150 % (bis zu einem Bereich von 370 %) und einem Anstieg der mittleren C_{max} um 46 %. Die terminale Halbwertszeit erhöhte sich von 7,3 auf 9,2 Stunden und die Gesamtkörperclearance verringerte sich von 6,1 auf 2,4 l/h.

Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Substanzen, die gleichzeitig mehrere über CYP- und P-Gp/BCRP-vermittelte Abbauewege stark hemmen, wie Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol) oder HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir), nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die starke P-Gp/BCRP-Inhibitoren sind, wie z. B. das Immunsuppressi-

vum Ciclosporin A, sollten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Inhibitoren der UDP-Glykosyltransferasen (UGT) 1A1 und 1A9 können möglicherweise die Exposition des Riociguat-Metaboliten M-1, der pharmakologisch aktiv ist (pharmakologische Aktivität: 1/10 bis 1/3 von Riociguat), erhöhen.

Von den *in vitro* untersuchten rekombinanten CYP-Isoformen katalysierte CYP1A1 die Bildung des Hauptmetaboliten von Riociguat am wirksamsten. Die Klasse der Tyrosinkinase-Hemmer wurde als potente Inhibitoren von CYP1A1 identifiziert, wobei Erlotinib und Gefitinib *in vitro* die stärkste Hemmwirkung aufwiesen. Arzneimittel-Wechselwirkungen durch Hemmung von CYP1A1 können daher zu einer erhöhten Riociguat-Exposition führen, insbesondere bei Rauchern (siehe Abschnitt 5.2). Starke CYP1A1-Inhibitoren sollten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Riociguat zeigt bei neutralem pH eine verringerte Löslichkeit im Vergleich zu saurem Medium. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die den pH-Wert des oberen Gastrointestinaltraktes erhöhen, kann möglicherweise zu einer niedrigeren oralen Bioverfügbarkeit führen.

Die gleichzeitige Anwendung des Antazidums Aluminiumhydroxid/Magnesiumhydroxid verringerte die mittlere AUC von Riociguat um 34 % und die mittlere C_{max} um 56 % (siehe Abschnitt 4.2). Antazida sollten mindestens 2 Stunden vor oder 1 Stunde nach Riociguat eingenommen werden.

Bosentan, bekannt als ein mittelstarker CYP3A4-Induktor, führte zu einer Verringerung der Steady-State-Konzentrationen von Riociguat im Plasma um 27 % bei Patienten mit PAH (siehe Abschnitte 4.1 und 5.1).

Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) kann möglicherweise auch zu einer verringerten Plasmakonzentration von Riociguat führen.

Rauchen

Bei Rauchern ist die Riociguat-Exposition um 50–60 % verringert (siehe Abschnitt 5.2). Patienten wird daher geraten, mit dem Rauchen aufzuhören (siehe Abschnitt 4.2).

Wirkungen von Riociguat auf andere Substanzen

Riociguat und sein Hauptmetabolit haben in therapeutischen Plasmakonzentrationen *in vitro* weder eine hemmende noch induzierende Wirkung auf die wichtigsten CYP-Isoformen (einschließlich CYP3A4) oder Transporter (z. B. P-Gp/BCRP).

Riociguat und sein Hauptmetabolit sind aber *in vitro* starke CYP1A1-Inhibitoren. Daher können bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP1A1-vermittelte Biotransformation eliminiert werden, wie z. B. Erlotinib oder Grisetron, klinisch relevante Wechselwirkungen zwischen den Arzneimitteln nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Riociguat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität und Plazentagängigkeit gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Adempas ist daher während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Monatliche Schwangerschaftstests werden empfohlen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Adempas eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Riociguat bei stillenden Frauen vor. Daten vom Tier weisen darauf hin, dass Riociguat in die Milch übergeht. Aufgrund des Potenzials schwerwiegender Nebenwirkungen bei Säuglingen soll Adempas während der Stillzeit nicht angewendet werden. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit diesem Arzneimittel unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine speziellen Studien mit Riociguat beim Menschen zur Beurteilung der Wirkungen auf die Fertilität durchgeführt. In einer Studie zur Reproduktionstoxizität bei Ratten wurden verringerte Hodengewichte beobachtet, jedoch keine Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Die Relevanz dieser Beobachtung für den Menschen ist nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Adempas hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurde über Schwindel berichtet, welcher die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen kann (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten darauf achten, wie sie auf dieses Arzneimittel reagieren, bevor sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Adempas wurde im Rahmen von Phase III-Studien bei 681 CTEPH- und PAH-Patienten, die mindestens eine Dosis Riociguat erhielten, untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Die meisten Nebenwirkungen werden durch eine Relaxation der glatten Muskelzellen in den Gefäßen oder im Gastrointestinaltrakt verursacht.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei $\geq 10\%$ der mit Adempas (bis zu 2,5 mg dreimal täglich) behandelten Patienten auftraten, waren Kopfschmerz, Schwindel, Dyspepsie, periphere Ödeme, Übelkeit, Diarrhoe und Erbrechen.

Schwerwiegende Hämoptoe und Lungenblutung, einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang, wurden bei mit Adempas behandelten Patienten mit CTEPH oder PAH beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Das Sicherheitsprofil von Adempas schien bei Patienten mit CTEPH und PAH ähnlich zu sein, daher werden die Häufigkeiten der Nebenwirkungen, die aus den Placebo-kontrollierten 12- und 16-wöchigen klinischen Studien stammen, gepoolt in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet (siehe Tabelle 1).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die mit Adempas berichteten Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle entsprechend MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit gelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Siehe Tabelle 1

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Unbeabsichtigte Überdosierung mit täglichen Gesamtdosen von 9 bis 25 mg Riociguat über 2 bis 32 Tage wurde berichtet. Die Nebenwirkungen waren mit denen bei niedrigeren Dosen vergleichbar (siehe Abschnitt 4.8).

Im Fall einer Überdosierung sollten je nach Bedarf die üblichen unterstützenden Maßnahmen eingeleitet werden.

Im Fall einer ausgeprägten Hypotonie kann möglicherweise eine aktive kardiovaskuläre Unterstützung erforderlich sein.

Aufgrund der hohen Bindungsaffinität zu Plasmaproteinen ist nicht zu erwarten, dass Riociguat dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertonika bei pulmonal arterieller Hypertonie, ATC-Code: C02KX05

Wirkmechanismus

Riociguat ist ein Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (sGC), die ein Enzym des kardiopulmonalen Systems und der Rezeptor für Stickstoffmonoxid (NO) ist. Wenn NO an sGC bindet, katalysiert das Enzym die Synthese des zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP)-Signalmoleküls. Intrazel-

Tabelle 1: In den Phase III-Studien berichtete Nebenwirkungen von Adempas

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Gastroenteritis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie (einschl. entsprechende Laborparameter)	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerz		
Herzerkrankungen		Palpitationen	
Gefäßerkrankungen		Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Hämoptoe, Epistaxis, Verstopfte Nase	Lungenblutung*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dyspepsie, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen	Gastritis, Gastro-ösophageale Refluxkrankheit, Dysphagie, Gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Obstipation, Geblähter Bauch	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Periphere Ödeme		

* Lungenblutung mit Todesfolge wurde in unkontrollierten Folgestudien zur Langzeitbeobachtung berichtet

luläres cGMP spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung von Prozessen, die Gefäßtonus, Proliferation, Fibrose und Entzündung beeinflussen.

Die pulmonale Hypertonie ist mit endothelialer Dysfunktion, eingeschränkter NO-Synthese und ungenügender Stimulation des NO-sGC-cGMP-Weges assoziiert.

Riociguat verfügt über einen dualen Wirkmechanismus. Durch Stabilisierung der NO-sGC-Bindung erhöht es die Empfindlichkeit von sGC gegenüber endogenem NO. Riociguat stimuliert sGC aber auch direkt und unabhängig von NO.

Riociguat stellt den NO-sGC-cGMP-Weg wieder her und führt zu einer erhöhten cGMP-Produktion.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Wiederherstellung des NO-sGC-cGMP-Weges durch Riociguat führt zu einer signifikanten Verbesserung der pulmonalvaskulären Hämodynamik und einer Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration von Riociguat und hämodynamischen Parametern wie systemischem und pulmonalem Gefäßwiderstand, systolischem Blutdruck und Herzminutenvolumen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Wirksamkeit bei Patienten mit CTEPH

Eine randomisierte, doppelblinde, multinationale, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie (CHEST-1) wurde mit 261 erwachsenen Patienten mit inoperabler chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) (72 %) oder persistierender oder rezidivierender CTEPH nach pulmonaler Endarteriektomie (PEA; 28 %) durchgeführt.

Während der ersten 8 Wochen wurde Riociguat alle 2 Wochen entsprechend des systolischen Blutdrucks des Patienten sowie Anzeichen und Symptomen einer Hypotonie auf die individuell optimale Dosis titriert (Bereich 0,5 mg bis 2,5 mg dreimal täglich), welche dann weitere 8 Wochen beibehalten wurde. Der primäre Endpunkt der Studie war die Placebo-korrigierte Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) bei der letzten Visite (Woche 16) gegenüber dem Ausgangswert.

Bei der letzten Visite betrug der Anstieg der 6MWD bei mit Riociguat behandelten Patienten 46 m (95 % Konfidenzintervall (KI): 25 m bis 67 m; $p < 0,0001$) im Vergleich zu Placebo. Die Ergebnisse innerhalb der wichtigsten ausgewerteten Subgruppen waren konsistent (ITT-Analyse), (siehe Tabelle 2).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 5

Die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit ging einher mit Verbesserungen mehrerer klinisch relevanter sekundärer Endpunkte. Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit den Verbesserungen zusätzlicher hämodynamischer Parameter.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 5

Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen führten, traten in beiden Behandlungsgruppen mit ähnlicher Häufigkeit auf (individuelle Riociguat-Dosistitration (IDT) 1,0–2,5 mg; 2,9 %; Placebo: 2,3 %).

Langzeitbehandlung

Eine offene Folgestudie (CHEST-2) umfasste 237 Patienten, die bereits die CHEST-1-Studie durchlaufen hatten. In CHEST-2 erhielten alle Patienten eine individuelle Riociguat-Dosis von bis zu 2,5 mg dreimal täglich.

Tabelle 2: Auswirkungen von Riociguat auf die 6MWD in CHEST-1 bei der letzten Visite

Gesamte Patientenpopulation	Riociguat (n = 173)	Placebo (n = 88)
Ausgangswert (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Placebo-korrigierte Differenz (m) 95 %-KI, [p-Wert]	46 25 bis 67 [$< 0,0001$]	
Patientenpopulation mit FK III	Riociguat (n = 107)	Placebo (n = 60)
Ausgangswert (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Placebo-korrigierte Differenz (m) 95 %-KI	56 29 bis 83	
Patientenpopulation mit FK II	Riociguat (n = 55)	Placebo (n = 25)
Ausgangswert (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Placebo-korrigierte Differenz (m) 95 %-KI	25 -10 bis 61	
Inoperable Patientenpopulation	Riociguat (n = 121)	Placebo (n = 68)
Ausgangswert (m) [SD]	335 [83]	351 [75]
Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Placebo-korrigierte Differenz (m) 95 %-KI	54 29 bis 79	
Patientenpopulation mit CTEPH post-PEA	Riociguat (n = 52)	Placebo (n = 20)
Ausgangswert (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
Placebo-korrigierte Differenz (m) 95 %-KI	27 -10 bis 63	

Tabelle 3: Auswirkungen von Riociguat in CHEST-1 auf PVR, NT-proBNP und WHO-Funktionsklasse bei der letzten Visite

PVR	Riociguat (n = 151)	Placebo (n = 82)
Ausgangswert ($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert ($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Placebo-korrigierte Differenz ($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) 95 %-KI, [p-Wert]	-246,4 -303,3 bis -189,5 [$< 0,0001$]	
NT-proBNP	Riociguat (n = 150)	Placebo (n = 73)
Ausgangswert (ng/l) [SD]	1.508,3 [2.337,8]	1.705,8 [2.567,2]
Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (ng/l) [SD]	-290,7 [1.716,9]	76,4 [1.446,6]
Placebo-korrigierte Differenz (ng/l) 95 %-KI, [p-Wert]	-444,0 -843,0 bis -45,0 [$< 0,0001$]	

Fortsetzung von Tabelle 3 auf Seite 6

Die mittlere Änderung zwischen Ausgangswert und Woche 12 (letzte Beobachtung bis Woche 12) in CHEST-2 (28-wöchige Studienteilnahme in CHEST-1 und CHEST-2) betrug in der ehemaligen 1,0–2,5 mg Riociguat-Gruppe 63 m und in der ehemaligen Placebogruppe 35 m.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 97 % nach 1 Jahr, 94 % nach 2 Jahren und 88 % nach 3 Jahren. Das Überleben bei Patienten mit WHO-Funktionsklasse II bei Studienbeginn betrug nach 1 Jahr, 2 Jahren bzw. 3 Jahren 97 %, 94 % bzw. 88 % und bei Patienten mit WHO-Funktionsklasse III bei Studienbeginn 97 %, 94 % bzw. 87 %.

Wirksamkeit bei Patienten mit PAH

Eine randomisierte, doppelblinde, multinationale, placebokontrollierte Phase III-Studie (PATENT-1) wurde mit 443 erwachsenen PAH-Patienten durchgeführt (individuelle Riociguat-Dosistitration bis zu 2,5 mg dreimal täglich: n = 254, Placebo: n = 126, Riociguat mit Dosisbegrenzung auf bis zu 1,5 mg dreimal täglich bei der Titration („capped titration“ (CT); exploratorischer Dosierungsarm, keine statistische Testung durchgeführt): n = 63). Patienten waren entweder zuvor Therapie-naiv (50 %) oder hatten einen Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA; 43 %) oder ein Prostacyclin-Analogon (inhalativ (Iloprost), oral (Beraprost) oder subkutan (Treprostinil); 7 %) erhalten, und es lagen bei ihnen folgende Diagnosen vor: idiopathische oder hereditäre PAH (63,4 %), PAH in Assoziation mit Bindegeweberkrankungen (25,1 %) und angeborenen Herzfehlern (7,9 %).

Während der ersten 8 Wochen wurde Riociguat alle 2 Wochen entsprechend des systolischen Blutdrucks des Patienten sowie Anzeichen und Symptomen einer Hypotonie auf die individuell optimale Dosis titriert (Bereich 0,5 mg bis 2,5 mg dreimal täglich), welche dann weitere 4 Wochen beibehalten wurde. Der primäre Endpunkt der Studie war die Placebo-korrigierte Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) bei der letzten Visite (Woche 12) gegenüber dem Ausgangswert.

Bei der letzten Visite betrug der Anstieg der 6MWD bei der individuellen Riociguat-Dosistitration (IDT) 36 m (95 %-KI: 20 m bis 52 m; $p < 0,0001$) im Vergleich zu Placebo. Therapie-naive Patienten (n = 189) verbesserten sich um 38 m, vorbehandelte Patienten (n = 191) um 36 m (ITT-Analyse, siehe Tabelle 4). Eine weitere, exploratorische Subgruppenanalyse ergab einen Behandlungseffekt von 26 m (95 %-KI: 5 m bis 46 m) bei mit ERA vorbehandelten Patienten (n = 167) und einen Behandlungseffekt von 101 m (95 %-KI: 27 m bis 176 m) bei mit Prostacyclin-Analoga vorbehandelten Patienten (n = 27).

Siehe Tabelle 4 auf Seite 6

Die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit ging einher mit konsistent anhaltenden Verbesserungen mehrerer klinisch relevanter sekundärer Endpunkte. Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit den Verbesserungen zusätzlicher hämodynamischer Parameter (siehe Tabelle 5).

Siehe Tabelle 5 auf Seite 7

Fortsetzung von Tabelle 3

Änderung der WHO-Funktionsklasse	Riociguat (n = 173)	Placebo (n = 87)
Verbessert	57 (32,9 %)	13 (14,9 %)
Unverändert	107 (61,8 %)	68 (78,2 %)
Verschlechtert	9 (5,2 %)	6 (6,9 %)
p-Wert	0,0026	

PVR = Pulmonalvaskulärer Widerstand

NT-proBNP = N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids vom Typ B

Tabelle 4: Auswirkungen von Riociguat auf die 6MWD in PATENT-1 bei der letzten Visite

Gesamte Patientenpopulation	Riociguat IDT (n = 254)	Placebo (n = 126)	Riociguat CT (n = 63)
Ausgangswert (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Placebo-korrigierte Differenz (m) 95 %-KI, [p-Wert]	36 20 bis 52 [$< 0,0001$]		
Patientenpopulation mit FK III	Riociguat IDT (n = 140)	Placebo (n = 58)	Riociguat CT (n = 39)
Ausgangswert (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Placebo-korrigierte Differenz (m) 95 %-KI	58 35 bis 81		
Patientenpopulation mit FK II	Riociguat IDT (n = 108)	Placebo (n = 60)	Riociguat CT (n = 19)
Ausgangswert (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Placebo-korrigierte Differenz (m) 95 %-KI	10 -11 bis 31		
Population Therapie-naiver Patienten	Riociguat IDT (n = 123)	Placebo (n = 66)	Riociguat CT (n = 32)
Ausgangswert (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Placebo-korrigierte Differenz (m) 95 %-KI	38 14 bis 62		
Patientenpopulation mit Vorbehandlung	Riociguat IDT (n = 131)	Placebo (n = 60)	Riociguat CT (n = 31)
Ausgangswert (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Placebo-korrigierte Differenz (m) 95 %-KI	36 15 bis 56		

Bei mit Riociguat behandelten Patienten kam es zu einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten ($p = 0,0046$; stratifizierter Log-Rank-Test) (siehe Tabelle 6).

Siehe Tabelle 6 auf Seite 7

Bei mit Riociguat behandelten Patienten zeigte sich eine signifikante Verbesserung des CR 10 Borg Dyspnoe-Wertes (mittlere Änderung vom Ausgangswert (SD): Riociguat -0,4 (2), Placebo 0,1 (2); $p = 0,0022$).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Behandlung führten, traten in

beiden Riociguat-Behandlungsgruppen weniger häufig auf als in der Placebogruppe (Riociguat IDT 1,0–2,5 mg: 3,1 %; Riociguat CT: 1,6 %; Placebo: 7,1 %).

Langzeitbehandlung

Eine offene Folgestudie (PATENT-2) umfasste 363 Patienten, die die PATENT-1-Studie bis zu einem definierten Stichtag durchlaufen hatten. In PATENT-2 erhielten alle Patienten eine individuelle Riociguat-Dosis von bis zu 2,5 mg dreimal täglich. Die mittlere Änderung zwischen Ausgangswert und Woche 12 (letzte Beobachtung bis Woche 12) in PATENT-2 (24-wöchige Studienteilnahme in PATENT-1 und PATENT-2) betrug in der ehemaligen 1,0–2,5 mg Riociguat-Gruppe (IDT) 53 m, in der ehemaligen Placebogruppe 42 m und in der ehemaligen 1,0–1,5 mg Riociguat-Gruppe (CT) 54 m.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 97 % nach 1 Jahr, 93 % nach 2 Jahren und 91 % nach 3 Jahren. Das Überleben bei Patienten mit WHO-Funktionsklasse II bei Studienbeginn betrug nach 1 Jahr, 2 Jahren bzw. 3 Jahren 98 %, 96 % bzw. 96 % und bei Patienten mit WHO-Funktionsklasse III bei Studienbeginn 96 %, 91 % bzw. 87 %.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Adempas eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenResorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Riociguat ist hoch (94 %). Riociguat wird rasch resorbiert, wobei maximale Konzentrationen (C_{max}) 1–1,5 Stunden nach Tabletteneinnahme erreicht werden. Die gleichzeitige Einnahme mit Nahrungsmitteln verringerte die AUC von Riociguat leicht, C_{max} wurde um 35 % reduziert.

Die Bioverfügbarkeit (AUC und C_{max}) von oral verabreichtem Adempas als zerstoßene Tablette in Apfelmus oder in Wasser suspendiert ist vergleichbar mit der einer unzerstoßenen Tablette (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Die Bindung an Plasmaproteine beim Menschen ist mit etwa 95 % hoch, wobei Serumalbumin und saures Alpha-1-Glykoprotein die wichtigsten Bindungspartner sind. Mit ungefähr 30 l liegt das Verteilungsvolumen im Steady State im mittleren Bereich.

Metabolisierung

Die durch CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8 und CYP2J2 katalysierte N-Demethylierung ist der wichtigste Metabolisierungsweg von Riociguat und führt zur Bildung des systemisch aktiven Hauptmetaboliten M-1 (pharmakologische Aktivität: 1/10 bis 1/3 von Riociguat), der weiter zum pharmakologisch inaktiven N-Glucuronid metabolisiert wird.

Tabelle 5: Auswirkungen von Riociguat in PATENT-1 auf PVR und NT-proBNP bei der letzten Visite

PVR	Riociguat IDT (n = 232)	Placebo (n = 107)	Riociguat CT (n = 58)
Ausgangswert (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Mittlere Veränderung gegenüber PVR-Ausgangswert (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Placebo-korrigierte Differenz (dyn·s·cm ⁻⁵) 95 %-KI, [p-Wert]	-225,7 -281,4 bis -170,1 [$< 0,0001$]		
NT-proBNP	Riociguat IDT (n = 228)	Placebo (n = 106)	Riociguat CT (n = 54)
Ausgangswert (ng/l) [SD]	1.026,7 [1.799,2]	1.228,1 [1.774,9]	1.189,7 [1.404,7]
Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (ng/l) [SD]	-197,9 [1.721,3]	232,4 [1.011,1]	-471,5 [913,0]
Placebo-korrigierte Differenz (ng/l) 95 %-KI, [p-Wert]	-431,8 -781,5 bis -82,1 [$< 0,0001$]		
Änderung der WHO-Funktionsklasse	Riociguat IDT (n = 254)	Placebo (n = 125)	Riociguat CT (n = 63)
Verbessert	53 (20,9 %)	18 (14,4 %)	15 (23,8 %)
Unverändert	192 (75,6 %)	89 (71,2 %)	43 (68,3 %)
Verschlechtert	9 (3,6 %)	18 (14,4 %)	5 (7,9 %)
p-Wert	0,0033		

Tabelle 6: Auswirkungen von Riociguat in PATENT-1 auf das Auftreten von Ereignissen einer Verschlechterung des klinischen Zustands

Auftreten einer Verschlechterung des klinischen Zustands	Riociguat IDT (n = 254)	Placebo (n = 126)	Riociguat CT (n = 63)
Patienten mit einer Verschlechterung des klinischen Zustands	3 (1,2 %)	8 (6,3 %)	2 (3,2 %)
Tod	2 (0,8 %)	3 (2,4 %)	1 (1,6 %)
Stationäre Aufnahme aufgrund einer PH	1 (0,4 %)	4 (3,2 %)	0
Verringerung der 6MWD wegen PH	1 (0,4 %)	2 (1,6 %)	1 (1,6 %)
Anhaltende Verschlechterung der Funktionsklasse aufgrund einer PH	0	1 (0,8 %)	0
Beginn einer neuen Behandlung der PH	1 (0,4 %)	5 (4,0 %)	1 (1,6 %)

CYP1A1 katalysiert die Bildung des Hauptmetaboliten von Riociguat in Leber und Lunge und ist bekanntermaßen durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, die z. B. im Zigarettenrauch vorkommen, induzierbar.

Elimination

Riociguat wird vollständig (Muttersubstanz und Metabolite) sowohl auf renalem (33–45 %) als auch biliär/fäkalem Weg (48–59 %) ausgeschieden. Etwa 4–19 % der verabreichten Dosis wurden in Form von unverändertem Riociguat über die Nieren ausgeschieden. Etwa 9–44 % der verabreichten Dosis wurden in Form von unverändertem Riociguat über die Fäzes ausgeschieden.

In-vitro-Daten belegen, dass Riociguat und sein Hauptmetabolit Substrate der Transporterproteine P-Gp (P-Glykoprotein) und BCRP (Breast Cancer Resistance-Protein) sind. Mit einer systemischen Clearance von etwa 3–6 l/h kann Riociguat als ein Arzneimittel mit geringer Clearance-Rate eingestuft werden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei gesunden Probanden etwa

7 Stunden und bei Patienten etwa 12 Stunden.

Linearität

Die Pharmakokinetik von Riociguat ist von 0,5 bis 2,5 mg linear. Die interindividuelle Variabilität (CV) der Riociguat-Exposition (AUC) im gesamten Dosisbereich liegt bei etwa 60 %.

Spezielle Patientengruppen

Geschlecht

Daten zur Pharmakokinetik weisen auf keine relevanten Unterschiede in der Riociguat-Exposition aufgrund des Geschlechts hin.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Riociguat bei pädiatrischen Patienten durchgeführt.

Ältere Patienten

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter) wiesen höhere Plasmakonzentrationen auf als jüngere Patienten. Die mittleren AUC-Werte waren bei älteren Patienten etwa 40 % höher, was hauptsächlich auf die (offenbar

verringerte Gesamt- und renale Clearance zurückzuführen ist.

Interethnische Unterschiede

Daten zur Pharmakokinetik weisen auf keine relevanten interethnischen Unterschiede hin.

Unterschiedliche Gewichtsguppen

Daten zur Pharmakokinetik weisen auf keine relevanten Unterschiede in der Riociguat-Exposition aufgrund des Körpergewichts hin.

Leberfunktionsstörung

Bei zirrhatischen Patienten (Nichtraucher) mit leichter Leberfunktionsstörung (klassifiziert als Child-Pugh A) war die mittlere AUC von Riociguat im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe um 35 % erhöht, was innerhalb der normalen intra-individuellen Variabilität liegt. Bei zirrhatischen Patienten (Nichtraucher) mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (klassifiziert als Child-Pugh B) war die mittlere AUC von Riociguat im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe um 51 % erhöht. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (klassifiziert als Child-Pugh C) liegen keine Daten vor.

Patienten mit ALT $> 3 \times$ ONG und Bilirubin $> 2 \times$ ONG wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Insgesamt waren die mittleren Expositionswerte für Riociguat, korrigiert nach Dosis und Gewicht, bei Probanden mit Nierenfunktionsstörung höher als bei Probanden mit normaler Nierenfunktion. Die entsprechenden Werte für den Hauptmetaboliten waren bei Probanden mit Nierenfunktionsstörung höher als bei gesunden Probanden. Bei Nichtrauchern mit leichter (Kreatinin-Clearance 80–50 ml/min) Nierenfunktionsstörung war die Plasmakonzentration von Riociguat um 53 % erhöht, bei mittelschwerer (Kreatinin-Clearance < 50 –30 ml/min) um 139 % und bei schwerer (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) um 54 %.

Es liegen nur wenige Daten über Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min vor und Daten über Dialysepatienten sind nicht vorhanden.

Aufgrund der hohen Bindungsaffinität zu Plasmaproteinen ist nicht zu erwarten, dass Riociguat dialysierbar ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei Einzelgabe, Phototoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Wirkungen, die in Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe beobachtet wurden, basierten hauptsächlich auf der übermäßigen pharmakodynamischen Aktivität von Riociguat (Wirkung auf Hämodynamik und Relaxation der glatten Muskelzellen).

Bei wachsenden, juvenilen und adoleszenten Ratten wurden Auswirkungen auf die Knochenbildung beobachtet. Bei juvenilen Ratten bestanden die Veränderungen in einer Verdickung der Knochenbälkchen und einer Hyperostose und Umstrukturierung der metaphysären und diaphysären Knochenbereiche, während bei adoleszenten Ratten

Adempas® 1 mg Filmtabletten



ein allgemeiner Anstieg der Knochenmasse beobachtet wurde. Bei erwachsenen Ratten wurden diese Effekte nicht beobachtet.

In einer Studie zur Fertilität bei Ratten wurden bei einer systemischen Exposition, die etwa dem 7-fachen der Exposition beim Menschen entsprach, verringerte Hodengewichte festgestellt, während Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität nicht beobachtet wurden. Eine moderate Passage der Plazentaschranke wurde beobachtet. Studien zur Entwicklungstoxizität bei Ratten und Kaninchen haben eine Reproduktionstoxizität von Riociguat gezeigt. Bei Ratten wurden eine erhöhte Rate kardialer Fehlbildungen sowie eine verringerte Gestationsrate infolge früher Resorption bei maternal systemischer Exposition, die etwa dem 7-fachen der Exposition beim Menschen (2,5 mg dreimal täglich) entsprach, beobachtet. Bei Kaninchen wurden ab einer systemischen Exposition von etwa des 3-fachen der Exposition beim Menschen (2,5 mg dreimal täglich) Abort und Fetotoxizität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Hypromellose
Magnesiumstearat
Lactose-Monohydrat
Natriumdodecylsulfat

Filmüberzug:

Hypromellose
Hypromellose
Propylenglycol
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus PP/Aluminiumfolie.
Packungsgrößen: 42, 84, 90 oder 294 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/907/004
EU/1/13/907/005
EU/1/13/907/006
EU/1/13/907/017

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. März 2014

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND



MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel.: 0800 589 4713 (089 4561 1604)
E-Mail: email@msd.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt