BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Adempas 0,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,5 mg riociguat.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 37,8 mg laktos (som monohydrat), se avsnitt 4.4.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH)

Adempas är avsett för behandling av vuxna med WHO funktionsklass II till III med
- inoperabel CTEPH,
- kvarstående eller återkommande CTEPH efter kirurgisk behandling,

för att förbättra fysisk arbetsförmåga (se avsnitt 5.1).

Pulmonell arteriell hypertension (PAH)

Adempas, som monoterapi eller i kombination med endotelinreceptorantagonister, är avsett för behandling av vuxna patienter med pulmonell arteriell hypertension (PAH) med WHO funktionsklass II till III, för att förbättra fysisk arbetsförmåga.
Effekt har visats hos en PAH-population, som inkluderade etiologier av idiopatisk eller hereditär PAH eller PAH associerad med bindvävssjukdom (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Dosering

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

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

Underhållsdos
Den individuellt fastställda dosen ska bibehållas om inte tecken och symtom på hypotension uppträder. Den maximala totala dagliga dosen är 7,5 mg, dvs. 2,5 mg 3 gånger dagligen. Om en dos glöms bort, ska behandlingen fortsätta med nästa dos enligt plan.
Närhelst dosen inte tolereras ska dossänkning övervägas.

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

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

Särskilda populationer

Individuell dostitrering vid behandlingsstart medger dosjustering efter patientens behov.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för riociguat för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga kliniska data finns tillgängliga. Icke-kliniska data visar en ogynnsam effekt på växande skelett (se avsnitt 5.3). Till dess att man vet mer om konsekvenserna av dessa fynd ska användning av riociguat till barn och ungdomar som växer undvikas (se avsnitt 4.4).

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

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

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

Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50–30 ml/min) uppvisade större exponering för detta läkemedel (se avsnitt 5.2). Risken för hypotension är högre hos patienter med nedsatt njurfunktion och därför ska särskild försiktighet iakttas under individuell dostitrering.

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

För oral användning.

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

4.3 Kontraindikationer

- Samtidig administrering med PDE-5-hämmare (såsom sildenafil, tadalafil, vardenafil) (se avsnitt 4.5).
- Gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C).
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet (se avsnitt 4.6).
- Samtidig administrering med alla former av nitrater och kväveoxidgivare (såsom amylnitrit) inklusive partydroger, så kallade ”poppers” (se avsnitt 4.5).
- Patienter med systoliskt blodtryck <95 mmHg vid behandlingsstart.

4.4 Varningar och försiktighet

Inom pulmonell arteriell hypertension, har studier med riociguat huvudsakligen utförts på former relaterade till idiopatisk eller hereditär PAH och PAH associerad med bindvävssjukdom. Riociguat rekommenderas inte vid andra former av PAH som inte har studerats (se avsnitt 5.1).
Vid kronisk tromboemolisk pulmonell hypertension är pulmonell endartärektomi förstahandsbehandling, då det är ett potentiellt kurativt alternativ. Enligt sedvanlig medicinsk praxis ska möjlighet för operation bedömas av expert före behandling med riociguat.

Pulmonell venocklusiv sjukdom

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

Blödning i luftvägarna

Sannolikheten för blödning i luftvägarna är större hos patienter med pulmonell hypertension, särskilt hos patienter som får antikoagulantiabehandling. Noggrann kontroll av patienter som tar antikoagulantia enligt sedvanlig medicinsk praxis rekommenderas.
Risken för allvarlig och dödlig blödning i luftvägarna kan öka ytterligare under behandling med riociguat, särskilt hos patienter med riskfaktorer, såsom nyligen genomgångna episoder av allvarlig hemoptys, inklusive de som behandlats med bronkial arteriell embolisering. Riociguat ska undvikas hos patienter med allvarlig hemoptys i anamnesen eller som tidigare har genomgått bronkial arteriell embolisering. Vid blödning i luftvägarna ska förskrivaren regelbundet bedöma nytta/risk med fortsatt behandling.

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

Hypotension

Riociguat har kärlvidgande egenskaper som kan leda till blodtrycksfall. Innan riociguat förskrivs ska läkaren noga överväga huruvida patienter med vissa underliggande tillstånd kan påverkas negativt av kärlvidgande effekter (t.ex. patienter på blodtryckssänkande behandling eller med hypotension i vila, hypovolemi, allvarligt utflödeshinder från vänsterkammaren eller autonom dysfunktion).
Riociguat får inte användas till patienter med ett systoliskt blodtryck under 95 mmHg (se avsnitt 4.3). Patienter som är äldre än 65 år löper ökad risk för hypotension. Försiktighet ska därför iakttas vid administrering av riociguat till dessa patienter.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

Rökare

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

Samtidig användning med andra läkemedel

- Samtidig användning av riociguat och starka hämmare av flera vägar som medieras av cytokrom P450 (CYP) samt P-glykoprotein (P-gp)/bröstcancerresistent protein (BCRP), såsom azolantimykotika (t.ex. ketokonazol, itrakonazol) eller hiv-proteashämmare (t.ex. ritonavir) rekommenderas inte, på grund av uttalad ökning av exponeringen för riociguat (se avsnitt 4.5 och 5.2).
- Samtidig användning av riociguat med starka CYP1A1-hämmare, såsom tyrosinkinashämmaren erlotinib, och starka hämmare av P-glykoprotein (P-gp)/bröstcancerresistent protein (BCRP), såsom det immunhämmande läkemedlet ciklosporin A, kan öka exponeringen för riociguat (se avsnitt 4.5 och 5.2). Dessa läkemedel ska användas med försiktighet. Blodtrycket ska följas och sänkning av dosen riociguat övervägas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för riociguat för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga kliniska data finns tillgängliga. Icke-kliniska data visar en ogynnsam effekt på växande skelett (se avsnitt 5.3). Till dess att man vet mer om konsekvenserna av dessa fynd ska användning av riociguat till barn och ungdomar som växer undvikas.

Information om hjälpämnen

Varje 0,5 mg filmdragerad tablett innehåller 37,8 mg laktos.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

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

PDE-5-hämmare
Prekliniska studier i djurmodeller visade additiv systemisk blodtryckssänkande effekt när riociguat kombinerades med antingen sildenafil eller vardenafil. Vid ökade doser observerades mer än additiva effekter på systemiskt blodtryck i några fall.
I en exploratorisk interaktionsstudie med 7 PAH-patienter på stabil behandling med sildenafil (20 mg tre gånger dagligen) gav enkeldoser av riociguat (0,5 mg och 1 mg sekventiellt) additiva hemodynamiska effekter. Doser över 1 mg riociguat undersöktes inte i denna studie.
En 12-veckors kombinationsstudie utfördes på 18 patienter med PAH på stabil behandling med sildenafil (20 mg tre gånger dagligen) och riociguat (1,0 mg till 2,5 mg tre gånger dagligen) jämfört med enbart sildenafil. I den långvariga förlängningsdelen av denna studie (utan kontroller) resulterade samtidig användning av sildenafil och riociguat i en hög frekvens av behandlingsavbrott, främst på grund av hypotension. Det fanns ingen evidens för att kombinationen hade någon gynnsam klinisk effekt hos den studerade populationen.
Samtidig administrering av riociguat med PDE-5-hämmare (såsom sildenafil, tadalafil, vardenafil) är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Warfarin/fenprokumon
Samtidig behandling med riociguat och warfarin påverkade inte den antikoagulansinducerade protrombintiden. Samtidig användning av riociguat med andra kumarinderivat (t.ex. fenprokumon) förväntas inte heller påverka protrombintiden.
Inga farmakokinetiska interaktioner mellan riociguat och CYP2C9-substratet warfarin påvisades *in vivo*.

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

Andra substansers effekter på riociguat

Riociguat elimineras huvudsakligen via cytokrom P450-medierad (CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8, CYP2J2) oxidativ metabolism, direkt utsöndring av oförändrat riociguat via galla/feces och renal utsöndring av oförändrat riociguat via glomerulusfiltration.

In vitro har ketokonazol, klassificerad som en stark hämmare av CYP3A4 och P-glykoprotein (P-gp), visats hämma flera CYP- och P-gp/BCRP-(bröstcancerresistent protein)-medierade vägar för metabolism och utsöndring av riociguat (se avsnitt 5.2). Samtidig administrering av 400 mg ketokonazol en gång dagligen ledde till en 150-procentig (intervall upp till 370 %) ökning av genomsnittligt AUC för riociguat och en 46-procentig ökning av genomsnittligt C_{max}. Terminal halveringstid ökade från 7,3 till 9,2 timmar och total kroppsclearance sjönk från 6,1 till 2,4 l/tim.

Därför rekommenderas inte samtidig användning med starka hämmare av flera CYP- och P-gp/BCRP-medierade vägar, såsom azolantimykotika (t.ex. ketokonazol, itrakonazol) eller hiv-proteashämmare (t.ex. ritonavir) (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som är starka hämmare av P-gp/BCRP, såsom immunhämmaren ciklosporin A, ska användas med försiktighet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Hämmare av UDP-glykosyltransferaserna (UGT) 1A1 och 1A9 kan potentiellt öka exponeringen av riociguatmetaboliten M-1, som är farmakologiskt aktiv (farmakologisk aktivitetet: 1/10 till 1/3 av riociguat).

Av de rekombinanta CYP-isoformer som undersökts *in vitro* var CYP1A1 den som effektivast katalyserade bildningen av riociguats huvudmetabolit. Klassen tyrosinkinashämmare identifierades som potenta hämmare av CYP1A1, varav erlotinib och gefitinib var de som uppvisade störst hämmande potens *in vitro*. Läkemedelsinteraktioner genom hämning av CYP1A1 kan därför leda till ökad exponering för riociguat, särskilt hos rökare (se avsnitt 5.2). Starka CYP1A1-hämmare ska användas med försiktighet (se avsnitt 4.4).

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

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

Bosentan, som rapporteras vara en måttlig inducerare av CYP3A4, ledde till en sänkning av steady state-koncentrationerna av riociguat med 27 % hos patienter med PAH (se avsnitt 4.1 och 5.1).

Samtidig användning av riociguat med starka CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, fenobarbiton eller johannesört) kan också leda till sänkta plasmakoncentrationer av riociguat.

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

<u>Riociguats effekter på andra substanser</u>

Riociguat och dess huvudmetabolit är varken hämmare eller inducerare av viktiga CYP-isformer (inklusive CYP3A4) eller transportörer (t.ex. P-gp/BCRP) *in vitro* vid terapeutiska plasmakoncentrationer.
Riociguat och dess huvudmetabolit är starka hämmare av CYP1A1 *in vitro*. Kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner med samtidiga läkemedel som i hög grad elimineras via CYP1A1-medierad metabolism, såsom erlotinib eller granisetron, kan därför inte uteslutas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor måste använda effektiv preventivmetod under behandling med Adempas.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Säkerheten för Adempas har utvärderats i fas III-studier på 681 patienter med CTEPH eller PAH som fått minst en dos riociguat (se avsnitt 5.1).

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

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

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

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

Biverkningar i tabellform

De biverkningar som rapporterats med Adempas listas i tabellen nedan efter organsystemklass enligt MedDRA och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100).

Tabell 1: Biverkningar rapporterade med Adempas i fas III-studierna

Organsystemklass enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer		Gastroenterit	
Blodet och lymfsystemet		Anemi (inkl. respektive laboratorieparametrar)	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Huvudvärk		
Hjärtat		Palpitationer	
Blodkärl		Hypotension	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Hemoptys Epistaxis Nästäppa	Lungblödning*
Magtarmkanalen	Dyspepsi Diarré Illamående Kräkning	Gastrit Gatroesofageal refluxsjukdom Dysfagi Smärta i magtarmkanalen och buken Förstoppning Utspänd buk	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem		

* dödlig lungblödning rapporterades i långvariga förlängningsstudier utan kontroller

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

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

I händelse av överdosering ska understödjande standardåtgärder vidtas efter behov.
I händelse av uttalad hypotension kan aktivt cirkulationsstöd krävas.
Med tanke på den höga plasmaproteinbindningen förväntas inte riociguat vara dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antihypertensiva medel
ATC-kod: C02KX05

Verkningsmekanism

Riociguat stimulerar lösligt guanylatcyklas (sGC), ett enzym i hjärt-lungsystemet, och receptorn för kväveoxid (NO). När NO binds till sGC, katalyserar enzymet syntesen av signalmolekylen cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP). Intracellulärt cGMP spelar en viktig roll i regleringsprocesser som påverkar kärltonus, proliferation, fibros och inflammation.
Pulmonell hypertension är associerad med endoteldysfunktion, försämrad NO-syntes och otillräcklig stimulering av NO-sGC-cGMP-vägen.
Riociguat har en dubbel verkningsmekanism. Det sensitiviserar sGC för endogent NO genom att stabilisera NO-sGC-bindningen. Riociguat stimulerar också sGC direkt oberoende av NO. Riociguat återställer NO-sGC-cGMP-vägen och leder till ökad produktion av cGMP.

Farmakodynamisk effekt

Riociguat återställer NO-sGC-cGM-vägen vilket leder till en signifikant förbättring av hemodynamiken i pulmonella kärl och en ökning av fysisk arbetsförmåga.
Det finns ett direkt samband mellan plasmakoncentrationen av riociguat och hemodynamiska parametrar såsom systemiskt och pulmonellt kärlmotstånd, systoliskt blodtryck och hjärtminutvolym.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt hos patienter med CTEPH

En randomiserad, dubbelblind, multinationell, placebokontrollerad fas III-studie (CHEST-1) utfördes på 261 vuxna patienter med inoperabel kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH) (72 %) eller persisterande eller rekurrent CTEPH efter pulmonell endartärektomi (PEA; 28 %). Under de första 8 veckorna titrerades riociguat varannan vecka på basis av patientens systoliska blodtryck och tecken eller symtom på hypotension till optimal individuell dos (intervall 0,5 mg till 2,5 mg tre gånger dagligen), vilken sedan bibehölls under 8 veckor. Studiens primära effektmått var den placebojusterade förändringen från baslinjen av gångsträcka på 6 minuter (6MWD) vid det sista besöket (vecka 16).
Vid det sista besöket var ökningen av 6MWD hos patienter behandlade med riociguat 46 m (95 % konfidensintervall (KI): 25 m till 67 m; $p<0,0001$) jämfört med placebo. Resultaten var konsekventa i de huvudsubgrupper som utvärderades (ITT-analys, se tabell 2).

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

Hela patientpopulationen	**Riociguat (n=173)**	**Placebo (n=88)**
Baslinjen (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI, [p-värde]	46 25 till 67 [<0,0001]	
Funktionsklass III patientpopulation	**Riociguat (n=107)**	**Placebo (n=60)**
Baslinjen (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	56 29 till 83	
Funktionsklass II patientpopulation	**Riociguat (n=55)**	**Placebo (n=25)**
Baslinjen (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	25 -10 till 61	
Inoperabel patientpopulation	**Riociguat (n=121)**	**Placebo (n=68)**
Baslinjen (m) [SD]	335 [83]	351 [75]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	54 29 till 79	
Patientpopulation med CTEPH post-PEA	**Riociguat (n=52)**	**Placebo (n=20)**
Baslinjen (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	27 -10 till 63	

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

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

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

PVR = pulmonell vaskulär resistens
NT-proBNP = N-terminal pro-B-typ natriuretisk peptid

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

Långtidsbehandling

En öppen förlängningsstudie (CHEST-2) inkluderade 237 patienter som hade slutfört CHEST-1. I CHEST-2 fick alla patienter en individanpassad dos riociguat på upp till 2,5 mg tre gånger dagligen. Den genomsnittliga förändringen från baslinjen till vecka 12 (sista observationen till vecka 12) i CHEST-2 (28 studieveckor i CHEST-1 + CHEST-2) var 63 m i den grupp som tidigare fått 1,0–2,5 mg riociguat och 35 m i den grupp som tidigare fått placebo.

Sannolikheten för överlevnad vid 1 år var 97 %, vid 2 år 94 % och vid 3 år 88 %. Överlevnad hos patienter med WHO funktionsklass II vid baslinjen och vid 1, 2 och 3 år var 97 %, 94 % respektive 88 %, och för patienter med WHO funktionsklass III vid baslinjen, 97 %, 94 % respektive 87 %.

Effekt hos patienter med PAH

En randomiserad, dubbelblind, multinationell, placebokontrollerad fas III-studie (PATENT-1) utfördes på 443 vuxna patienter med PAH (riociguat individuellt dostitrerat upp till 2,5 mg tre gånger dagligen: n=254, placebo: n=126, riociguat dostitrerat upp till maximalt 1,5 mg (exploratorisk dosgrupp utan statistiska tester; n=63)). Patienterna hade antingen inte behandlats tidigare (50 %) eller hade behandlats tidigare med en endotelinreceptorantagonist (ERA; 43 %) eller en prostacyklinanalog (inhalerad (iloprost), oral (beraprost) eller subkutan (treprostinil); 7 %) och hade diagnostiserats med idiopatisk eller hereditär PAH (63,4 %), PAH associerad med bindvävssjukdom (25,1 %) och medfödd hjärtsjukdom (7,9 %). Under de första 8 veckorna titrerades riociguat varannan vecka på basis av

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

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

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

Hela patientpopulationen	**Riociguat IDT (n=254)**	**Placebo (n=126)**	**Riociguat CT (n=63)**
Baslinjen (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI, [p-värde]	36 20 m till 52 m [<0,0001]		
Patienter i funktionsklass III	**Riociguat IDT (n=140)**	**Placebo (n=58)**	**Riociguat CT (n=39)**
Baslinjen (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	58 35 till 81		
Patienter i funktionsklass II	**Riociguat IDT (n=108)**	**Placebo (n=60)**	**Riociguat CT (n=19)**
Baslinjen (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	10 -11 till 31		
Tidigare obehandlad patientpopulation	**Riociguat IDT (n=123)**	**Placebo (n=66)**	**Riociguat CT (n=32)**
Baslinjen (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	38 14 till 62		
Tidigare behandlad patientpopulation	**Riociguat IDT (n=131)**	**Placebo (n=60)**	**Riociguat CT (n=31)**
Baslinjen (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	36 15 till 56		

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

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

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

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

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

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

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

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

Långtidsbehandling

En öppen förlängningsstudie (PATENT-2) inkluderade 363 patienter som hade slutfört PATENT-1 vid stoppdatum. I PATENT-2 fick alla patienter en individanpassad dos riociguat på upp till 2,5 mg tre gånger dagligen. Den genomsnittliga förändringen från baslinjen till vecka 12 (sista observationen till vecka 12) i PATENT-2 (24 studieveckor i PATENT-1 + PATENT-2) var 53 m i den grupp som tidigare fått 1,0–2,5 mg riociguat, 42 m i den grupp som tidigare fått placebo och 54 m i den grupp som tidigare fått 1,0–1,5 mg riociguat.

Sannolikheten för överlevnad vid 1 år var 97 %, vid 2 år 93 % och vid 3 år 91 %. Överlevnad hos patienter med WHO funktionsklass II vid baslinjen och vid 1, 2 och 3 år var 98 %, 96 % respektive 96 %, och för patienter med WHO funktionsklass III vid baslinjen, 96 %, 91 % respektive 87 %.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Adempas för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för behandlingen av pulmonell hypertension. Information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Biotillgängligheten (AUC och C_{max}) för Adempas administrerat oralt som en krossad tablett uppslammad i äppelmos eller i vatten är jämförbar med den för en hel tablett (se avsnitt 4.2).

Distribution

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

Metabolism

N-demetylering, katalyserad av CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8 och CYP2J2, är den huvudsakliga metabola vägen för riociguat och leder till dess cirkulerande aktiva huvudmetabolit M-1 (farmakologisk aktivitet: 1/10 till 1/3 av riociguat) som metaboliseras ytterligare till den farmakologiskt inaktiva N-glukuroniden.
CYP1A1 katalyserar bildningen av riociguats huvudmetabolit i levern och lungorna, och är känd för att induceras av polycykliska aromatiska kolväten, som, exempelvis, finns i cigarettrök.

Eliminering

Allt riociguat (modersubstans och metaboliter) utsöndras via både renala (33–45 %) och biliära/fekala vägar (48–59 %). Cirka 4–19 % av den administrerade dosen utsöndrades som oförändrat riociguat via njurarna. Cirka 9–44 % av den administrerade dosen återfanns som oförändrat riociguat i feces. Baserat på *in vitro*-data är riociguat och dess huvudmetabolit substrat för transportproteinerna P-gp (P-glykoprotein) och BCRP (bröstcancerresistent protein). Med en systemisk clearance på cirka 3–6 l/tim kan riociguat klassificeras som ett läkemedel med låg clearance. Halveringstiden i eliminationsfasen är cirka 7 timmar hos friska försökspersoner och cirka 12 timmar hos patienter.

Linjäritet

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

Särskilda populationer

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

Pediatrisk population
Inga studier har utförts för att undersöka riociguats farmakokinetik hos pediatriska patienter.

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

Interetniska skillnader
Farmakokinetiska data visade inga relevanta interetniska skillnader.

Olika viktkategorier
Farmakokinetiska data visar inga relevanta viktrelaterade skillnader vad avser exponeringen för riociguat.

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

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

Nedsatt njurfunktion
Totalt sett var genomsnittliga dos- och viktnormaliserade exponeringsvärden för riociguat högre hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. Motsvarande värden för huvudmetaboliten var högre hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. Hos icke-rökande personer med lätt (kreatininclearance 80–50 ml/min), måttligt (kreatininclearance <50–30 ml/min) eller gravt (kreatininclearance <30 ml/min) nedsatt njurfunktion ökade plasmakoncentrationerna (AUC) för riociguat med 53 %, 139 % respektive 54 %. Data för patienter med kreatininclearance <30 ml/min är begränsade och det finns inga data för patienter på dialys.
På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas inte riociguat vara dialyserbart.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Hos växande, juvenila och pubertala råttor sågs effekter på benbildning. Hos juvenila råttor bestod förändringen i en förtjockning av trabekulärt ben och av hyperostos samt remodellering av metafysealt och diafysealt ben, medan en generell ökning av benmassan observerades hos pubertala råttor. Inga sådana effekter observerades hos vuxna råttor.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

mikrokristallin cellulosa
krospovidon
hypromellos
magnesiumstearat
laktosmonohydrat
natriumlaurilsulfat

Filmdragering:

hydroxipropylcellulosa
hypromellos
propylenglykol
titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av PP/aluminiumfolie.
Förpackningsstorlekar: 42, 84, 90 eller 294 filmdragerade tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/907/001
EU/1/13/907/002
EU/1/13/907/003
EU/1/13/907/016

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 mars 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Adempas 1 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 1 mg riociguat.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 37,2 mg laktos (som monohydrat), se avsnitt 4.4.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH)

Adempas är avsett för behandling av vuxna med WHO funktionsklass II till III med
- inoperabel CTEPH,
- kvarstående eller återkommande CTEPH efter kirurgisk behandling,

för att förbättra fysisk arbetsförmåga (se avsnitt 5.1).

Pulmonell arteriell hypertension (PAH)

Adempas, som monoterapi eller i kombination med endotelinreceptorantagonister, är avsett för behandling av vuxna patienter med pulmonell arteriell hypertension (PAH) med WHO funktionsklass II till III, för att förbättra fysisk arbetsförmåga.
Effekt har visats hos en PAH-population, som inkluderade etiologier av idiopatisk eller hereditär PAH eller PAH associerad med bindvävssjukdom (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Dosering

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

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

Underhållsdos
Den individuellt fastställda dosen ska bibehållas om inte tecken och symtom på hypotension uppträder. Den maximala totala dagliga dosen är 7,5 mg, dvs. 2,5 mg 3 gånger dagligen. Om en dos glöms bort, ska behandlingen fortsätta med nästa dos enligt plan.
Närhelst dosen inte tolereras ska dossänkning övervägas.

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

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

Särskilda populationer

Individuell dostitrering vid behandlingsstart medger dosjustering efter patientens behov.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för riociguat för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga kliniska data finns tillgängliga. Icke-kliniska data visar en ogynnsam effekt på växande skelett (se avsnitt 5.3). Till dess att man vet mer om konsekvenserna av dessa fynd ska användning av riociguat till barn och ungdomar som växer undvikas (se avsnitt 4.4).

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

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

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

Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50–30 ml/min) uppvisade större exponering för detta läkemedel (se avsnitt 5.2). Risken för hypotension är högre hos patienter med nedsatt njurfunktion och därför ska särskild försiktighet iakttas under individuell dostitrering.

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

För oral användning.

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

4.3 Kontraindikationer

- Samtidig administrering med PDE-5-hämmare (såsom sildenafil, tadalafil, vardenafil) (se avsnitt 4.5).
- Gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C).
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet (se avsnitt 4.6).
- Samtidig administrering med alla former av nitrater och kväveoxidgivare (såsom amylnitrit) inklusive partydroger, så kallade ”poppers” (se avsnitt 4.5).
- Patienter med systoliskt blodtryck <95 mmHg vid behandlingsstart.

4.4 Varningar och försiktighet

Inom pulmonell arteriell hypertension, har studier med riociguat huvudsakligen utförts på former relaterade till idiopatisk eller hereditär PAH och PAH associerad med bindvävssjukdom. Riociguat rekommenderas inte vid andra former av PAH som inte har studerats (se avsnitt 5.1).
Vid kronisk tromboemolisk pulmonell hypertension, är pulmonell endartärektomi förstahandsbehandling, då det är ett potentiellt kurativt alternativ. Enligt sedvanlig medicinsk praxis ska möjlighet för operation bedömas av expert före behandling med riociguat.

Pulmonell venocklusiv sjukdom

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

Blödning i luftvägarna

Sannolikheten för blödning i luftvägarna är större hos patienter med pulmonell hypertension, särskilt hos patienter som får antikoagulantiabehandling. Noggrann kontroll av patienter som tar antikoagulantia enligt sedvanlig medicinsk praxis rekommenderas.
Risken för allvarlig och dödlig blödning i luftvägarna kan öka ytterligare under behandling med riociguat, särskilt hos patienter med riskfaktorer, såsom nyligen genomgångna episoder av allvarlig hemoptys, inklusive de som behandlats med bronkial arteriell embolisering. Riociguat ska undvikas hos patienter med allvarlig hemoptys i anamnesen eller som tidigare har genomgått bronkial arteriell embolisering. Vid blödning i luftvägarna ska förskrivaren regelbundet bedöma nytta/risk med fortsatt behandling.

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

Hypotension

Riociguat har kärlvidgande egenskaper som kan leda till blodtrycksfall. Innan riociguat förskrivs ska läkaren noga överväga huruvida patienter med vissa underliggande tillstånd kan påverkas negativt av kärlvidgande effekter (t.ex. patienter på blodtryckssänkande behandling eller med hypotension i vila, hypovolemi, allvarligt utflödeshinder från vänsterkammaren eller autonom dysfunktion). Riociguat får inte användas till patienter med ett systoliskt blodtryck under 95 mmHg (se avsnitt 4.3). Patienter som är äldre än 65 år löper ökad risk för hypotension. Försiktighet ska därför iakttas vid administrering av riociguat till dessa patienter.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

Rökare

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

Samtidig användning med andra läkemedel

- Samtidig användning av riociguat och starka hämmare av flera vägar som medieras av cytokrom P450 (CYP) samt P-glykoprotein (P-gp)/bröstcancerresistent protein (BCRP), såsom azolantimykotika (t.ex. ketokonazol, itrakonazol) eller hiv-proteashämmare (t.ex. ritonavir) rekommenderas inte, på grund av uttalad ökning av exponeringen för riociguat (se avsnitt 4.5 och 5.2).
- Samtidig användning av riociguat med starka CYP1A1-hämmare, såsom tyrosinkinashämmaren erlotinib, och starka hämmare av P-glykoprotein (P-gp)/bröstcancerresistent protein (BCRP), såsom det immunhämmande läkemedlet ciklosporin A, kan öka exponeringen för riociguat (se avsnitt 4.5 och 5.2). Dessa läkemedel ska användas med försiktighet. Blodtrycket ska följas och sänkning av dosen riociguat övervägas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för riociguat för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga kliniska data finns tillgängliga. Icke-kliniska data visar en ogynnsam effekt på växande skelett (se avsnitt 5.3). Till dess att man vet mer om konsekvenserna av dessa fynd ska användning av riociguat till barn och ungdomar som växer undvikas.

Information om hjälpämnen

Varje 1 mg filmdragerad tablett innehåller 37,2 mg laktos.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

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

PDE-5-hämmare
Prekliniska studier i djurmodeller visade additiv systemisk blodtryckssänkande effekt när riociguat kombinerades med antingen sildenafil eller vardenafil. Vid ökade doser observerades mer än additiva effekter på systemiskt blodtryck i några fall.
I en exploratorisk interaktionsstudie med 7 PAH-patienter på stabil behandling med sildenafil (20 mg tre gånger dagligen) gav enkeldoser av riociguat (0,5 mg och 1 mg sekventiellt) additiva hemodynamiska effekter. Doser över 1 mg riociguat undersöktes inte i denna studie.
En 12-veckors kombinationsstudie utfördes på 18 patienter med PAH på stabil behandling med sildenafil (20 mg tre gånger dagligen) och riociguat (1,0 mg till 2,5 mg tre gånger dagligen) jämfört med enbart sildenafil. I den långvariga förlängningsdelen av denna studie (utan kontroller) resulterade samtidig användning av sildenafil och riociguat i en hög frekvens av behandlingsavbrott, främst på grund av hypotension. Det fanns ingen evidens för att kombinationen hade någon gynnsam klinisk effekt hos den studerade populationen.
Samtidig administrering av riociguat med PDE-5-hämmare (såsom sildenafil, tadalafil, vardenafil) är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Warfarin/fenprokumon
Samtidig behandling med riociguat och warfarin påverkade inte den antikoagulansinducerade protrombintiden. Samtidig användning av riociguat med andra kumarinderivat (t.ex. fenprokumon) förväntas inte heller påverka protrombintiden.
Inga farmakokinetiska interaktioner mellan riociguat och CYP2C9-substratet warfarin påvisades *in vivo*.

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

Andra substansers effekter på riociguat

Riociguat elimineras huvudsakligen via cytokrom P450-medierad (CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8, CYP2J2) oxidativ metabolism, direkt utsöndring av oförändrat riociguat via galla/feces och renal utsöndring av oförändrat riociguat via glomerulusfiltration.

In vitro har ketokonazol, klassificerad som en stark hämmare av CYP3A4 och P-glykoprotein (P-gp), visats hämma flera CYP- och P-gp/BCRP-(bröstcancerresistent protein)-medierade vägar för metabolism och utsöndring av riociguat (se avsnitt 5.2). Samtidig administrering av 400 mg ketokonazol en gång dagligen ledde till en 150-procentig (intervall upp till 370 %) ökning av genomsnittligt AUC för riociguat och en 46-procentig ökning av genomsnittligt C_{max}. Terminal halveringstid ökade från 7,3 till 9,2 timmar och total kroppsclearance sjönk från 6,1 till 2,4 l/tim.

Därför rekommenderas inte samtidig användning med starka hämmare av flera CYP- och P-gp/BCRP-medierade vägar, såsom azolantimykotika (t.ex. ketokonazol, itrakonazol) eller hiv-proteashämmare (t.ex. ritonavir) (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som är starka hämmare av P-gp/BCRP, såsom immunhämmaren ciklosporin A, ska användas med försiktighet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Hämmare av UDP-glykosyltransferaserna (UGT) 1A1 och 1A9 kan potentiellt öka exponeringen av riociguatmetaboliten M-1, som är farmakologiskt aktiv (farmakologisk aktivitetet: 1/10 till 1/3 av riociguat).
Av de rekombinanta CYP-isoformer som undersökts *in vitro* var CYP1A1 den som effektivast katalyserade bildningen av riociguats huvudmetabolit. Klassen tyrosinkinashämmare identifierades som potenta hämmare av CYP1A1, varav erlotinib och gefitinib var de som uppvisade störst hämmande potens *in vitro*. Läkemedelsinteraktioner genom hämning av CYP1A1 kan därför leda till ökad exponering för riociguat, särskilt hos rökare (se avsnitt 5.2). Starka CYP1A1-hämmare ska användas med försiktighet (se avsnitt 4.4).

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

Samtidig administrering av aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxidantacida minskar genomsnittlig AUC för riociguat med 34 % och genomsnittligt C_{max} med 56 % (se avsnitt 4.2). Antacida bör tas minst 2 timmar före eller 1 timme efter riociguat.Bosentan, som rapporteras vara en måttlig inducerare av CYP3A4, ledde till en sänkning av steady state-koncentrationerna av riociguat med 27 % hos patienter med PAH (se avsnitt 4.1 och 5.1).

Samtidig användning av riociguat med starka CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, fenobarbiton eller johannesört) kan också leda till sänkta plasmakoncentrationer av riociguat.

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

<u>Riociguats effekter på andra substanser</u>

Riociguat och dess huvudmetabolit är varken hämmare eller inducerare av viktiga CYP-isformer (inklusive CYP3A4) eller transportörer (t.ex. P-gp/BCRP) *in vitro* vid terapeutiska plasmakoncentrationer.
Riociguat och dess huvudmetabolit är starka hämmare av CYP1A1 *in vitro*. Kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner med samtidiga läkemedel som i hög grad elimineras via CYP1A1-medierad metabolism, såsom erlotinib eller granisetron, kan därför inte uteslutas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor måste använda effektiv preventivmetod under behandling med Adempas.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Säkerheten för Adempas har utvärderats i fas III-studier på 681 patienter med CTEPH eller PAH som fått minst en dos riociguat (se avsnitt 5.1).

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

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

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

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

Biverkningar i tabellform

De biverkningar som rapporterats med Adempas listas i tabellen nedan efter organsystemklass enligt MedDRA och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100).

Tabell 1: Biverkningar rapporterade med Adempas i fas III-studierna

Organsystemklass enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer		Gastroenterit	
Blodet och lymfsystemet		Anemi (inkl. respektive laboratorieparametrar)	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Huvudvärk		
Hjärtat		Palpitationer	
Blodkärl		Hypotension	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Hemoptys Epistaxis Nästäppa	Lungblödning*
Magtarmkanalen	Dyspepsi Diarré Illamående Kräkning	Gastrit Gatroesofageal refluxsjukdom Dysfagi Smärta i magtarmkanalen och buken Förstoppning Utspänd buk	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem		

* dödlig lungblödning rapporterades i långvariga förlängningsstudier utan kontroller

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

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

I händelse av överdosering ska understödjande standardåtgärder vidtas efter behov.
I händelse av uttalad hypotension kan aktivt cirkulationsstöd krävas.
Med tanke på den höga plasmaproteinbindningen förväntas inte riociguat vara dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antihypertensiva medel
ATC-kod: C02KX05

Verkningsmekanism

Riociguat stimulerar lösligt guanylatcyklas (sGC), ett enzym i hjärt-lungsystemet, och receptorn för kväveoxid (NO). När NO binds till sGC, katalyserar enzymet syntesen av signalmolekylen cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP). Intracellulärt cGMP spelar en viktig roll i regleringsprocesser som påverkar kärltonus, proliferation, fibros och inflammation.
Pulmonell hypertension är associerad med endoteldysfunktion, försämrad NO-syntes och otillräcklig stimulering av NO-sGC-cGMP-vägen.
Riociguat har en dubbel verkningsmekanism. Det sensitiviserar sGC för endogent NO genom att stabilisera NO-sGC-bindningen. Riociguat stimulerar också sGC direkt oberoende av NO. Riociguat återställer NO-sGC-cGMP-vägen och leder till ökad produktion av cGMP.

Farmakodynamisk effekt

Riociguat återställer NO-sGC-cGM-vägen vilket leder till en signifikant förbättring av hemodynamiken i pulmonella kärl och en ökning av fysisk arbetsförmåga.
Det finns ett direkt samband mellan plasmakoncentrationen av riociguat och hemodynamiska parametrar såsom systemiskt och pulmonellt kärlmotstånd, systoliskt blodtryck och hjärtminutvolym.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt hos patienter med CTEPH

En randomiserad, dubbelblind, multinationell, placebokontrollerad fas III-studie (CHEST-1) utfördes på 261 vuxna patienter med inoperabel kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH) (72 %) eller persisterande eller rekurrent CTEPH efter pulmonell endartärektomi (PEA; 28 %). Under de första 8 veckorna titrerades riociguat varannan vecka på basis av patientens systoliska blodtryck och tecken eller symtom på hypotension till optimal individuell dos (intervall 0,5 mg till 2,5 mg tre gånger dagligen), vilken sedan bibehölls under 8 veckor. Studiens primära effektmått var den placebojusterade förändringen från baslinjen av gångsträcka på 6 minuter (6MWD) vid det sista besöket (vecka 16).
Vid det sista besöket var ökningen av 6MWD hos patienter behandlade med riociguat 46 m (95 % konfidensintervall (KI): 25 m till 67 m; $p<0,0001$) jämfört med placebo. Resultaten var konsekventa i de huvudsubgrupper som utvärderades (ITT-analys, se tabell 2).

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

Hela patientpopulationen	**Riociguat (n=173)**	**Placebo (n=88)**
Baslinjen (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI, [p-värde]	46 25 till 67 [<0,0001]	
Funktionsklass III patientpopulation	**Riociguat (n=107)**	**Placebo (n=60)**
Baslinjen (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	56 29 till 83	
Funktionsklass II patientpopulation	**Riociguat (n=55)**	**Placebo (n=25)**
Baslinjen (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	25 -10 till 61	
Inoperabel patientpopulation	**Riociguat (n=121)**	**Placebo (n=68)**
Baslinjen (m) [SD]	335 [83]	351 [75]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	54 29 till 79	
Patientpopulation med CTEPH post-PEA	**Riociguat (n=52)**	**Placebo (n=20)**
Baslinjen (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	27 -10 till 63	

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

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

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

PVR = pulmonell vaskulär resistens
NT-proBNP = N-terminal pro-B-typ natriuretisk peptid

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

Långtidsbehandling

En öppen förlängningsstudie (CHEST-2) inkluderade 237 patienter som hade slutfört CHEST-1. I CHEST-2 fick alla patienter en individanpassad dos riociguat på upp till 2,5 mg tre gånger dagligen. Den genomsnittliga förändringen från baslinjen till vecka 12 (sista observationen till vecka 12) i CHEST-2 (28 studieveckor i CHEST-1 + CHEST-2) var 63 m i den grupp som tidigare fått 1,0–2,5 mg riociguat och 35 m i den grupp som tidigare fått placebo.

Sannolikheten för överlevnad vid 1 år var 97 %, vid 2 år 94 % och vid 3 år 88 %. Överlevnad hos patienter med WHO funktionsklass II vid baslinjen och vid 1, 2 och 3 år var 97 %, 94 % respektive 88 %, och för patienter med WHO funktionsklass III vid baslinjen, 97 %, 94 % respektive 87 %.

Effekt hos patienter med PAH

En randomiserad, dubbelblind, multinationell, placebokontrollerad fas III-studie (PATENT-1) utfördes på 443 vuxna patienter med PAH (riociguat individuellt dostitrerat upp till 2,5 mg tre gånger dagligen: n=254, placebo: n=126, riociguat dostitrerat upp till maximalt 1,5 mg (exploratorisk dosgrupp utan statistiska tester; n=63)). Patienterna hade antingen inte behandlats tidigare (50 %) eller hade behandlats tidigare med en endotelinreceptorantagonist (ERA; 43 %) eller en prostacyklinanalog (inhalerad (iloprost), oral (beraprost) eller subkutan (treprostinil); 7 %) och hade diagnostiserats med idiopatisk eller hereditär PAH (63,4 %), PAH associerad med bindvävssjukdom (25,1 %) och medfödd hjärtsjukdom (7,9 %). Under de första 8 veckorna titrerades riociguat varannan vecka på basis av

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

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

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

Hela patientpopulationen	**Riociguat IDT (n=254)**	**Placebo (n=126)**	**Riociguat CT (n=63)**
Baslinjen (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI, [p-värde]	36 20 m till 52 m [<0,0001]		
Patienter i funktionsklass III	**Riociguat IDT (n=140)**	**Placebo (n=58)**	**Riociguat CT (n=39)**
Baslinjen (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	58 35 till 81		
Patienter i funktionsklass II	**Riociguat IDT (n=108)**	**Placebo (n=60)**	**Riociguat CT (n=19)**
Baslinjen (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	10 -11 till 31		
Tidigare obehandlad patientpopulation	**Riociguat IDT (n=123)**	**Placebo (n=66)**	**Riociguat CT (n=32)**
Baslinjen (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	38 14 till 62		
Tidigare behandlad patientpopulation	**Riociguat IDT (n=131)**	**Placebo (n=60)**	**Riociguat CT (n=31)**
Baslinjen (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	36 15 till 56		

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

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

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

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

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

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

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

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

Långtidsbehandling

En öppen förlängningsstudie (PATENT-2) inkluderade 363 patienter som hade slutfört PATENT-1 vid stoppdatum. I PATENT-2 fick alla patienter en individanpassad dos riociguat på upp till 2,5 mg tre gånger dagligen. Den genomsnittliga förändringen från baslinjen till vecka 12 (sista observationen till vecka 12) i PATENT-2 (24 studieveckor i PATENT-1 + PATENT-2) var 53 m i den grupp som tidigare fått 1,0–2,5 mg riociguat, 42 m i den grupp som tidigare fått placebo och 54 m i den grupp som tidigare fått 1,0–1,5 mg riociguat.

Sannolikheten för överlevnad vid 1 år var 97 %, vid 2 år 93 % och vid 3 år 91 %. Överlevnad hos patienter med WHO funktionsklass II vid baslinjen och vid 1, 2 och 3 år var 98 %, 96 % respektive 96 %, och för patienter med WHO funktionsklass III vid baslinjen, 96 %, 91 % respektive 87 %.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Adempas för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för behandlingen av pulmonell hypertension. Information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Biotillgängligheten (AUC och C_{max}) för Adempas administrerat oralt som en krossad tablett uppslammad i äppelmos eller i vatten är jämförbar med den för en hel tablett (se avsnitt 4.2).

Distribution

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

Metabolism

N-demetylering, katalyserad av CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8 och CYP2J2, är den huvudsakliga metabola vägen för riociguat och leder till dess cirkulerande aktiva huvudmetabolit M-1 (farmakologisk aktivitet: 1/10 till 1/3 av riociguat) som metaboliseras ytterligare till den farmakologiskt inaktiva N-glukuroniden.
CYP1A1 katalyserar bildningen av riociguats huvudmetabolit i levern och lungorna, och är känd för att induceras av polycykliska aromatiska kolväten, som, exempelvis, finns i cigarettrök.

Eliminering

Allt riociguat (modersubstans och metaboliter) utsöndras via både renala (33–45 %) och biliära/fekala vägar (48–59 %). Cirka 4–19 % av den administrerade dosen utsöndrades som oförändrat riociguat via njurarna. Cirka 9–44 % av den administrerade dosen återfanns som oförändrat riociguat i feces. Baserat på *in vitro*-data är riociguat och dess huvudmetabolit substrat för transportproteinerna P-gp (P-glykoprotein) och BCRP (bröstcancerresistent protein). Med en systemisk clearance på cirka 3–6 l/tim kan riociguat klassificeras som ett läkemedel med låg clearance. Halveringstiden i eliminationsfasen är cirka 7 timmar hos friska försökspersoner och cirka 12 timmar hos patienter.

Linjäritet

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

Särskilda populationer

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

Pediatrisk population
Inga studier har utförts för att undersöka riociguats farmakokinetik hos pediatriska patienter.

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

Interetniska skillnader
Farmakokinetiska data visade inga relevanta interetniska skillnader.

Olika viktkategorier
Farmakokinetiska data visar inga relevanta viktrelaterade skillnader vad avser exponeringen för riociguat.

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

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

Nedsatt njurfunktion
Totalt sett var genomsnittliga dos- och viktnormaliserade exponeringsvärden för riociguat högre hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. Motsvarande värden för huvudmetaboliten var högre hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. Hos icke-rökande personer med lätt (kreatininclearance 80–50 ml/min), måttligt (kreatininclearance <50–30 ml/min) eller gravt (kreatininclearance <30 ml/min) nedsatt njurfunktion ökade plasmakoncentrationerna (AUC) för riociguat med 53 %, 139 % respektive 54 %. Data för patienter med kreatininclearance <30 ml/min är begränsade och det finns inga data för patienter på dialys.
På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas inte riociguat vara dialyserbart.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Hos växande, juvenila och pubertala råttor sågs effekter på benbildning. Hos juvenila råttor bestod förändringen i en förtjockning av trabekulärt ben och av hyperostos samt remodellering av metafysealt och diafysealt ben, medan en generell ökning av benmassan observerades hos pubertala råttor. Inga sådana effekter observerades hos vuxna råttor.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

mikrokristallin cellulosa
krospovidon
hypromellos
magnesiumstearat
laktosmonohydrat
natriumlaurilsulfat

Filmdragering:

hydroxipropylcellulosa
hypromellos
propylenglykol
titandioxid (E171)
gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av PP/aluminiumfolie.
Förpackningsstorlekar: 42, 84, 90 eller 294 filmdragerade tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 mars 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Adempas 1,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 1,5 mg riociguat.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 36,8 mg laktos (som monohydrat), se avsnitt 4.4.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH)

Adempas är avsett för behandling av vuxna med WHO-funktionsklass II till III med
- inoperabel CTEPH,
- kvarstående eller återkommande CTEPH efter kirurgisk behandling,

för att förbättra fysisk arbetsförmåga (se avsnitt 5.1).

Pulmonell arteriell hypertension (PAH)

Adempas, som monoterapi eller i kombination med endotelinreceptorantagonister, är avsett för behandling av vuxna patienter med pulmonell arteriell hypertension (PAH) med WHO-funktionsklass II till III, för att förbättra fysisk arbetsförmåga.
Effekt har visats hos en PAH-population, som inkluderade etiologier av idiopatisk eller hereditär PAH eller PAH associerad med bindvävssjukdom (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Dosering

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

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

Underhållsdos
Den individuellt fastställda dosen ska bibehållas om inte tecken och symtom på hypotension uppträder. Den maximala totala dagliga dosen är 7,5 mg, dvs. 2,5 mg 3 gånger dagligen. Om en dos glöms bort, ska behandlingen fortsätta med nästa dos enligt plan.
Närhelst dosen inte tolereras ska dossänkning övervägas.

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

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

Särskilda populationer

Individuell dostitrering vid behandlingsstart medger dosjustering efter patientens behov.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för riociguat för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga kliniska data finns tillgängliga. Icke-kliniska data visar en ogynnsam effekt på växande skelett (se avsnitt 5.3). Till dess att man vet mer om konsekvenserna av dessa fynd ska användning av riociguat till barn och ungdomar som växer undvikas (se avsnitt 4.4).

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

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

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

Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50–30 ml/min) uppvisade större exponering för detta läkemedel (se avsnitt 5.2). Risken för hypotension är högre hos patienter med nedsatt njurfunktion och därför ska särskild försiktighet iakttas under individuell dostitrering.

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

För oral användning.

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

4.3 Kontraindikationer

- Samtidig administrering med PDE-5-hämmare (såsom sildenafil, tadalafil, vardenafil) (se avsnitt 4.5).
- Gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C).
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet (se avsnitt 4.6).
- Samtidig administrering med alla former av nitrater och kväveoxidgivare (såsom amylnitrit) inklusive partydroger, så kallade ”poppers” (se avsnitt 4.5).
- Patienter med systoliskt blodtryck <95 mmHg vid behandlingsstart.

4.4 Varningar och försiktighet

Inom pulmonell arteriell hypertension, har studier med riociguat huvudsakligen utförts på former relaterade till idiopatisk eller hereditär PAH och PAH associerad med bindvävssjukdom. Riociguat rekommenderas inte vid andra former av PAH som inte har studerats (se avsnitt 5.1).
Vid kronisk tromboemolisk pulmonell hypertension, är pulmonell endartärektomi förstahandsbehandling, då det är ett potentiellt kurativt alternativ. Enligt sedvanlig medicinsk praxis, ska möjlighet för operation bedömas av expert före behandling med riociguat.

Pulmonell venocklusiv sjukdom

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

Blödning i luftvägarna

Sannolikheten för blödning i luftvägarna är större hos patienter med pulmonell hypertension, särskilt hos patienter som får antikoagulantiabehandling. Noggrann kontroll av patienter som tar antikoagulantia enligt sedvanlig medicinsk praxis rekommenderas.
Risken för allvarlig och dödlig blödning i luftvägarna kan öka ytterligare under behandling med riociguat, särskilt hos patienter med riskfaktorer, såsom nyligen genomgångna episoder av allvarlig hemoptys, inklusive de som behandlats med bronkial arteriell embolisering. Riociguat ska undvikas hos patienter med allvarlig hemoptys i anamnesen eller som tidigare har genomgått bronkial arteriell embolisering. Vid blödning i luftvägarna ska förskrivaren regelbundet bedöma nytta/risk med fortsatt behandling.

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

Hypotension

Riociguat har kärlvidgande egenskaper som kan leda till blodtrycksfall. Innan riociguat förskrivs ska läkaren noga överväga huruvida patienter med vissa underliggande tillstånd kan påverkas negativt av kärlvidgande effekter (t.ex. patienter på blodtryckssänkande behandling eller med hypotension i vila, hypovolemi, allvarligt utflödeshinder från vänsterkammaren eller autonom dysfunktion).
Riociguat får inte användas till patienter med ett systoliskt blodtryck under 95 mmHg (se avsnitt 4.3). Patienter som är äldre än 65 år löper ökad risk för hypotension. Försiktighet ska därför iakttas vid administrering av riociguat till dessa patienter.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

Rökare

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

Samtidig användning med andra läkemedel

- Samtidig användning av riociguat och starka hämmare av flera vägar som medieras av cytokrom P450 (CYP) samt P-glykoprotein (P-gp)/bröstcancerresistent protein (BCRP), såsom azolantimykotika (t.ex. ketokonazol, itrakonazol) eller hiv-proteashämmare (t.ex. ritonavir) rekommenderas inte, på grund av uttalad ökning av exponeringen för riociguat (se avsnitt 4.5 och 5.2).
- Samtidig användning av riociguat med starka CYP1A1-hämmare, såsom tyrosinkinashämmaren erlotinib, och starka hämmare av P-glykoprotein (P-gp)/bröstcancerresistent protein (BCRP), såsom det immunhämmande läkemedlet ciklosporin A, kan öka exponeringen för riociguat (se avsnitt 4.5 och 5.2). Dessa läkemedel ska användas med försiktighet. Blodtrycket ska följas och sänkning av dosen riociguat övervägas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för riociguat för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga kliniska data finns tillgängliga. Icke-kliniska data visar en ogynnsam effekt på växande skelett (se avsnitt 5.3). Till dess att man vet mer om konsekvenserna av dessa fynd ska användning av riociguat till barn och ungdomar som växer undvikas.

Information om hjälpämnen

Varje 1,5 mg filmdragerad tablett innehåller 36,8 mg laktos.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

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

PDE-5-hämmare
Prekliniska studier i djurmodeller visade additiv systemisk blodtryckssänkande effekt när riociguat kombinerades med antingen sildenafil eller vardenafil. Vid ökade doser observerades mer än additiva effekter på systemiskt blodtryck i några fall.
I en exploratorisk interaktionsstudie med 7 PAH-patienter på stabil behandling med sildenafil (20 mg tre gånger dagligen) gav enkeldoser av riociguat (0,5 mg och 1 mg sekventiellt) additiva hemodynamiska effekter. Doser över 1 mg riociguat undersöktes inte i denna studie.
En 12-veckors kombinationsstudie utfördes på 18 patienter med PAH på stabil behandling med sildenafil (20 mg tre gånger dagligen) och riociguat (1,0 mg till 2,5 mg tre gånger dagligen) jämfört med enbart sildenafil. I den långvariga förlängningsdelen av denna studie (utan kontroller) resulterade samtidig användning av sildenafil och riociguat i en hög frekvens av behandlingsavbrott, främst på grund av hypotension. Det fanns ingen evidens för att kombinationen hade någon gynnsam klinisk effekt hos den studerade populationen.
Samtidig administrering av riociguat med PDE-5-hämmare (såsom sildenafil, tadalafil, vardenafil) är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Warfarin/fenprokumon
Samtidig behandling med riociguat och warfarin påverkade inte den antikoagulansinducerade protrombintiden. Samtidig användning av riociguat med andra kumarinderivat (t.ex. fenprokumon) förväntas inte heller påverka protrombintiden.
Inga farmakokinetiska interaktioner mellan riociguat och CYP2C9-substratet warfarin påvisades *in vivo*.

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

Andra substansers effekter på riociguat

Riociguat elimineras huvudsakligen via cytokrom P450-medierad (CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8, CYP2J2) oxidativ metabolism, direkt utsöndring av oförändrat riociguat via galla/feces och renal utsöndring av oförändrat riociguat via glomerulusfiltration.

In vitro har ketokonazol, klassificerad som en stark hämmare av CYP3A4 och P-glykoprotein (P-gp), visats hämma flera CYP- och P-gp/BCRP-(bröstcancerresistent protein)-medierade vägar för metabolism och utsöndring av riociguat (se avsnitt 5.2). Samtidig administrering av 400 mg ketokonazol en gång dagligen ledde till en 150-procentig (intervall upp till 370 %) ökning av genomsnittligt AUC för riociguat och en 46-procentig ökning av genomsnittligt C_{max}. Terminal halveringstid ökade från 7,3 till 9,2 timmar och total kroppsclearance sjönk från 6,1 till 2,4 l/tim.

Därför rekommenderas inte samtidig användning med starka hämmare av flera CYP- och P-gp/BCRP-medierade vägar, såsom azolantimykotika (t.ex. ketokonazol, itrakonazol) eller hiv-proteashämmare (t.ex. ritonavir) (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som är starka hämmare av P-gp/BCRP, såsom immunhämmaren ciklosporin A, ska användas med försiktighet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Hämmare av UDP-glykosyltransferaserna (UGT) 1A1 och 1A9 kan potentiellt öka exponeringen av riociguatmetaboliten M-1, som är farmakologiskt aktiv (farmakologisk aktivitetet: 1/10 till 1/3 av riociguat).

Av de rekombinanta CYP-isoformer som undersökts *in vitro* var CYP1A1 den som effektivast katalyserade bildningen av riociguats huvudmetabolit. Klassen tyrosinkinashämmare identifierades som potenta hämmare av CYP1A1, varav erlotinib och gefitinib var de som uppvisade störst hämmande potens *in vitro*. Läkemedelsinteraktioner genom hämning av CYP1A1 kan därför leda till ökad exponering för riociguat, särskilt hos rökare (se avsnitt 5.2). Starka CYP1A1-hämmare ska användas med försiktighet (se avsnitt 4.4).

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

Samtidig administrering av aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxidantacida minskar genomsnittlig AUC för riociguat med 34 % och genomsnittligt C_{max} med 56 % (se avsnitt 4.2). Antacida bör tas minst 2 timmar före eller 1 timme efter riociguat.Bosentan, som rapporteras vara en måttlig inducerare av CYP3A4, ledde till en sänkning av steady state-koncentrationerna av riociguat med 27 % hos patienter med PAH (se avsnitt 4.1 och 5.1).

Samtidig användning av riociguat med starka CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, fenobarbiton eller johannesört) kan också leda till sänkta plasmakoncentrationer av riociguat.

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

<u>Riociguats effekter på andra substanser</u>

Riociguat och dess huvudmetabolit är varken hämmare eller inducerare av viktiga CYP-isformer (inklusive CYP3A4) eller transportörer (t.ex. P-gp/BCRP) *in vitro* vid terapeutiska plasmakoncentrationer.
Riociguat och dess huvudmetabolit är starka hämmare av CYP1A1 *in vitro*. Kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner med samtidiga läkemedel som i hög grad elimineras via CYP1A1-medierad metabolism, såsom erlotinib eller granisetron, kan därför inte uteslutas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor måste använda effektiv preventivmetod under behandling med Adempas.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Säkerheten för Adempas har utvärderats i fas III-studier på 681 patienter med CTEPH eller PAH som fått minst en dos riociguat (se avsnitt 5.1).

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

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

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

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

Biverkningar i tabellform

De biverkningar som rapporterats med Adempas listas i tabellen nedan efter organsystemklass enligt MedDRA och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100).

Tabell 1: Biverkningar rapporterade med Adempas i fas III-studierna

Organsystemklass enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer		Gastroenterit	
Blodet och lymfsystemet		Anemi (inkl. respektive laboratorieparametrar)	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Huvudvärk		
Hjärtat		Palpitationer	
Blodkärl		Hypotension	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Hemoptys Epistaxis Nästäppa	Lungblödning*
Magtarmkanalen	Dyspepsi Diarré Illamående Kräkning	Gastrit Gatroesofageal refluxsjukdom Dysfagi Smärta i magtarmkanalen och buken Förstoppning Utspänd buk	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem		

* dödlig lungblödning rapporterades i långvariga förlängningsstudier utan kontroller

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

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

I händelse av överdosering ska understödjande standardåtgärder vidtas efter behov.
I händelse av uttalad hypotension kan aktivt cirkulationsstöd krävas.
Med tanke på den höga plasmaproteinbindningen förväntas inte riociguat vara dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antihypertensiva medel
ATC-kod: C02KX05

Verkningsmekanism

Riociguat stimulerar lösligt guanylatcyklas (sGC), ett enzym i hjärt-lungsystemet, och receptorn för kväveoxid (NO). När NO binds till sGC, katalyserar enzymet syntesen av signalmolekylen cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP). Intracellulärt cGMP spelar en viktig roll i regleringsprocesser som påverkar kärltonus, proliferation, fibros och inflammation.
Pulmonell hypertension är associerad med endoteldysfunktion, försämrad NO-syntes och otillräcklig stimulering av NO-sGC-cGMP-vägen.
Riociguat har en dubbel verkningsmekanism. Det sensitiviserar sGC för endogent NO genom att stabilisera NO-sGC-bindningen. Riociguat stimulerar också sGC direkt oberoende av NO. Riociguat återställer NO-sGC-cGMP-vägen och leder till ökad produktion av cGMP.

Farmakodynamisk effekt

Riociguat återställer NO-sGC-cGM-vägen vilket leder till en signifikant förbättring av hemodynamiken i pulmonella kärl och en ökning av fysisk arbetsförmåga.
Det finns ett direkt samband mellan plasmakoncentrationen av riociguat och hemodynamiska parametrar såsom systemiskt och pulmonellt kärlmotstånd, systoliskt blodtryck och hjärtminutvolym.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt hos patienter med CTEPH

En randomiserad, dubbelblind, multinationell, placebokontrollerad fas III-studie (CHEST-1) utfördes på 261 vuxna patienter med inoperabel kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH) (72 %) eller persisterande eller rekurrent CTEPH efter pulmonell endartärektomi (PEA; 28 %). Under de första 8 veckorna titrerades riociguat varannan vecka på basis av patientens systoliska blodtryck och tecken eller symtom på hypotension till optimal individuell dos (intervall 0,5 mg till 2,5 mg tre gånger dagligen), vilken sedan bibehölls under 8 veckor. Studiens primära effektmått var den placebojusterade förändringen från baslinjen av gångsträcka på 6 minuter (6MWD) vid det sista besöket (vecka 16).
Vid det sista besöket var ökningen av 6MWD hos patienter behandlade med riociguat 46 m (95 % konfidensintervall (KI): 25 m till 67 m; $p<0,0001$) jämfört med placebo. Resultaten var konsekventa i de huvudsubgrupper som utvärderades (ITT-analys, se tabell 2).

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

Hela patientpopulationen	**Riociguat (n=173)**	**Placebo (n=88)**
Baslinjen (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI, [p-värde]	46 25 till 67 [<0,0001]	
Funktionsklass III patientpopulation	**Riociguat (n=107)**	**Placebo (n=60)**
Baslinjen (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	56 29 till 83	
Funktionsklass II patientpopulation	**Riociguat (n=55)**	**Placebo (n=25)**
Baslinjen (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	25 -10 till 61	
Inoperabel patientpopulation	**Riociguat (n=121)**	**Placebo (n=68)**
Baslinjen (m) [SD]	335 [83]	351 [75]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	54 29 till 79	
Patientpopulation med CTEPH post-PEA	**Riociguat (n=52)**	**Placebo (n=20)**
Baslinjen (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	27 -10 till 63	

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

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

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

PVR = pulmonell vaskulär resistens
NT-proBNP = N-terminal pro-B-typ natriuretisk peptid

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

Långtidsbehandling

En öppen förlängningsstudie (CHEST-2) inkluderade 237 patienter som hade slutfört CHEST-1. I CHEST-2 fick alla patienter en individanpassad dos riociguat på upp till 2,5 mg tre gånger dagligen. Den genomsnittliga förändringen från baslinjen till vecka 12 (sista observationen till vecka 12) i CHEST-2 (28 studieveckor i CHEST-1 + CHEST-2) var 63 m i den grupp som tidigare fått 1,0–2,5 mg riociguat och 35 m i den grupp som tidigare fått placebo.

Sannolikheten för överlevnad vid 1 år var 97 %, vid 2 år 94 % och vid 3 år 88 %. Överlevnad hos patienter med WHO funktionsklass II vid baslinjen och vid 1, 2 och 3 år var 97 %, 94 % respektive 88 %, och för patienter med WHO funktionsklass III vid baslinjen, 97 %, 94 % respektive 87 %.

Effekt hos patienter med PAH

En randomiserad, dubbelblind, multinationell, placebokontrollerad fas III-studie (PATENT-1) utfördes på 443 vuxna patienter med PAH (riociguat individuellt dostitrerat upp till 2,5 mg tre gånger dagligen: n=254, placebo: n=126, riociguat dostitrerat upp till maximalt 1,5 mg (exploratorisk dosgrupp utan statistiska tester; n=63)). Patienterna hade antingen inte behandlats tidigare (50 %) eller hade behandlats tidigare med en endotelinreceptorantagonist (ERA; 43 %) eller en prostacyklinanalog (inhalerad (iloprost), oral (beraprost) eller subkutan (treprostinil); 7 %) och hade diagnostiserats med idiopatisk eller hereditär PAH (63,4 %), PAH associerad med bindvävssjukdom (25,1 %) och medfödd hjärtsjukdom (7,9 %). Under de första 8 veckorna titrerades riociguat varannan vecka på basis av

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

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

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

Hela patientpopulationen	**Riociguat IDT (n=254)**	**Placebo (n=126)**	**Riociguat CT (n=63)**
Baslinjen (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI, [p-värde]	36 20 m till 52 m [<0,0001]		
Patienter i funktionsklass III	**Riociguat IDT (n=140)**	**Placebo (n=58)**	**Riociguat CT (n=39)**
Baslinjen (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	58 35 till 81		
Patienter i funktionsklass II	**Riociguat IDT (n=108)**	**Placebo (n=60)**	**Riociguat CT (n=19)**
Baslinjen (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	10 -11 till 31		
Tidigare obehandlad patientpopulation	**Riociguat IDT (n=123)**	**Placebo (n=66)**	**Riociguat CT (n=32)**
Baslinjen (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	38 14 till 62		
Tidigare behandlad patientpopulation	**Riociguat IDT (n=131)**	**Placebo (n=60)**	**Riociguat CT (n=31)**
Baslinjen (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	36 15 till 56		

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

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

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

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

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

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

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

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

Långtidsbehandling

En öppen förlängningsstudie (PATENT-2) inkluderade 363 patienter som hade slutfört PATENT-1 vid stoppdatum. I PATENT-2 fick alla patienter en individanpassad dos riociguat på upp till 2,5 mg tre gånger dagligen. Den genomsnittliga förändringen från baslinjen till vecka 12 (sista observationen till vecka 12) i PATENT-2 (24 studieveckor i PATENT-1 + PATENT-2) var 53 m i den grupp som tidigare fått 1,0–2,5 mg riociguat, 42 m i den grupp som tidigare fått placebo och 54 m i den grupp som tidigare fått 1,0–1,5 mg riociguat.

Sannolikheten för överlevnad vid 1 år var 97 %, vid 2 år 93 % och vid 3 år 91 %. Överlevnad hos patienter med WHO funktionsklass II vid baslinjen och vid 1, 2 och 3 år var 98 %, 96 % respektive 96 %, och för patienter med WHO funktionsklass III vid baslinjen, 96 %, 91 % respektive 87 %.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Adempas för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för behandlingen av pulmonell hypertension. Information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Biotillgängligheten (AUC och C_{max}) för Adempas administrerat oralt som en krossad tablett uppslammad i äppelmos eller i vatten är jämförbar med den för en hel tablett (se avsnitt 4.2).

Distribution

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

Metabolism

N-demetylering, katalyserad av CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8 och CYP2J2, är den huvudsakliga metabola vägen för riociguat och leder till dess cirkulerande aktiva huvudmetabolit M-1 (farmakologisk aktivitet: 1/10 till 1/3 av riociguat) som metaboliseras ytterligare till den farmakologiskt inaktiva N-glukuroniden.
CYP1A1 katalyserar bildningen av riociguats huvudmetabolit i levern och lungorna, och är känd för att induceras av polycykliska aromatiska kolväten, som, exempelvis, finns i cigarettrök.

Eliminering

Allt riociguat (modersubstans och metaboliter) utsöndras via både renala (33–45 %) och biliära/fekala vägar (48–59 %). Cirka 4–19 % av den administrerade dosen utsöndrades som oförändrat riociguat via njurarna. Cirka 9–44 % av den administrerade dosen återfanns som oförändrat riociguat i feces. Baserat på *in vitro*-data är riociguat och dess huvudmetabolit substrat för transportproteinerna P-gp (P-glykoprotein) och BCRP (bröstcancerresistent protein). Med en systemisk clearance på cirka 3–6 l/tim kan riociguat klassificeras som ett läkemedel med låg clearance. Halveringstiden i eliminationsfasen är cirka 7 timmar hos friska försökspersoner och cirka 12 timmar hos patienter.

Linjäritet

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

Särskilda populationer

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

Pediatrisk population
Inga studier har utförts för att undersöka riociguats farmakokinetik hos pediatriska patienter.

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

Interetniska skillnader
Farmakokinetiska data visade inga relevanta interetniska skillnader.

Olika viktkategorier
Farmakokinetiska data visar inga relevanta viktrelaterade skillnader vad avser exponeringen för riociguat.

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

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

Nedsatt njurfunktion
Totalt sett var genomsnittliga dos- och viktnormaliserade exponeringsvärden för riociguat högre hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. Motsvarande värden för huvudmetaboliten var högre hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. Hos icke-rökande personer med lätt (kreatininclearance 80–50 ml/min), måttligt (kreatininclearance <50–30 ml/min) eller gravt (kreatininclearance <30 ml/min) nedsatt njurfunktion ökade plasmakoncentrationerna (AUC) för riociguat med 53 %, 139 % respektive 54 %. Data för patienter med kreatininclearance <30 ml/min är begränsade och det finns inga data för patienter på dialys.
På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas inte riociguat vara dialyserbart.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Hos växande, juvenila och pubertala råttor sågs effekter på benbildning. Hos juvenila råttor bestod förändringen i en förtjockning av trabekulärt ben och av hyperostos samt remodellering av metafysealt och diafysealt ben, medan en generell ökning av benmassan observerades hos pubertala råttor. Inga sådana effekter observerades hos vuxna råttor.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

mikrokristallin cellulosa
krospovidon
hypromellos
magnesiumstearat
laktosmonohydrat
natriumlaurilsulfat

Filmdragering:

hydroxipropylcellulosa
hypromellos
propylenglykol
titandioxid (E171)
gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av PP/aluminiumfolie.
Förpackningsstorlekar: 42, 84, 90 eller 294 filmdragerade tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/907/007
EU/1/13/907/008
EU/1/13/907/009
EU/1/13/907/018

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 mars 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Adempas 2 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 2 mg riociguat.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 36,3 mg laktos (som monohydrat), se avsnitt 4.4.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH)

Adempas är avsett för behandling av vuxna med WHO-funktionsklass II till III med
- inoperabel CTEPH,
- kvarstående eller återkommande CTEPH efter kirurgisk behandling,

för att förbättra fysisk arbetsförmåga (se avsnitt 5.1).

Pulmonell arteriell hypertension (PAH)

Adempas, som monoterapi eller i kombination med endotelinreceptorantagonister, är avsett för behandling av vuxna patienter med pulmonell arteriell hypertension (PAH) med WHO-funktionsklass II till III, för att förbättra fysisk arbetsförmåga.
Effekt har visats hos en PAH-population, som inkluderade etiologier av idiopatisk eller hereditär PAH eller PAH associerad med bindvävssjukdom (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Dosering

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

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

Underhållsdos
Den individuellt fastställda dosen ska bibehållas om inte tecken och symtom på hypotension uppträder. Den maximala totala dagliga dosen är 7,5 mg, dvs. 2,5 mg 3 gånger dagligen. Om en dos glöms bort, ska behandlingen fortsätta med nästa dos enligt plan.
Närhelst dosen inte tolereras ska dossänkning övervägas.

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

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

Särskilda populationer

Individuell dostitrering vid behandlingsstart medger dosjustering efter patientens behov.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för riociguat för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga kliniska data finns tillgängliga. Icke-kliniska data visar en ogynnsam effekt på växande skelett (se avsnitt 5.3). Till dess att man vet mer om konsekvenserna av dessa fynd ska användning av riociguat till barn och ungdomar som växer undvikas (se avsnitt 4.4).

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

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

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

Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50–30 ml/min) uppvisade större exponering för detta läkemedel (se avsnitt 5.2). Risken för hypotension är högre hos patienter med nedsatt njurfunktion och därför ska särskild försiktighet iakttas under individuell dostitrering.

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

För oral användning.

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

4.3 Kontraindikationer

- Samtidig administrering med PDE-5-hämmare (såsom sildenafil, tadalafil, vardenafil) (se avsnitt 4.5).
- Gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C).
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet (se avsnitt 4.6).
- Samtidig administrering med alla former av nitrater och kväveoxidgivare (såsom amylnitrit) inklusive partydroger, så kallade ”poppers” (se avsnitt 4.5).
- Patienter med systoliskt blodtryck <95 mmHg vid behandlingsstart.

4.4 Varningar och försiktighet

Inom pulmonell arteriell hypertension, har studier med riociguat huvudsakligen utförts på former relaterade till idiopatisk eller hereditär PAH och PAH associerad med bindvävssjukdom. Riociguat rekommenderas inte vid andra former av PAH som inte har studerats (se avsnitt 5.1).
Vid kronisk tromboemolisk pulmonell hypertension, är pulmonell endartärektomi förstahandsbehandling, då det är ett potentiellt kurativt alternativ. Enligt sedvanlig medicinsk praxis, ska möjlighet för operation bedömas av expert före behandling med riociguat.

Pulmonell venocklusiv sjukdom

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

Blödning i luftvägarna

Sannolikheten för blödning i luftvägarna är större hos patienter med pulmonell hypertension, särskilt hos patienter som får antikoagulantiabehandling. Noggrann kontroll av patienter som tar antikoagulantia enligt sedvanlig medicinsk praxis rekommenderas.
Risken för allvarlig och dödlig blödning i luftvägarna kan öka ytterligare under behandling med riociguat, särskilt hos patienter med riskfaktorer, såsom nyligen genomgångna episoder av allvarlig hemoptys, inklusive de som behandlats med bronkial arteriell embolisering. Riociguat ska undvikas hos patienter med allvarlig hemoptys i anamnesen eller som tidigare har genomgått bronkial arteriell embolisering. Vid blödning i luftvägarna ska förskrivaren regelbundet bedöma nytta/risk med fortsatt behandling.

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

Hypotension

Riociguat har kärlvidgande egenskaper som kan leda till blodtrycksfall. Innan riociguat förskrivs ska läkaren noga överväga huruvida patienter med vissa underliggande tillstånd kan påverkas negativt av kärlvidgande effekter (t.ex. patienter på blodtryckssänkande behandling eller med hypotension i vila, hypovolemi, allvarligt utflödeshinder från vänsterkammaren eller autonom dysfunktion).
Riociguat får inte användas till patienter med ett systoliskt blodtryck under 95 mmHg (se avsnitt 4.3). Patienter som är äldre än 65 år löper ökad risk för hypotension. Försiktighet ska därför iakttas vid administrering av riociguat till dessa patienter.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

Rökare

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

Samtidig användning med andra läkemedel

- Samtidig användning av riociguat och starka hämmare av flera vägar som medieras av cytokrom P450 (CYP) samt P-glykoprotein (P-gp)/bröstcancerresistent protein (BCRP), såsom azolantimykotika (t.ex. ketokonazol, itrakonazol) eller hiv-proteashämmare (t.ex. ritonavir) rekommenderas inte, på grund av uttalad ökning av exponeringen för riociguat (se avsnitt 4.5 och 5.2).
- Samtidig användning av riociguat med starka CYP1A1-hämmare, såsom tyrosinkinashämmaren erlotinib, och starka hämmare av P-glykoprotein (P-gp)/bröstcancerresistent protein (BCRP), såsom det immunhämmande läkemedlet ciklosporin A, kan öka exponeringen för riociguat (se avsnitt 4.5 och 5.2). Dessa läkemedel ska användas med försiktighet. Blodtrycket ska följas och sänkning av dosen riociguat övervägas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för riociguat för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga kliniska data finns tillgängliga. Icke-kliniska data visar en ogynnsam effekt på växande skelett (se avsnitt 5.3). Till dess att man vet mer om konsekvenserna av dessa fynd ska användning av riociguat till barn och ungdomar som växer undvikas.

Information om hjälpämnen

Varje 2 mg filmdragerad tablett innehåller 36,3 mg laktos.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

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

PDE-5-hämmare
Prekliniska studier i djurmodeller visade additiv systemisk blodtryckssänkande effekt när riociguat kombinerades med antingen sildenafil eller vardenafil. Vid ökade doser observerades mer än additiva effekter på systemiskt blodtryck i några fall.
I en exploratorisk interaktionsstudie med 7 PAH-patienter på stabil behandling med sildenafil (20 mg tre gånger dagligen) gav enkeldoser av riociguat (0,5 mg och 1 mg sekventiellt) additiva hemodynamiska effekter. Doser över 1 mg riociguat undersöktes inte i denna studie.
En 12-veckors kombinationsstudie utfördes på 18 patienter med PAH på stabil behandling med sildenafil (20 mg tre gånger dagligen) och riociguat (1,0 mg till 2,5 mg tre gånger dagligen) jämfört med enbart sildenafil. I den långvariga förlängningsdelen av denna studie (utan kontroller) resulterade samtidig användning av sildenafil och riociguat i en hög frekvens av behandlingsavbrott, främst på grund av hypotension. Det fanns ingen evidens för att kombinationen hade någon gynnsam klinisk effekt hos den studerade populationen.
Samtidig administrering av riociguat med PDE-5-hämmare (såsom sildenafil, tadalafil, vardenafil) är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Warfarin/fenprokumon
Samtidig behandling med riociguat och warfarin påverkade inte den antikoagulansinducerade protrombintiden. Samtidig användning av riociguat med andra kumarinderivat (t.ex. fenprokumon) förväntas inte heller påverka protrombintiden.
Inga farmakokinetiska interaktioner mellan riociguat och CYP2C9-substratet warfarin påvisades *in vivo*.

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

Andra substansers effekter på riociguat

Riociguat elimineras huvudsakligen via cytokrom P450-medierad (CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8, CYP2J2) oxidativ metabolism, direkt utsöndring av oförändrat riociguat via galla/feces och renal utsöndring av oförändrat riociguat via glomerulusfiltration.

In vitro har ketokonazol, klassificerad som en stark hämmare av CYP3A4 och P-glykoprotein (P-gp), visats hämma flera CYP- och P-gp/BCRP-(bröstcancerresistent protein)-medierade vägar för metabolism och utsöndring av riociguat (se avsnitt 5.2). Samtidig administrering av 400 mg ketokonazol en gång dagligen ledde till en 150-procentig (intervall upp till 370 %) ökning av genomsnittligt AUC för riociguat och en 46-procentig ökning av genomsnittligt C_{max}. Terminal halveringstid ökade från 7,3 till 9,2 timmar och total kroppsclearance sjönk från 6,1 till 2,4 l/tim.

Därför rekommenderas inte samtidig användning med starka hämmare av flera CYP- och P-gp/BCRP-medierade vägar, såsom azolantimykotika (t.ex. ketokonazol, itrakonazol) eller hiv-proteashämmare (t.ex. ritonavir) (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som är starka hämmare av P-gp/BCRP, såsom immunhämmaren ciklosporin A, ska användas med försiktighet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Hämmare av UDP-glykosyltransferaserna (UGT) 1A1 och 1A9 kan potentiellt öka exponeringen av riociguatmetaboliten M-1, som är farmakologiskt aktiv (farmakologisk aktivitetet: 1/10 till 1/3 av riociguat).

Av de rekombinanta CYP-isoformer som undersökts *in vitro* var CYP1A1 den som effektivast katalyserade bildningen av riociguats huvudmetabolit. Klassen tyrosinkinashämmare identifierades som potenta hämmare av CYP1A1, varav erlotinib och gefitinib var de som uppvisade störst hämmande potens *in vitro*. Läkemedelsinteraktioner genom hämning av CYP1A1 kan därför leda till ökad exponering för riociguat, särskilt hos rökare (se avsnitt 5.2). Starka CYP1A1-hämmare ska användas med försiktighet (se avsnitt 4.4).

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

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

Bosentan, som rapporteras vara en måttlig inducerare av CYP3A4, ledde till en sänkning av steady state-koncentrationerna av riociguat med 27 % hos patienter med PAH (se avsnitt 4.1 och 5.1).

Samtidig användning av riociguat med starka CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, fenobarbiton eller johannesört) kan också leda till sänkta plasmakoncentrationer av riociguat.

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

<u>Riociguats effekter på andra substanser</u>

Riociguat och dess huvudmetabolit är varken hämmare eller inducerare av viktiga CYP-isformer (inklusive CYP3A4) eller transportörer (t.ex. P-gp/BCRP) *in vitro* vid terapeutiska plasmakoncentrationer.
Riociguat och dess huvudmetabolit är starka hämmare av CYP1A1 *in vitro*. Kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner med samtidiga läkemedel som i hög grad elimineras via CYP1A1-medierad metabolism, såsom erlotinib eller granisetron, kan därför inte uteslutas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor måste använda effektiv preventivmetod under behandling med Adempas.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Säkerheten för Adempas har utvärderats i fas III-studier på 681 patienter med CTEPH eller PAH som fått minst en dos riociguat (se avsnitt 5.1).

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

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

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

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

Biverkningar i tabellform

De biverkningar som rapporterats med Adempas listas i tabellen nedan efter organsystemklass enligt MedDRA och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100).

Tabell 1: Biverkningar rapporterade med Adempas i fas III-studierna

Organsystemklass enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer		Gastroenterit	
Blodet och lymfsystemet		Anemi (inkl. respektive laboratorieparametrar)	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Huvudvärk		
Hjärtat		Palpitationer	
Blodkärl		Hypotension	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Hemoptys Epistaxis Nästäppa	Lungblödning*
Magtarmkanalen	Dyspepsi Diarré Illamående Kräkning	Gastrit Gatroesofageal refluxsjukdom Dysfagi Smärta i magtarmkanalen och buken Förstoppning Utspänd buk	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem		

* dödlig lungblödning rapporterades i långvariga förlängningsstudier utan kontroller

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

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

I händelse av överdosering ska understödjande standardåtgärder vidtas efter behov.
I händelse av uttalad hypotension kan aktivt cirkulationsstöd krävas.
Med tanke på den höga plasmaproteinbindningen förväntas inte riociguat vara dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antihypertensiva medel
ATC-kod: C02KX05

Verkningsmekanism

Riociguat stimulerar lösligt guanylatcyklas (sGC), ett enzym i hjärt-lungsystemet, och receptorn för kväveoxid (NO). När NO binds till sGC, katalyserar enzymet syntesen av signalmolekylen cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP). Intracellulärt cGMP spelar en viktig roll i regleringsprocesser som påverkar kärltonus, proliferation, fibros och inflammation.
Pulmonell hypertension är associerad med endoteldysfunktion, försämrad NO-syntes och otillräcklig stimulering av NO-sGC-cGMP-vägen.
Riociguat har en dubbel verkningsmekanism. Det sensitiviserar sGC för endogent NO genom att stabilisera NO-sGC-bindningen. Riociguat stimulerar också sGC direkt oberoende av NO. Riociguat återställer NO-sGC-cGMP-vägen och leder till ökad produktion av cGMP.

Farmakodynamisk effekt

Riociguat återställer NO-sGC-cGM-vägen vilket leder till en signifikant förbättring av hemodynamiken i pulmonella kärl och en ökning av fysisk arbetsförmåga.
Det finns ett direkt samband mellan plasmakoncentrationen av riociguat och hemodynamiska parametrar såsom systemiskt och pulmonellt kärlmotstånd, systoliskt blodtryck och hjärtminutvolym.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt hos patienter med CTEPH

En randomiserad, dubbelblind, multinationell, placebokontrollerad fas III-studie (CHEST-1) utfördes på 261 vuxna patienter med inoperabel kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH) (72 %) eller persisterande eller rekurrent CTEPH efter pulmonell endartärektomi (PEA; 28 %). Under de första 8 veckorna titrerades riociguat varannan vecka på basis av patientens systoliska blodtryck och tecken eller symtom på hypotension till optimal individuell dos (intervall 0,5 mg till 2,5 mg tre gånger dagligen), vilken sedan bibehölls under 8 veckor. Studiens primära effektmått var den placebojusterade förändringen från baslinjen av gångsträcka på 6 minuter (6MWD) vid det sista besöket (vecka 16).
Vid det sista besöket var ökningen av 6MWD hos patienter behandlade med riociguat 46 m (95 % konfidensintervall (KI): 25 m till 67 m; $p<0,0001$) jämfört med placebo. Resultaten var konsekventa i de huvudsubgrupper som utvärderades (ITT-analys, se tabell 2).

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

Hela patientpopulationen	**Riociguat (n=173)**	**Placebo (n=88)**
Baslinjen (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI, [p-värde]	46 25 till 67 [<0,0001]	
Funktionsklass III patientpopulation	**Riociguat (n=107)**	**Placebo (n=60)**
Baslinjen (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	56 29 till 83	
Funktionsklass II patientpopulation	**Riociguat (n=55)**	**Placebo (n=25)**
Baslinjen (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	25 -10 till 61	
Inoperabel patientpopulation	**Riociguat (n=121)**	**Placebo (n=68)**
Baslinjen (m) [SD]	335 [83]	351 [75]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	54 29 till 79	
Patientpopulation med CTEPH post-PEA	**Riociguat (n=52)**	**Placebo (n=20)**
Baslinjen (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	27 -10 till 63	

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

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

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

PVR = pulmonell vaskulär resistens
NT-proBNP = N-terminal pro-B-typ natriuretisk peptid

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

Långtidsbehandling

En öppen förlängningsstudie (CHEST-2) inkluderade 237 patienter som hade slutfört CHEST-1. I CHEST-2 fick alla patienter en individanpassad dos riociguat på upp till 2,5 mg tre gånger dagligen. Den genomsnittliga förändringen från baslinjen till vecka 12 (sista observationen till vecka 12) i CHEST-2 (28 studieveckor i CHEST-1 + CHEST-2) var 63 m i den grupp som tidigare fått 1,0–2,5 mg riociguat och 35 m i den grupp som tidigare fått placebo.

Sannolikheten för överlevnad vid 1 år var 97 %, vid 2 år 94 % och vid 3 år 88 %. Överlevnad hos patienter med WHO funktionsklass II vid baslinjen och vid 1, 2 och 3 år var 97 %, 94 % respektive 88 %, och för patienter med WHO funktionsklass III vid baslinjen, 97 %, 94 % respektive 87 %.

Effekt hos patienter med PAH

En randomiserad, dubbelblind, multinationell, placebokontrollerad fas III-studie (PATENT-1) utfördes på 443 vuxna patienter med PAH (riociguat individuellt dostitrerat upp till 2,5 mg tre gånger dagligen: n=254, placebo: n=126, riociguat dostitrerat upp till maximalt 1,5 mg (exploratorisk dosgrupp utan statistiska tester; n=63)). Patienterna hade antingen inte behandlats tidigare (50 %) eller hade behandlats tidigare med en endotelinreceptorantagonist (ERA; 43 %) eller en prostacyklinanalog (inhalerad (iloprost), oral (beraprost) eller subkutan (treprostinil); 7 %) och hade diagnostiserats med idiopatisk eller hereditär PAH (63,4 %), PAH associerad med bindvävssjukdom (25,1 %) och medfödd hjärtsjukdom (7,9 %). Under de första 8 veckorna titrerades riociguat varannan vecka på basis av

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

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

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

Hela patientpopulationen	**Riociguat IDT (n=254)**	**Placebo (n=126)**	**Riociguat CT (n=63)**
Baslinjen (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI, [p-värde]	36 20 m till 52 m [<0,0001]		
Patienter i funktionsklass III	**Riociguat IDT (n=140)**	**Placebo (n=58)**	**Riociguat CT (n=39)**
Baslinjen (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	58 35 till 81		
Patienter i funktionsklass II	**Riociguat IDT (n=108)**	**Placebo (n=60)**	**Riociguat CT (n=19)**
Baslinjen (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	10 -11 till 31		
Tidigare obehandlad patientpopulation	**Riociguat IDT (n=123)**	**Placebo (n=66)**	**Riociguat CT (n=32)**
Baslinjen (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	38 14 till 62		
Tidigare behandlad patientpopulation	**Riociguat IDT (n=131)**	**Placebo (n=60)**	**Riociguat CT (n=31)**
Baslinjen (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	36 15 till 56		

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

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

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

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

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

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

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

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

Långtidsbehandling

En öppen förlängningsstudie (PATENT-2) inkluderade 363 patienter som hade slutfört PATENT-1 vid stoppdatum. I PATENT-2 fick alla patienter en individanpassad dos riociguat på upp till 2,5 mg tre gånger dagligen. Den genomsnittliga förändringen från baslinjen till vecka 12 (sista observationen till vecka 12) i PATENT-2 (24 studieveckor i PATENT-1 + PATENT-2) var 53 m i den grupp som tidigare fått 1,0–2,5 mg riociguat, 42 m i den grupp som tidigare fått placebo och 54 m i den grupp som tidigare fått 1,0–1,5 mg riociguat.

Sannolikheten för överlevnad vid 1 år var 97 %, vid 2 år 93 % och vid 3 år 91 %. Överlevnad hos patienter med WHO funktionsklass II vid baslinjen och vid 1, 2 och 3 år var 98 %, 96 % respektive 96 %, och för patienter med WHO funktionsklass III vid baslinjen, 96 %, 91 % respektive 87 %.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Adempas för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för behandlingen av pulmonell hypertension. Information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Biotillgängligheten (AUC och C_{max}) för Adempas administrerat oralt som en krossad tablett uppslammad i äppelmos eller i vatten är jämförbar med den för en hel tablett (se avsnitt 4.2).

Distribution

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

Metabolism

N-demetylering, katalyserad av CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8 och CYP2J2, är den huvudsakliga metabola vägen för riociguat och leder till dess cirkulerande aktiva huvudmetabolit M-1 (farmakologisk aktivitet: 1/10 till 1/3 av riociguat) som metaboliseras ytterligare till den farmakologiskt inaktiva N-glukuroniden.
CYP1A1 katalyserar bildningen av riociguats huvudmetabolit i levern och lungorna, och är känd för att induceras av polycykliska aromatiska kolväten, som, exempelvis, finns i cigarettrök.

Eliminering

Allt riociguat (modersubstans och metaboliter) utsöndras via både renala (33–45 %) och biliära/fekala vägar (48–59 %). Cirka 4–19 % av den administrerade dosen utsöndrades som oförändrat riociguat via njurarna. Cirka 9–44 % av den administrerade dosen återfanns som oförändrat riociguat i feces. Baserat på *in vitro*-data är riociguat och dess huvudmetabolit substrat för transportproteinerna P-gp (P-glykoprotein) och BCRP (bröstcancerresistent protein). Med en systemisk clearance på cirka 3–6 l/tim kan riociguat klassificeras som ett läkemedel med låg clearance. Halveringstiden i eliminationsfasen är cirka 7 timmar hos friska försökspersoner och cirka 12 timmar hos patienter.

Linjäritet

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

Särskilda populationer

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

Pediatrisk population
Inga studier har utförts för att undersöka riociguats farmakokinetik hos pediatriska patienter.

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

Interetniska skillnader
Farmakokinetiska data visade inga relevanta interetniska skillnader.

Olika viktkategorier
Farmakokinetiska data visar inga relevanta viktrelaterade skillnader vad avser exponeringen för riociguat.

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

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

Nedsatt njurfunktion
Totalt sett var genomsnittliga dos- och viktnormaliserade exponeringsvärden för riociguat högre hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. Motsvarande värden för huvudmetaboliten var högre hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. Hos icke-rökande personer med lätt (kreatininclearance 80–50 ml/min), måttligt (kreatininclearance <50–30 ml/min) eller gravt (kreatininclearance <30 ml/min) nedsatt njurfunktion ökade plasmakoncentrationerna (AUC) för riociguat med 53 %, 139 % respektive 54 %. Data för patienter med kreatininclearance <30 ml/min är begränsade och det finns inga data för patienter på dialys.
På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas inte riociguat vara dialyserbart.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Hos växande, juvenila och pubertala råttor sågs effekter på benbildning. Hos juvenila råttor bestod förändringen i en förtjockning av trabekulärt ben och av hyperostos samt remodellering av metafysealt och diafysealt ben, medan en generell ökning av benmassan observerades hos pubertala råttor. Inga sådana effekter observerades hos vuxna råttor.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

mikrokristallin cellulosa
krospovidon
hypromellos
magnesiumstearat
laktosmonohydrat
natriumlaurilsulfat

Filmdragering:

hydroxipropylcellulosa
hypromellos
propylenglykol
titandioxid (E171)
röd järnoxid (E172)
gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av PP/aluminiumfolie.
Förpackningsstorlekar: 42, 84, 90 eller 294 filmdragerade tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/907/010
EU/1/13/907/011
EU/1/13/907/012
EU/1/13/907/019

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 mars 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Adempas 2,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg riociguat.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 35,8 mg laktos (som monohydrat), se avsnitt 4.4.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH)

Adempas är avsett för behandling av vuxna med WHO-funktionsklass II till III med
- inoperabel CTEPH,
- kvarstående eller återkommande CTEPH efter kirurgisk behandling,

för att förbättra fysisk arbetsförmåga (se avsnitt 5.1).

Pulmonell arteriell hypertension (PAH)

Adempas, som monoterapi eller i kombination med endotelinreceptorantagonister, är avsett för behandling av vuxna patienter med pulmonell arteriell hypertension (PAH) med WHO-funktionsklass II till III, för att förbättra fysisk arbetsförmåga.
Effekt har visats hos en PAH-population, som inkluderade etiologier av idiopatisk eller hereditär PAH eller PAH associerad med bindvävssjukdom (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Dosering

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

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

Underhållsdos
Den individuellt fastställda dosen ska bibehållas om inte tecken och symtom på hypotension uppträder. Den maximala totala dagliga dosen är 7,5 mg, dvs. 2,5 mg 3 gånger dagligen. Om en dos glöms bort, ska behandlingen fortsätta med nästa dos enligt plan.
Närhelst dosen inte tolereras ska dossänkning övervägas.

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

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

Särskilda populationer

Individuell dostitrering vid behandlingsstart medger dosjustering efter patientens behov.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för riociguat för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga kliniska data finns tillgängliga. Icke-kliniska data visar en ogynnsam effekt på växande skelett (se avsnitt 5.3). Till dess att man vet mer om konsekvenserna av dessa fynd ska användning av riociguat till barn och ungdomar som växer undvikas (se avsnitt 4.4).

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

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

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

Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50–30 ml/min) uppvisade större exponering för detta läkemedel (se avsnitt 5.2). Risken för hypotension är högre hos patienter med nedsatt njurfunktion och därför ska särskild försiktighet iakttas under individuell dostitrering.

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

För oral användning.

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

4.3 Kontraindikationer

- Samtidig administrering med PDE-5-hämmare (såsom sildenafil, tadalafil, vardenafil) (se avsnitt 4.5).
- Gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C).
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet (se avsnitt 4.6).
- Samtidig administrering med alla former av nitrater och kväveoxidgivare (såsom amylnitrit) inklusive partydroger, så kallade ”poppers” (se avsnitt 4.5).
- Patienter med systoliskt blodtryck <95 mmHg vid behandlingsstart.

4.4 Varningar och försiktighet

Inom pulmonell arteriell hypertension, har studier med riociguat huvudsakligen utförts på former relaterade till idiopatisk eller hereditär PAH och PAH associerad med bindvävssjukdom. Riociguat rekommenderas inte vid andra former av PAH som inte har studerats (se avsnitt 5.1).
Vid kronisk tromboemolisk pulmonell hypertension, är pulmonell endartärektomi förstahandsbehandling, då det är ett potentiellt kurativt alternativ. Enligt sedvanlig medicinsk praxis, ska möjlighet för operation bedömas av expert före behandling med riociguat.

Pulmonell venocklusiv sjukdom

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

Blödning i luftvägarna

Sannolikheten för blödning i luftvägarna är större hos patienter med pulmonell hypertension, särskilt hos patienter som får antikoagulantiabehandling. Noggrann kontroll av patienter som tar antikoagulantia enligt sedvanlig medicinsk praxis rekommenderas.
Risken för allvarlig och dödlig blödning i luftvägarna kan öka ytterligare under behandling med riociguat, särskilt hos patienter med riskfaktorer, såsom nyligen genomgångna episoder av allvarlig hemoptys, inklusive de som behandlats med bronkial arteriell embolisering. Riociguat ska undvikas hos patienter med allvarlig hemoptys i anamnesen eller som tidigare har genomgått bronkial arteriell embolisering. Vid blödning i luftvägarna ska förskrivaren regelbundet bedöma nytta/risk med fortsatt behandling.

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

Hypotension

Riociguat har kärlvidgande egenskaper som kan leda till blodtrycksfall. Innan riociguat förskrivs ska läkaren noga överväga huruvida patienter med vissa underliggande tillstånd kan påverkas negativt av kärlvidgande effekter (t.ex. patienter på blodtryckssänkande behandling eller med hypotension i vila, hypovolemi, allvarligt utflödeshinder från vänsterkammaren eller autonom dysfunktion).
Riociguat får inte användas till patienter med ett systoliskt blodtryck under 95 mmHg (se avsnitt 4.3). Patienter som är äldre än 65 år löper ökad risk för hypotension. Försiktighet ska därför iakttas vid administrering av riociguat till dessa patienter.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

Rökare

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

Samtidig användning med andra läkemedel

- Samtidig användning av riociguat och starka hämmare av flera vägar som medieras av cytokrom P450 (CYP) samt P-glykoprotein (P-gp)/bröstcancerresistent protein (BCRP), såsom azolantimykotika (t.ex. ketokonazol, itrakonazol) eller hiv-proteashämmare (t.ex. ritonavir) rekommenderas inte, på grund av uttalad ökning av exponeringen för riociguat (se avsnitt 4.5 och 5.2).
- Samtidig användning av riociguat med starka CYP1A1-hämmare, såsom tyrosinkinashämmaren erlotinib, och starka hämmare av P-glykoprotein (P-gp)/bröstcancerresistent protein (BCRP), såsom det immunhämmande läkemedlet ciklosporin A, kan öka exponeringen för riociguat (se avsnitt 4.5 och 5.2). Dessa läkemedel ska användas med försiktighet. Blodtrycket ska följas och sänkning av dosen riociguat övervägas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för riociguat för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga kliniska data finns tillgängliga. Icke-kliniska data visar en ogynnsam effekt på växande skelett (se avsnitt 5.3). Till dess att man vet mer om konsekvenserna av dessa fynd ska användning av riociguat till barn och ungdomar som växer undvikas.

Information om hjälpämnen

Varje 2,5 mg filmdragerad tablett innehåller 35,8 mg laktos.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

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

PDE-5-hämmare
Prekliniska studier i djurmodeller visade additiv systemisk blodtryckssänkande effekt när riociguat kombinerades med antingen sildenafil eller vardenafil. Vid ökade doser observerades mer än additiva effekter på systemiskt blodtryck i några fall.
I en exploratorisk interaktionsstudie med 7 PAH-patienter på stabil behandling med sildenafil (20 mg tre gånger dagligen) gav enkeldoser av riociguat (0,5 mg och 1 mg sekventiellt) additiva hemodynamiska effekter. Doser över 1 mg riociguat undersöktes inte i denna studie.
En 12-veckors kombinationsstudie utfördes på 18 patienter med PAH på stabil behandling med sildenafil (20 mg tre gånger dagligen) och riociguat (1,0 mg till 2,5 mg tre gånger dagligen) jämfört med enbart sildenafil. I den långvariga förlängningsdelen av denna studie (utan kontroller) resulterade samtidig användning av sildenafil och riociguat i en hög frekvens av behandlingsavbrott, främst på grund av hypotension. Det fanns ingen evidens för att kombinationen hade någon gynnsam klinisk effekt hos den studerade populationen.
Samtidig administrering av riociguat med PDE-5-hämmare (såsom sildenafil, tadalafil, vardenafil) är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Warfarin/fenprokumon
Samtidig behandling med riociguat och warfarin påverkade inte den antikoagulansinducerade protrombintiden. Samtidig användning av riociguat med andra kumarinderivat (t.ex. fenprokumon) förväntas inte heller påverka protrombintiden.
Inga farmakokinetiska interaktioner mellan riociguat och CYP2C9-substratet warfarin påvisades *in vivo*.

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

Andra substansers effekter på riociguat

Riociguat elimineras huvudsakligen via cytokrom P450-medierad (CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8, CYP2J2) oxidativ metabolism, direkt utsöndring av oförändrat riociguat via galla/feces och renal utsöndring av oförändrat riociguat via glomerulusfiltration.

In vitro har ketokonazol, klassificerad som en stark hämmare av CYP3A4 och P-glykoprotein (P-gp), visats hämma flera CYP- och P-gp/BCRP-(bröstcancerresistent protein)-medierade vägar för metabolism och utsöndring av riociguat (se avsnitt 5.2). Samtidig administrering av 400 mg ketokonazol en gång dagligen ledde till en 150-procentig (intervall upp till 370 %) ökning av genomsnittligt AUC för riociguat och en 46-procentig ökning av genomsnittligt C_{max}. Terminal halveringstid ökade från 7,3 till 9,2 timmar och total kroppsclearance sjönk från 6,1 till 2,4 l/tim.

Därför rekommenderas inte samtidig användning med starka hämmare av flera CYP- och P-gp/BCRP-medierade vägar, såsom azolantimykotika (t.ex. ketokonazol, itrakonazol) eller hiv-proteashämmare (t.ex. ritonavir) (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som är starka hämmare av P-gp/BCRP, såsom immunhämmaren ciklosporin A, ska användas med försiktighet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Hämmare av UDP-glykosyltransferaserna (UGT) 1A1 och 1A9 kan potentiellt öka exponeringen av riociguatmetaboliten M-1, som är farmakologiskt aktiv (farmakologisk aktivitetet: 1/10 till 1/3 av riociguat).
Av de rekombinanta CYP-isoformer som undersökts *in vitro* var CYP1A1 den som effektivast katalyserade bildningen av riociguats huvudmetabolit. Klassen tyrosinkinashämmare identifierades som potenta hämmare av CYP1A1, varav erlotinib och gefitinib var de som uppvisade störst hämmande potens *in vitro*. Läkemedelsinteraktioner genom hämning av CYP1A1 kan därför leda till ökad exponering för riociguat, särskilt hos rökare (se avsnitt 5.2). Starka CYP1A1-hämmare ska användas med försiktighet (se avsnitt 4.4).

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

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

Bosentan, som rapporteras vara en måttlig inducerare av CYP3A4, ledde till en sänkning av steady state-koncentrationerna av riociguat med 27 % hos patienter med PAH (se avsnitt 4.1 och 5.1).

Samtidig användning av riociguat med starka CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, fenobarbiton eller johannesört) kan också leda till sänkta plasmakoncentrationer av riociguat.

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

<u>Riociguats effekter på andra substanser</u>

Riociguat och dess huvudmetabolit är varken hämmare eller inducerare av viktiga CYP-isformer (inklusive CYP3A4) eller transportörer (t.ex. P-gp/BCRP) *in vitro* vid terapeutiska plasmakoncentrationer.
Riociguat och dess huvudmetabolit är starka hämmare av CYP1A1 *in vitro*. Kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner med samtidiga läkemedel som i hög grad elimineras via CYP1A1-medierad metabolism, såsom erlotinib eller granisetron, kan därför inte uteslutas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor måste använda effektiv preventivmetod under behandling med Adempas.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Säkerheten för Adempas har utvärderats i fas III-studier på 681 patienter med CTEPH eller PAH som fått minst en dos riociguat (se avsnitt 5.1).

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

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

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

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

Biverkningar i tabellform

De biverkningar som rapporterats med Adempas listas i tabellen nedan efter organsystemklass enligt MedDRA och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100).

Tabell 1: Biverkningar rapporterade med Adempas i fas III-studierna

Organsystemklass enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer		Gastroenterit	
Blodet och lymfsystemet		Anemi (inkl. respektive laboratorieparametrar)	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Huvudvärk		
Hjärtat		Palpitationer	
Blodkärl		Hypotension	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Hemoptys Epistaxis Nästäppa	Lungblödning*
Magtarmkanalen	Dyspepsi Diarré Illamående Kräkning	Gastrit Gatroesofageal refluxsjukdom Dysfagi Smärta i magtarmkanalen och buken Förstoppning Utspänd buk	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem		

* dödlig lungblödning rapporterades i långvariga förlängningsstudier utan kontroller

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

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

I händelse av överdosering ska understödjande standardåtgärder vidtas efter behov.
I händelse av uttalad hypotension kan aktivt cirkulationsstöd krävas.
Med tanke på den höga plasmaproteinbindningen förväntas inte riociguat vara dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antihypertensiva medel
ATC-kod: C02KX05

Verkningsmekanism

Riociguat stimulerar lösligt guanylatcyklas (sGC), ett enzym i hjärt-lungsystemet, och receptorn för kväveoxid (NO). När NO binds till sGC, katalyserar enzymet syntesen av signalmolekylen cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP). Intracellulärt cGMP spelar en viktig roll i regleringsprocesser som påverkar kärltonus, proliferation, fibros och inflammation.
Pulmonell hypertension är associerad med endoteldysfunktion, försämrad NO-syntes och otillräcklig stimulering av NO-sGC-cGMP-vägen.
Riociguat har en dubbel verkningsmekanism. Det sensitiviserar sGC för endogent NO genom att stabilisera NO-sGC-bindningen. Riociguat stimulerar också sGC direkt oberoende av NO. Riociguat återställer NO-sGC-cGMP-vägen och leder till ökad produktion av cGMP.

Farmakodynamisk effekt

Riociguat återställer NO-sGC-cGM-vägen vilket leder till en signifikant förbättring av hemodynamiken i pulmonella kärl och en ökning av ansträngningsförmågan.
Det finns ett direkt samband mellan plasmakoncentrationen av riociguat och hemodynamiska parametrar såsom systemiskt och pulmonellt kärlmotstånd, systoliskt blodtryck och hjärtminutvolym.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt hos patienter med CTEPH

En randomiserad, dubbelblind, multinationell, placebokontrollerad fas III-studie (CHEST-1) utfördes på 261 vuxna patienter med inoperabel kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH) (72 %) eller persisterande eller rekurrent CTEPH efter pulmonell endartärektomi (PEA; 28 %). Under de första 8 veckorna titrerades riociguat varannan vecka på basis av patientens systoliska blodtryck och tecken eller symtom på hypotension till optimal individuell dos (intervall 0,5 mg till 2,5 mg tre gånger dagligen), vilken sedan bibehölls under 8 veckor. Studiens primära effektmått var den placebojusterade förändringen från baslinjen av gångsträcka på 6 minuter (6MWD) vid det sista besöket (vecka 16).
Vid det sista besöket var ökningen av 6MWD hos patienter behandlade med riociguat 46 m (95 % konfidensintervall (KI): 25 m till 67 m; p<0,0001) jämfört med placebo. Resultaten var konsekventa i de huvudsubgrupper som utvärderades (ITT-analys, se tabell 2).

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

Hela patientpopulationen	**Riociguat (n=173)**	**Placebo (n=88)**
Baslinjen (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI, [p-värde]	46 25 till 67 [<0,0001]	
Funktionsklass III patientpopulation	**Riociguat (n=107)**	**Placebo (n=60)**
Baslinjen (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	56 29 till 83	
Funktionsklass II patientpopulation	**Riociguat (n=55)**	**Placebo (n=25)**
Baslinjen (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	25 -10 till 61	
Inoperabel patientpopulation	**Riociguat (n=121)**	**Placebo (n=68)**
Baslinjen (m) [SD]	335 [83]	351 [75]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	54 29 till 79	
Patientpopulation med CTEPH post-PEA	**Riociguat (n=52)**	**Placebo (n=20)**
Baslinjen (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	27 -10 till 63	

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

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

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

PVR = pulmonell vaskulär resistens
NT-proBNP = N-terminal pro-B-typ natriuretisk peptid

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

Långtidsbehandling

En öppen förlängningsstudie (CHEST-2) inkluderade 237 patienter som hade slutfört CHEST-1. I CHEST-2 fick alla patienter en individanpassad dos riociguat på upp till 2,5 mg tre gånger dagligen. Den genomsnittliga förändringen från baslinjen till vecka 12 (sista observationen till vecka 12) i CHEST-2 (28 studieveckor i CHEST-1 + CHEST-2) var 63 m i den grupp som tidigare fått 1,0–2,5 mg riociguat och 35 m i den grupp som tidigare fått placebo.

Sannolikheten för överlevnad vid 1 år var 97 %, vid 2 år 94 % och vid 3 år 88 %. Överlevnad hos patienter med WHO funktionsklass II vid baslinjen och vid 1, 2 och 3 år var 97 %, 94 % respektive 88 %, och för patienter med WHO funktionsklass III vid baslinjen, 97 %, 94 % respektive 87 %.

Effekt hos patienter med PAH

En randomiserad, dubbelblind, multinationell, placebokontrollerad fas III-studie (PATENT-1) utfördes på 443 vuxna patienter med PAH (riociguat individuellt dostitrerat upp till 2,5 mg tre gånger dagligen: n=254, placebo: n=126, riociguat dostitrerat upp till maximalt 1,5 mg (exploratorisk dosgrupp utan statistiska tester; n=63)). Patienterna hade antingen inte behandlats tidigare (50 %) eller hade behandlats tidigare med en endotelinreceptorantagonist (ERA; 43 %) eller en prostacyklinanalog (inhalerad (iloprost), oral (beraprost) eller subkutan (treprostinil); 7 %) och hade diagnostiserats med idiopatisk eller hereditär PAH (63,4 %), PAH associerad med bindvävssjukdom (25,1 %) och medfödd hjärtsjukdom (7,9 %). Under de första 8 veckorna titrerades riociguat varannan vecka på basis av

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

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

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

Hela patientpopulationen	**Riociguat IDT (n=254)**	**Placebo (n=126)**	**Riociguat CT (n=63)**
Baslinjen (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI, [p-värde]	36 20 m till 52 m [<0,0001]		
Patienter i funktionsklass III	**Riociguat IDT (n=140)**	**Placebo (n=58)**	**Riociguat CT (n=39)**
Baslinjen (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	58 35 till 81		
Patienter i funktionsklass II	**Riociguat IDT (n=108)**	**Placebo (n=60)**	**Riociguat CT (n=19)**
Baslinjen (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	10 -11 till 31		
Tidigare obehandlad patientpopulation	**Riociguat IDT (n=123)**	**Placebo (n=66)**	**Riociguat CT (n=32)**
Baslinjen (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	38 14 till 62		
Tidigare behandlad patientpopulation	**Riociguat IDT (n=131)**	**Placebo (n=60)**	**Riociguat CT (n=31)**
Baslinjen (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI	36 15 till 56		

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

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

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

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

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

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

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

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

Långtidsbehandling

En öppen förlängningsstudie (PATENT-2) inkluderade 363 patienter som hade slutfört PATENT-1 vid stoppdatum. I PATENT-2 fick alla patienter en individanpassad dos riociguat på upp till 2,5 mg tre gånger dagligen. Den genomsnittliga förändringen från baslinjen till vecka 12 (sista observationen till vecka 12) i PATENT-2 (24 studieveckor i PATENT-1 + PATENT-2) var 53 m i den grupp som tidigare fått 1,0–2,5 mg riociguat, 42 m i den grupp som tidigare fått placebo och 54 m i den grupp som tidigare fått 1,0–1,5 mg riociguat.

Sannolikheten för överlevnad vid 1 år var 97 %, vid 2 år 93 % och vid 3 år 91 %. Överlevnad hos patienter med WHO funktionsklass II vid baslinjen och vid 1, 2 och 3 år var 98 %, 96 % respektive 96 %, och för patienter med WHO funktionsklass III vid baslinjen, 96 %, 91 % respektive 87 %.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Adempas för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för behandlingen av pulmonell hypertension. Information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Biotillgängligheten (AUC och C_{max}) för Adempas administrerat oralt som en krossad tablett uppslammad i äppelmos eller i vatten är jämförbar med den för en hel tablett (se avsnitt 4.2).

Distribution

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

Metabolism

N-demetylering, katalyserad av CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8 och CYP2J2, är den huvudsakliga metabola vägen för riociguat och leder till dess cirkulerande aktiva huvudmetabolit M-1 (farmakologisk aktivitet: 1/10 till 1/3 av riociguat) som metaboliseras ytterligare till den farmakologiskt inaktiva N-glukuroniden.
CYP1A1 katalyserar bildningen av riociguats huvudmetabolit i levern och lungorna, och är känd för att induceras av polycykliska aromatiska kolväten, som, exempelvis, finns i cigarettrök.

Eliminering

Allt riociguat (modersubstans och metaboliter) utsöndras via både renala (33–45 %) och biliära/fekala vägar (48–59 %). Cirka 4–19 % av den administrerade dosen utsöndrades som oförändrat riociguat via njurarna. Cirka 9–44 % av den administrerade dosen återfanns som oförändrat riociguat i feces. Baserat på *in vitro*-data är riociguat och dess huvudmetabolit substrat för transportproteinerna P-gp (P-glykoprotein) och BCRP (bröstcancerresistent protein). Med en systemisk clearance på cirka 3–6 l/tim kan riociguat klassificeras som ett läkemedel med låg clearance. Halveringstiden i eliminationsfasen är cirka 7 timmar hos friska försökspersoner och cirka 12 timmar hos patienter.

Linjäritet

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

Särskilda populationer

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

Pediatrisk population
Inga studier har utförts för att undersöka riociguats farmakokinetik hos pediatriska patienter.

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

Interetniska skillnader
Farmakokinetiska data visade inga relevanta interetniska skillnader.

Olika viktkategorier
Farmakokinetiska data visar inga relevanta viktrelaterade skillnader vad avser exponeringen för riociguat.

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

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

Nedsatt njurfunktion
Totalt sett var genomsnittliga dos- och viktnormaliserade exponeringsvärden för riociguat högre hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. Motsvarande värden för huvudmetaboliten var högre hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. Hos icke-rökande personer med lätt (kreatininclearance 80–50 ml/min), måttligt (kreatininclearance <50–30 ml/min) eller gravt (kreatininclearance <30 ml/min) nedsatt njurfunktion ökade plasmakoncentrationerna (AUC) för riociguat med 53 %, 139 % respektive 54 %. Data för patienter med kreatininclearance <30 ml/min är begränsade och det finns inga data för patienter på dialys.
På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas inte riociguat vara dialyserbart.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Hos växande, juvenila och pubertala råttor sågs effekter på benbildning. Hos juvenila råttor bestod förändringen i en förtjockning av trabekulärt ben och av hyperostos samt remodellering av metafysealt och diafysealt ben, medan en generell ökning av benmassan observerades hos pubertala råttor. Inga sådana effekter observerades hos vuxna råttor.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

mikrokristallin cellulosa
krospovidon
hypromellos
magnesiumstearat
laktosmonohydrat
natriumlaurilsulfat

Filmdragering:

hydroxipropylcellulosa
hypromellos
propylenglykol
titandioxid (E171)
röd järnoxid (E172)
gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av PP/aluminiumfolie.
Förpackningsstorlekar: 42, 84, 90 eller 294 filmdragerade tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/907/013
EU/1/13/907/014
EU/1/13/907/015
EU/1/13/907/020

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 mars 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats
Bayer Pharma AG
51368 Leverkusen
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom sex månader efter godkännandet. Därefter ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

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

- **Riskhanteringsplan**

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

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

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

42 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter
294 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

Bayer (logotyp)

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

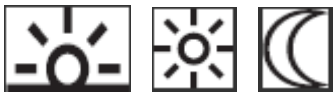
Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

MÅN
TIS
ONS
TOR
FRE
LÖR
SÖN



B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

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

riociguat

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Adempas är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Adempas
3. Hur du tar Adempas
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Adempas ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Adempas är och vad det används för

Adempas innehåller den aktiva substansen riociguat. Riociguat är en typ av läkemedel som kallas guanylatcyklas-(sGC)-stimulerare. Det verkar genom att vidga lungartärerna (de blodkärl som kopplar ihop hjärtat med lungorna), vilket gör det lättare för hjärtat att pumpa blod genom lungorna. Adempas kan användas för att behandla vuxna med vissa former av pulmonell hypertension, ett tillstånd där dessa blodkärl blir trånga, vilket gör det svårare för hjärtat att pumpa blod genom dem och som leder till högt blodtryck i kärlen. Eftersom hjärtat måste arbeta hårdare än normalt känner sig personer med pulmonell hypertension trötta, yra och andfådda. Genom att vidga de förträngda artärerna leder användning av Adempas till förbättring av din förmåga att vara fysiskt aktiv.

Adempas används vid två typer av pulmonell hypertension:

- **kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH)**.
  Vid CTEPH är blodkärlen i lungorna tilltäppta eller trånga till följd av blodproppar. Adempas kan användas till patienter med CTEPH som inte kan opereras och till patienter som efter en operation fortfarande har förhöjt blodtryck eller som får tillbaka det höga blodtrycket i lungorna.
- **vissa typer av pulmonell arteriell hypertension (PAH).**
  Vid PAH är kärlväggarna i lungorna förtjockade så kärlen blir trånga. Adempas förskrivs endast vid vissa former av PAH, nämligen idiopatisk PAH (orsaken till PAH är okänd), ärftlig PAH

och PAH som orsakats av bindvävssjukdom. Din läkare kommer att kontrollera detta. Adempas kan tas ensamt eller tillsammans med vissa andra läkemedel som används för att behandla PAH.

2. Vad du behöver veta innan du tar Adempas

Ta INTE Adempas:
- om du tar vissa läkemedel som kallas **PDE-5-hämmare** (t.ex. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Dessa läkemedel används för att behandla högt blodtryck i lungartärerna (PAH) eller erektil dysfunktion.
- om du har **allvarliga problem med levern** (gravt nedsatt leverfunktion, Child-Pugh C).
- om du är **allergisk** mot riociguat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är **gravid**.
- om du tar **nitrater** eller **kväveoxidgivare** (såsom amylnitril) i någon form, läkemedel som används för att behandla högt blodtryck, bröstsmärta eller hjärtsjukdom. Detta gäller även ”partydroger”, dvs. så kallade ”poppers”.
- om du har **låg blodtryck** (systoliskt blodtryck under 95 mmHg) före den första behandlingen med detta läkemedel.

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

Varningar och försiktighet
Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Adempas om:
- du nyligen har haft en allvarlig **blödning i lungan** eller om du har genomgått behandling för att sluta **hosta upp blod** (bronkial arteriell embolisering).
- du tar **blodförtunnande läkemedel** (antikoagulantia) eftersom detta kan orsaka blödning i lungorna. Läkaren kommer att följa upp dig regelbundet.
- du blir **andfådd** under behandling med detta läkemedel, detta kan bero på ansamling av vätska i lungorna. Prata med läkaren om detta händer.
- du har **problem med hjärtat eller cirkulationen**.
- du är **äldre än 65 år**.
- dina **njurar inte fungerar som de ska** (kreatininclearance <30 ml/min) eller om du **behandlas med dialys** eftersom användning av detta läkemedel inte rekommenderas.
- du har måttliga **leverproblem** (nedsatt leverfunktion, Child-Pugh B).
- du börjar eller slutar att **röka** under behandling med detta läkemedel, eftersom det kan påverka nivån av riociguat i ditt blod.

Du kommer att få Adempas endast för vissa typer av pulmonell arteriell hypertension (PAH), se avsnitt 1. Det finns ingen erfarenhet av användning av Adempas vid andra former av PAH. Därför rekommenderas inte användning av Adempas vid andra former av PAH. Din läkare kommer att kontrollera om Adempas är lämpligt för dig.

Barn och ungdomar
Användning av Adempas hos barn och ungdomar (under 18 års ålder) ska undvikas.

Andra läkemedel och Adempas
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, i synnerhet läkemedel som används för:
- högt blodtryck eller hjärtsjukdom (som nitrater och amylnitrit) i någon form, eftersom du inte ska ta dessa läkemedel tillsammans med Adempas.
- högt blodtryck i lungkärlen (lungartärerna), eftersom du inte ska ta vissa läkemedel (sildenafil och tadalafil) tillsammans med Adempas. Andra läkemedel för högt blodtryck i lungkärlen (PAH) såsom bosentan och iloprost kan tas tillsammans med Adempas, men du ska ändå vidtala din läkare.
- erektil dysfunktion (såsom sildenafil, tadalafil, vardenafil), eftersom du inte ska ta dessa läkemedel tillsammans med Adempas.

- svampinfektioner (såsom ketokonazol, itrakonazol).
- hiv-infektion (såsom ritonavir).
- epilepsi (t.ex. fenytoin, karbamazepin, fenobarbiton).
- depression (johannesört)
- förebyggande av bortstötning av transplanterade organ (ciklosporin).
- led- och muskelsmärta (nifluminsyra)
- cancer (såsom erlotinib, gefitinib).
- magsjukdom eller halsbränna (syrabindande läkemedel [antacida] såsom aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxid). Dessa syrabindande läkemedel ska tas minst två timmar före eller en timme efter att du tagit Adempas.
- illamående, kräkning (såsom granisetron).

Rökning
Om du röker rekommenderas du att sluta eftersom rökning kan minska effekten av dessa tabletter. Tala om för läkaren om du röker eller om du slutar röka under behandling.

Graviditet och amning

Graviditet
Ta inte Adempas under graviditet. Om det finns en möjlighet att du kan bli gravid, ska du använda en tillförlitlig preventivmetod medan du tar dessa tabletter. Du rekommenderas även att ta månatliga graviditetstest. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Amning
Om du ammar eller planerar att amma, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel eftersom det kan skada ditt barn. Din läkare avgör tillsammans med dig om du ska sluta amma eller avbryta behandlingen med Adempas.

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

Adempas innehåller laktos
Om du inte tål vissa sockerarter, bör du berätta det för din behandlande läkare innan du tar dessa tabletter.

3. Hur du tar Adempas

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

Behandling ska endast påbörjas och följas upp av läkare med erfarenhet av behandling av CTEPH eller PAH. Under de första behandlingsveckorna kommer läkaren att behöva mäta ditt blodtryck med regelbundna intervall. Adempas finns i olika styrkor och läkaren ser till att du får rätt dos genom att kontrollera blodtrycket regelbundet i början av behandlingen.

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

Dos
Rekommenderad startdos är en tablett på 1 mg som tas 3 gånger om dagen i 2 veckor.
Tabletterna ska tas 3 gånger om dagen med cirka 6 till 8 timmars mellanrum. De kan tas med eller utan föda. Om du har en tendens till lågt blodtryck (hypotension) ska du emellertid inte växla mellan att ta Adempas med mat och Adempas utan mat, eftersom det kan påverka hur du regaerar på Adempas.

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

Särskilda hänsynstaganden för patienter med njur- eller leverbesvär
Du ska tala om för läkaren om du har besvär med njurarna eller levern. Dosen kan behöva justeras. Om du har allvarliga leverproblem (Child-Pugh C), ska du inte ta Adempas.

65 år eller äldre
Om du är 65 år eller äldre kommer din läkare justera din dos av Adempas särskilt försiktigt, eftersom du kan ha en ökad risk för lågt blodtryck.

Särskilda hänsynstaganden för patienter som röker
Du ska berätta för din läkare om du börjar eller sluta att röka under behandling med detta läkemedel. Din dos kan komma att justeras.

Om du har tagit för stor mängd av Adempas
Om du har tagit fler tabletter än du skulle och får biverkningar (se avsnitt 4), ska du kontakta läkare. Om blodtrycket sjunker (vilket kan orsaka yrsel) kan du behöva omedelbar läkarvård.

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

Om du slutar att ta Adempas
Sluta inte att ta detta läkemedel utan att först prata med läkaren eftersom detta läkemedel hindrar fortsatt utveckling av sjukdomen. Om du måste avbryta behandlingen i 3 dagar eller mer, ska du tala om det för läkaren innan du börjar med behandlingen på nytt.

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

4. Eventuella biverkningar

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

De **allvarligaste** biverkningarna är:
- **blodiga upphostningar** (vanlig biverkning).
- **akut blödning i lungorna** som kan leda till blodiga upphostningar, fall med dödlig utgång har observerats (mindre vanlig biverkning).

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

Samlad lista med eventuella biverkningar:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer
- huvudvärk
- yrsel
- matsmältningsbesvär
- svullna armar och ben
- diarré
- illamående eller kräkningar

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer
- inflammation i matsmältningskanalen
- minskat antal röda blodkroppar (anemi) vilket visar sig som blek hud, kraftlöshet eller andfåddhet
- upplevelse av oregelbundna, hårda eller snabba hjärtslag
- yrsel eller svimningskänsla när du reser dig upp (orsakad av lågt blodtryck)
- blodiga upphostningar
- näsblod
- svårigheter att andras genom näsan
- smärta i magen, tarmen eller buken
- halsbränna
- sväljsvårigheter
- förstoppning
- gasbildning

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer
- akut lungblödning. Kontakta omedelbart läkare eftersom du kan behöva brådskande läkarvård.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Adempas ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den **aktiva substansen** är riociguat.
  Varje filmdragerad tablett innehåller 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg eller 2,5 mg riociguat.

- **Övriga innehållsämnen** är:
  Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, krospovidon, hypromellos, laktosmonohydrat, magnesiumstearat och natriumlaurilsulfat (se slutet av avsnitt 2 för mer information om laktos).
  Filmdragering:* hydroxipropylcellulosa, hypromellos, propylenglykol och titandioxid (E171)
  *1 mg, 1,5 mg, 2 mg och 2,5 mg tabletter innehåller även: gul järnoxid (E172)
  *2 mg och 2,5 mg tabletter innehåller även: röd järnoxid (E172)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Adempas är en filmdragerad tablett:

- *0,5 mg tablett:* vita, runda, bikonvexa tabletter på 6 mm, märkta med Bayers kors på ena sidan och 0,5 och ett ”R” på den andra sidan.

- *1 mg tablett:* ljusgula, runda, bikonvexa tabletter på 6 mm, märkta med Bayers kors på ena sidan och 1 och ett ”R” på den andra sidan.

- *1,5 mg tablett:* gulorange, runda, bikonvexa tabletter på 6 mm, märkta med Bayers kors på ena sidan och 1,5 och ett ”R” på den andra sidan.

- *2 mg tablett:* ljusorange, runda, bikonvexa tabletter på 6 mm, märkta med Bayers kors på ena sidan och 2 och ett ”R” på den andra sidan.

- *2,5 mg tablett:* rödorange, runda, bikonvexa tabletter på 6 mm, märkta med Bayers kors på ena sidan och 2,5 och ett ”R” på den andra sidan.

De finns i förpackningar med:

- 42 tabletter: två transparenta kalenderblister med 21 tabletter vardera.
- 84 tabletter: fyra transparenta kalenderblister med 21 tabletter vardera.
- 90 tabletter: fem transparenta blister med 18 tabletter vardera.
- 294 tabletter: fjorton transparenta kalenderblister med 21 tabletter vardera.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning
Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

Tillverkare
Bayer Pharma AG
51368 Leverkusen
Tyskland

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

België / Belgique / Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

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

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg / Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com
Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com
Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 589 4713 (+49 (0) 89 4561 1604)
email@msd.de
Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com
Ελλάδα
MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com
España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com
France
MSD FRANCE
34, avenue Léonard de Vinci
92400 COURBEVOIE
Information médicale : 01 80 46 40 40
Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com
Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com
Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com
Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673
+357 22866700
cyprus_info@merck.com
Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 888-5300
hungary_msd@merck.com
Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com
Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com
Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no
Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com
Polska
MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com
Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: + 351 214465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com
Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: + 421 (2) 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com
Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi
Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ.

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