



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Adempas® 0,5 mg Filmtabletten
Adempas® 1 mg Filmtabletten
Adempas® 1,5 mg Filmtabletten
Adempas® 2 mg Filmtabletten
Adempas® 2,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Adempas 0,5 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 0,5 mg Riociguat.
Adempas 1 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 1 mg Riociguat.
Adempas 1,5 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 1,5 mg Riociguat.
Adempas 2 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 2 mg Riociguat.
Adempas 2,5 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Riociguat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Adempas 0,5 mg Filmtabletten
Jede 0,5 mg Filmtablette enthält 37,8 mg Lactose (als Monohydrat).
Adempas 1 mg Filmtabletten
Jede 1 mg Filmtablette enthält 37,2 mg Lactose (als Monohydrat).
Adempas 1,5 mg Filmtabletten
Jede 1,5 mg Filmtablette enthält 36,8 mg Lactose (als Monohydrat).
Adempas 2 mg Filmtabletten
Jede 2 mg Filmtablette enthält 36,3 mg Lactose (als Monohydrat).
Adempas 2,5 mg Filmtabletten
Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 35,8 mg Lactose (als Monohydrat).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

- **0,5 mg Tablette:** Weiße, runde, bikonvexe Tabletten von 6 mm Größe, die auf der einen Seite mit dem Bayer-Kreuz und auf der anderen Seite mit 0,5 und einem „R“ gekennzeichnet sind.
- **1 mg Tablette:** Blassgelbe, runde, bikonvexe Tabletten von 6 mm Größe, die auf der einen Seite mit dem Bayer-Kreuz und auf der anderen Seite mit 1 und einem „R“ gekennzeichnet sind.
- **1,5 mg Tablette:** Gelborange, runde, bikonvexe Tabletten von 6 mm Größe, die auf der einen Seite mit dem Bayer-Kreuz und auf der anderen Seite mit 1,5 und einem „R“ gekennzeichnet sind.
- **2 mg Tablette:** Blassorange, runde, bikonvexe Tabletten von 6 mm Größe, die auf der einen Seite mit dem Bayer-Kreuz und auf der anderen Seite mit 2 und einem „R“ gekennzeichnet sind.
- **2,5 mg Tablette:** Rotorange, runde, bikonvexe Tabletten von 6 mm Größe, die auf der einen Seite mit dem Bayer-Kreuz und auf der anderen Seite mit 2,5 und einem „R“ gekennzeichnet sind.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

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

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

Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

Adempas, als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Wirksamkeit wurde in einer PAH-Population einschließlich Ätiologien einer idiopathischen oder hereditären PAH oder einer mit einer Bindegewebserkrankung assoziierten PAH nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Dosistitration

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

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

Erhaltungsdosis

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

Nahrungsmittel

Die Tabletten können im Allgemeinen zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Für Patienten mit Neigung zu Hypotonie werden als Vorsichtsmaßnahme Wechsel zwischen einer Adempas-Einnahme zu den Mahlzeiten und unabhängig von den Mahlzeiten nicht empfohlen,

da die Plasmaspitzenkonzentrationen von Riociguat nach Mahlzeiten-unabhängiger Einnahme erhöht sind im Vergleich zu einer Einnahme zu den Mahlzeiten (siehe Abschnitt 5.2).

Absetzen der Behandlung

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

Umstellungen zwischen Phosphodiesterase-5- (PDE5)-Hemmern und Riociguat
Sildenafil muss mindestens 24 Stunden vor der Anwendung von Riociguat abgesetzt werden. Tadalafil muss mindestens 48 Stunden vor der Anwendung von Riociguat abgesetzt werden. Riociguat muss mindestens 24 Stunden vor der Anwendung eines PDE5-Hemmers abgesetzt werden. Es wird empfohlen, nach jeder Umstellung auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie zu achten (siehe Abschnitte 4.3, 4.5 und 5.1).

Spezielle Patientengruppen

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

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (65 Jahre oder älter) besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko, demzufolge ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

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

Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 80 – 30 ml/min) wiesen eine höhere Arzneimittel-Exposition auf (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko, daher ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten.

Patienten, die stabile Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für Cytochrom P450 (CYP)-Proteine und das P-Glykoprotein (P-Gp)/Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP) erhalten

Bei Beginn der Behandlung mit Adempas bei Patienten, die eine Therapie mit stabilen Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP, wie Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Posaconazol, Itraconazol) oder HIV-Protease-Inhibi-

toren (z. B. Ritonavir) erhalten, sollte eine Anfangsdosis von 0,5 mg dreimal täglich in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypotonie zu verringern. Bei Beginn und während der Behandlung sollte der Patient auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie überwacht werden. Bei Patienten, die mit Adempas-Dosen von 1,0 mg oder mehr behandelt werden, sollte eine Dosisverringerung in Betracht gezogen werden, wenn der Patient Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie entwickelt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Kinder und Jugendliche

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

Raucher

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

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Zerstoßene Tabletten

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

4.3 Gegenanzeigen

- Gleichzeitige Anwendung von PDE5-Hemmern (wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).
- Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C).
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.6).
- Gleichzeitige Anwendung von Nitraten oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie z. B. Amylnitrit) in jeglicher Form einschließlich bestimmter Drogen, sog. „Poppers“ (siehe Abschnitt 4.5).
- Patienten mit einem systolischen Blutdruck < 95 mmHg bei Behandlungsbeginn.
- Patienten mit pulmonaler Hypertonie verbunden mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien (PH-IIP) (siehe Abschnitt 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Pulmonale veno-okklusive Erkrankung

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

Blutung der Atemwege

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

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

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

Hypotonie

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

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

Schwangerschaft/Verhütung

Adempas ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Frauen im gebärfähigen Alter müssen daher eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Monatliche Schwangerschaftstests werden empfohlen.

Raucher

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

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

- Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit Substanzen, die gleichzeitig mehrere

über Cytochrom P450 (CYP)- und P-Glykoprotein (P-Gp)/Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP)-vermittelte Abbauelemente stark hemmen, wie Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Posaconazol, Itraconazol) oder HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir), führt zu einem deutlichen Anstieg der Riociguat-Exposition (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

- Bei Patienten, die eine Therapie mit stabilen Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP erhalten, sollte vor der Verschreibung von Adempas für jeden Patienten eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Um das Risiko einer Hypotonie zu verringern, sollte eine Dosisverringerung in Betracht gezogen und der Patient auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).
- Bei Patienten, die stabile Dosen von Adempas erhalten, wird die Einleitung der Behandlung mit starken „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP nicht empfohlen, da aufgrund der begrenzten Daten keine Dosisempfehlung gegeben werden kann. Alternative Behandlungsmethoden sollten in Betracht gezogen werden.
- Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit starken CYP1A1-Inhibitoren, wie dem Tyrosinkinase-Hemmer Erlotinib, und starken P-Gp/BCRP-Inhibitoren, wie dem Immunsuppressivum Ciclosporin A, kann die Riociguat-Exposition möglicherweise erhöhen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2). Diese Arzneimittel sollten mit Vorsicht angewendet werden. Der Blutdruck sollte überwacht und eine Verringerung der Riociguat-Dosis in Erwägung gezogen werden.

Adempas enthält Laktose

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

Adempas enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Nitrate

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

PDE5-Hemmer

Präklinische Studien an Tiermodellen zeigten eine additive systemische blutdrucksenkende Wirkung, wenn Riociguat entwe-

der mit Sildenafil oder Vardenafil kombiniert wurde. Bei steigenden Dosen wurden in einigen Fällen über die additive Wirkung hinausgehende Effekte auf den systemischen Blutdruck beobachtet.

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit PDE5-Hemmern (wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

RESPITE war eine 24-wöchige, unkontrollierte Studie zur Untersuchung der Umstellung von PDE5-Hemmern auf Riociguat bei 61 erwachsenen PAH-Patienten, die stabil auf PDE5-Hemmer eingestellt waren. Alle Patienten gehörten der WHO-Funktionsklasse III an und 82 % erhielten eine Hintergrundtherapie mit einem Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA). Für die Umstellung von PDE5-Hemmern zu Riociguat betrug die mediane behandlungsfreie Zeit für Sildenafil 1 Tag und für Tadalafil 3 Tage. Insgesamt war das in der Studie beobachtete Sicherheitsprofil mit dem der pivotalen Studien vergleichbar, während der Umstellung wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet. Bei 6 Patienten (10 %) wurde mindestens ein Ereignis mit Verschlechterung des klinischen Zustands beobachtet, einschließlich zweier Todesfälle, die nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen. Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert deuteten auf positive Effekte bei ausgewählten Patienten hin, z. B. Verbesserung der 6MWD (+31 m), der Konzentrationen des N-terminalen Prohormons des natriuretischen Peptids vom Typ B (NT-proBNP) (–347 pg/ml) sowie der WHO-Funktionsklassen I/II/III/IV, % (2/52/46/0) und des Herzindex (+0,3 l/min/m²).

Warfarin/Phenprocoumon

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

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

Acetylsalicylsäure

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

Wirkungen anderer Substanzen auf Riociguat

Die Elimination von Riociguat erfolgt hauptsächlich durch Cytochrom P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2)-vermittelte oxidative Verstoffwechslung, direkte biliäre/fäkale Ausscheidung von unverändertem Riociguat sowie renale Ausscheidung von unverändertem Riociguat durch glomeruläre Filtration.

Gleichzeitige Anwendung mit starken „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für Cytochrom P450 (CYP)-Proteine und das P-Glykoprotein (P-Gp)/Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP)

Hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART)

Abacavir, Rilpivirin, Efavirenz, Ritonavir, Cobicistat und Elvitegravir hemmten *in vitro* CYP1A1 und den Stoffwechsel von Riociguat in der aufgelisteten Reihenfolge, mit Abacavir als stärkstem Inhibitor. Cobicistat, Ritonavir, Atazanavir und Darunavir werden zusätzlich als CYP3A-Inhibitor eingestuft. Darüber hinaus zeigte Ritonavir eine Hemmung von P-Gp.

Die Auswirkungen von HAART (einschließlich verschiedener Kombinationen von Abacavir, Atazanavir, Cobicistat, Darunavir, Dolutegravir, Efavirenz, Elvitegravir, Emtricitabin, Lamivudin, Rilpivirin, Ritonavir und Tenofovir) auf die Riociguat-Exposition wurden in einer speziellen Studie an HIV-Patienten untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von HAART-Kombinationen führte zu einem Anstieg der mittleren AUC von Riociguat auf bis zu etwa 160 % und einem Anstieg der mittleren C_{max} um circa 20 %. Das bei HIV-Patienten beobachtete Sicherheitsprofil bei Einnahme einer Einzeldosis von 0,5 mg Riociguat zusammen mit verschiedenen Kombinationen von HIV-Medikamenten, die in der HAART verwendet werden, war im Allgemeinen mit anderen Patientengruppen vergleichbar.

Um das Risiko einer Hypotonie bei Beginn der Behandlung mit Adempas bei Patienten zu verringern, die stabile Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine (insbesondere CYP1A1 und CYP3A4) und P-Gp/BCRP, z. B. die in HAART verwendeten, sollte eine verringerte Anfangsdosis in Betracht gezogen werden. Es wird empfohlen, diese Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Antimykotika

Ketoconazol, das als starker Inhibitor von CYP3A4 und P-Gp eingestuft wird, hat sich *in vitro* als „Multi-Pathway-Inhibitor“ für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP mit Auswirkungen auf den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Riociguat erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von 400 mg Ketoconazol einmal täglich führte zu einem Anstieg der mittleren AUC von Riociguat um 150 % (bis zu einem Bereich von 370 %) und einem Anstieg der

mittleren C_{max} um 46 %. Die terminale Halbwertszeit erhöhte sich von 7,3 auf 9,2 Stunden und die Gesamtkörperclearance verringerte sich von 6,1 auf 2,4 l/h.

Um das Risiko einer Hypotonie bei Beginn der Behandlung mit Adempas bei Patienten zu verringern, die stabile Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine (insbesondere CYP1A1 und CYP3A4) und P-Gp/BCRP, z. B. Ketoconazol, Posaconazol oder Itraconazol, erhalten, sollte eine verringerte Anfangsdosis in Betracht gezogen werden. Es wird empfohlen, diese Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Inhibitoren für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP

Arzneimittel, die starke P-Gp/BCRP-Inhibitoren sind, wie z. B. das Immunsuppressivum Ciclosporin A, sollten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Inhibitoren der UDP-Glykosyltransferasen (UGT) 1A1 und 1A9 können möglicherweise die Exposition des Riociguat-Metaboliten M-1, der pharmakologisch aktiv ist (pharmakologische Aktivität: 1/10 bis 1/3 von Riociguat), erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Substanzen ist die Empfehlung zur Dosistitration zu beachten (siehe Abschnitt 4.2).

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

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die den gastralen pH-Wert erhöhen

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

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

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren

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

die Empfehlung zur Dosistitration zu beachten (siehe Abschnitt 4.2).

Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) kann möglicherweise auch zu einer verringerten Plasmakonzentration von Riociguat führen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren ist die Empfehlung zur Dosistitration zu beachten (siehe Abschnitt 4.2).

Rauchen

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

Wirkungen von Riociguat auf andere Substanzen

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

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

Patientinnen dürfen während der Behandlung mit Adempas nicht schwanger werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei gesunden Probandinnen hat die gleichzeitige Gabe von Riociguat (2,5 mg dreimal täglich) keine klinisch relevante Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von kombinierten oralen Kontrazeptiva mit Levonorgestrel und Ethinylestradiol gezeigt. Basierend auf dieser Studie und da Riociguat keine induzierende Wirkung auf die maßgeblichen Stoffwechselenzyme hat, ist eine pharmakokinetische Wechselwirkung mit anderen hormonellen Kontrazeptiva nicht zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/ Empfängnisverhütung

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Riociguat bei stillenden Frauen vor. Daten vom Tier weisen darauf hin, dass Riociguat in die Milch übergeht. Aufgrund des Potenzials schwerwiegender

Nebenwirkungen bei Säuglingen soll Adempas während der Stillzeit nicht angewendet werden. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit diesem Arzneimittel unterbrochen werden.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die mit Adempas berichteten Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle entsprechend MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit gelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und

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

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

* Lungenblutung mit Todesfolge wurde in unkontrollierten Folgestudien zur Langzeitbeobachtung berichtet

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Riociguat ist ein Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (sGC), die ein Enzym des kardiopulmonalen Systems und der Rezeptor für Stickstoffmonoxid (NO) ist. Wenn NO an sGC bindet, katalysiert das Enzym die Synthese des zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP)-Signalmoleküls. Intrazelluläres cGMP spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung von Prozessen, die Gefäßtonus, Proliferation, Fibrose und Entzündung beeinflussen.

Die pulmonale Hypertonie ist mit endothelialer Dysfunktion, eingeschränkter NO-Synthese und ungenügender Stimulation des NO-sGC-cGMP-Weges assoziiert. Riociguat verfügt über einen dualen Wirkmechanismus. Durch Stabilisierung der NO-sGC-Bindung erhöht es die Empfindlichkeit von sGC gegenüber endogenem NO. Riociguat stimuliert sGC aber auch direkt und unabhängig von NO.

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Wiederherstellung des NO-sGC-cGMP-Weges durch Riociguat führt zu einer signifikanten Verbesserung der pulmonalvasku-

lären Hämodynamik und einer Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Wirksamkeit bei Patienten mit CTEPH

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

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

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

Siehe Tabelle 2 auf Seite 6

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

Siehe Tabelle 3 auf Seite 6

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

Langzeitbehandlung

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

Die mittlere Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) zwischen Ausgangswert und Woche 12 (letzte Beobachtung bis Woche 12) in CHEST-2 (28-wöchige Studienteilnahme in CHEST-1 und CHEST-2) betrug in der ehemaligen 1,0–2,5 mg Riociguat-Gruppe 57 m und in der ehemaligen Placebo-Gruppe 43 m. Die Verbesserung der 6MWD blieb in CHEST-2 über 2 Jahre fortbestehen. Die mittlere Änderung gegenüber dem Ausgangswert für die Gesamtpopulation (N = 237) betrug 57 m nach 6 Monaten (n = 218), 51 m nach 9 Monaten (n = 219), 52 m nach 12 Monaten (n = 209) und 48 m nach 24 Monaten (n = 193).

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

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

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

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

Fortsetzung von Tabelle 3 auf Seite 7

Die Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 97 % nach 1 Jahr, 93 % nach 2 Jahren und 89 % nach 3 Jahren. Das Überleben bei Patienten mit WHO-Funktionsklasse II bei Studienbeginn betrug nach 1 Jahr, 2 Jahren bzw. 3 Jahren 97 %, 94 % bzw. 90 % und bei Patienten mit WHO-Funktionsklasse III bei Studienbeginn 97 %, 93 % bzw. 88 %.

Wirksamkeit bei Patienten mit PAH

Eine randomisierte, doppelblinde, multinationale, placebokontrollierte Phase III-Studie (PATENT-1) wurde mit 443 erwachsenen PAH-Patienten durchgeführt (individuelle Riociguat-Dosistitration bis zu 2,5 mg dreimal täglich: n = 254, Placebo: n = 126, Riociguat mit Dosisbegrenzung auf bis zu 1,5 mg dreimal täglich bei der Titration („capped titration“ (CT); exploratorischer Dosierungsarm, keine statistische Testung durchgeführt): n = 63). Patienten waren entweder zuvor Therapie-naiv (50 %) oder hatten einen ERA (43 %) oder ein Prostacyclin-Analogon (inhalativ (Iloprost), oral (Beraprost) oder subkutan (Treprostinil); 7 %) erhalten, und es lagen bei ihnen folgende Diagnosen vor: idiopathische oder hereditäre PAH (63,4 %), PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen (25,1 %) und angeborenen Herzfehlern (7,9 %). Während der ersten 8 Wochen wurde Riociguat alle 2 Wochen entsprechend des systolischen Blutdrucks des Patienten sowie Anzeichen und Symptomen einer Hypotonie auf die individuell optimale Dosis titriert (Bereich 0,5 mg bis 2,5 mg dreimal täglich), welche dann weitere 4 Wochen beibehalten wurde. Der primäre Endpunkt der Studie war die Placebo-korrigierte Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) bei der letzten Visite (Woche 12) gegenüber dem Ausgangswert.

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

Siehe Tabelle 4 auf Seite 7

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

Siehe Tabelle 5 auf Seite 8

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

Siehe Tabelle 6 auf Seite 8

Fortsetzung von Tabelle 3

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

PVR = Pulmonalvaskulärer Widerstand

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

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

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

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

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

Langzeitbehandlung

Eine offene Folgestudie (PATENT-2) umfasste 396 Patienten, die die PATENT-1-Studie

bis zu einem definierten Stichtag durchlaufen hatten. In PATENT-2 erhielten alle Patienten eine individuelle Riociguat-Dosis von bis zu 2,5 mg dreimal täglich. Die mittlere Änderung der 6MWD zwischen Ausgangswert und Woche 12 (letzte Beobachtung bis Woche 12) in PATENT-2 (24-wöchige Studienteilnahme in PATENT-1 und PATENT-2) betrug in der ehemaligen 1,0–2,5 mg Riociguat-Gruppe (IDT) 52 m, in der ehemaligen Placebogruppe 45 m und in der ehemaligen 1,0–1,5 mg Riociguat-Gruppe (CT) 52 m. Die Verbesserung der 6MWD blieb in PATENT-2 über 2 Jahre fortbestehen. Die mittlere Änderung gegenüber dem Ausgangswert für die Gesamtpopulation (N = 396) betrug 53 m nach 6 Monaten (n = 366), 52 m nach 9 Monaten (n = 354), 50 m nach 12 Monaten (n = 351) und 46 m nach 24 Monaten (n = 316).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 97% nach 1 Jahr, 93% nach 2 Jahren und 88% nach 3 Jahren. Das Überleben bei Patienten mit WHO-Funktionsklasse II bei Studienbeginn betrug nach 1 Jahr, 2 Jahren bzw. 3 Jahren 98%, 96% bzw. 93% und bei Patienten mit WHO-Funktionsklasse III bei Studienbeginn 96%, 91% bzw. 84%.

Patienten mit pulmonaler Hypertonie verbunden mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien (PH-IIP)

Eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-II-Studie (RISE-IIP) zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Riociguat bei Patienten mit symptomatischer pulmonaler Hypertonie verbunden mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien (PH-IIP) wurde vorzeitig abgebrochen aufgrund eines erhöhten Mortalitätsrisikos sowie eines erhöhten Risikos schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bei Patienten, die mit Riociguat behandelt wurden sowie aufgrund einer fehlenden Wirksamkeit. Während der Hauptphase der Studie starben mehr Patienten, die Riociguat nahmen (11% vs. 4%), bzw. hatten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (37% vs. 23%). Während der Langzeitphase starben mehr Patienten, die von der Placebogruppe auf Riociguat wechselten (21%), als Patienten, die in der Riociguat-Gruppe fortgeführt wurden (3%).

Riociguat darf daher bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie verbunden mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Adempas eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie gewährt.

Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Riociguat ist hoch (94%). Riociguat wird rasch resorbiert, wobei maximale Konzentrationen (C_{max}) 1–1,5 Stunden nach Tabletteneinnahme erreicht werden. Die gleichzeitige Ein-

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

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

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

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

nahme mit Nahrungsmitteln verringerte die AUC von Riociguat leicht, C_{max} wurde um 35 % reduziert.

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

Verteilung

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

Biotransformation

Die durch CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 und CYP2J2 katalysierte N-Demethylierung ist der wichtigste Metabolisierungsweg von Riociguat und führt zur Bildung des systemisch aktiven Hauptmetaboliten M-1 (pharmakologische Aktivität: 1/10 bis 1/3 von Riociguat),

der weiter zum pharmakologisch inaktiven N-Glucuronid metabolisiert wird.

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

Elimination

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

In-vitro-Daten belegen, dass Riociguat und sein Hauptmetabolit Substrate der Transporterproteine P-Gp (P-Glykoprotein) und BCRP (Breast Cancer Resistance-Protein)

sind. Mit einer systemischen Clearance von etwa 3–6 l/h kann Riociguat als ein Arzneimittel mit geringer Clearance-Rate eingestuft werden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei gesunden Probanden etwa 7 Stunden und bei Patienten etwa 12 Stunden.

Linearität

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

Spezielle Patientengruppen

Geschlecht

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

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

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

Interethnische Unterschiede

Daten zur Pharmakokinetik weisen auf keine relevanten interethnischen Unterschiede hin.

Unterschiedliche Gewichtsgruppen

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

Leberfunktionsstörung

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

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

Nierenfunktionsstörung

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



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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Bei wachsenden, juvenilen und adoleszenten Ratten wurden Auswirkungen auf die Knochenbildung beobachtet. Bei juvenilen Ratten bestanden die Veränderungen in einer Verdickung der Knochenbälkchen und einer Hyperostose und Umstrukturierung der metaphysären und diaphysären Knochenbereiche, während bei adoleszenten Ratten ein allgemeiner Anstieg der Knochenmasse beobachtet wurde. Bei erwachsenen Ratten wurden diese Effekte nicht beobachtet.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
mikrokristalline Cellulose
Crospovidon (Typ B)
Hypromellose 5 cP
Magnesiumstearat
Lactose-Monohydrat
Natriumdodecylsulfat

Filmüberzug*:
Hyprolose
Hypromellose 3 cP
Propylenglycol (E 1520)
Titandioxid (E 171)

*Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)
(nur in 1 mg, 1,5 mg, 2 mg und 2,5 mg Tabletten)

*Eisen(III)-oxid (E 172)
(nur in 2 mg und 2,5 mg Tabletten)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus PP/Aluminiumfolie.
Packungsgrößen: 42, 84, 90 oder 294 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Adempas 0,5 mg Filmtabletten

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

Adempas 1 mg Filmtabletten

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

Adempas 1,5 mg Filmtabletten

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

Adempas 2 mg Filmtabletten

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

Adempas 2,5 mg Filmtabletten

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. März 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
18. Januar 2019

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2019

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND



MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel.: 0800 673 673 673
(+49 (0) 89 4561 2612)
E-Mail: email@msd.de

FACH-9000266-0005

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt