

**Produktresumé (SPC):** *Denna text är avsedd för  
vårdpersonal.*

*Subventioneras vid behandling av inoperabel eller återkommande kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH).  
Subventioneras även vid behandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) till patienter där sildenafil eller tadalafil inte har haft tillräcklig effekt.*

## **1 LÄKEMEDLETS NAMN**

Adempas 0,5 mg filmdragerade tabletter

Adempas 1 mg filmdragerade tabletter

Adempas 1,5 mg filmdragerade tabletter

Adempas 2 mg filmdragerade tabletter

Adempas 2,5 mg filmdragerade tabletter

## **2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

**Adempas 0,5 mg filmdragerade tabletter**

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,5 mg riociguat.

**Adempas 1 mg filmdragerade tabletter**

Varje filmdragerad tablett innehåller 1 mg riociguat.

**Adempas 1,5 mg filmdragerade tabletter**

Varje filmdragerad tablett innehåller 1,5 mg riociguat.

### **Adempas 2 mg filmdragerade tabletter**

Varje filmdragerad tablett innehåller 2 mg riociguat.

### **Adempas 2,5 mg filmdragerade tabletter**

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg riociguat.

### **Hjälpämne med känd effekt**

#### *Adempas 0,5 mg filmdragerade tabletter*

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

#### *Adempas 1 mg filmdragerade tabletter*

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

#### *Adempas 1,5 mg filmdragerade tabletter*

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

#### *Adempas 2 mg filmdragerade tabletter*

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

#### *Adempas 2,5 mg filmdragerade tabletter*

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

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

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

**Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH)**

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

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

för att förbättra fysisk arbetsförmåga (se avsnitt 5.1).

## Pulmonell arteriell hypertension (PAH)

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 administreringsätt

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. Tablettorna 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  $\geq 95$  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 med 1 mg tre gånger dagligen i 2 veckor och därefter ska ovan beskrivna dositreringsregim följas.

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

Sildenafil ska avslutas minst 24 timmar innan administrering av riociguat.

Tadalafil ska avslutas minst 48 timmar innan administrering av riociguat.

Riociguat ska avslutas minst 24 timmar innan administrering av PDE-5-hämmare.

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

### ***Särskilda populationer***

Individuell dositering vid behandlingsstart medger dosjustering efter patientens behov.

#### ***Äldre***

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

#### ***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 mild till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <80–30 ml/min) uppvisade större exponering för detta läkemedel (se avsnitt 5.2). Risken för hypotension är

högre hos patienter med nedsatt njurfunktion och därför ska särskild försiktighet iakttas under individuell dositering.

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

När behandling med Adempas initieras hos patienter med stabil dos av starka hämmare av flera CYP och P-gp/BCRP-medierade vägar, såsom azolantimykotika (t.ex. ketokonazol, posakonazol, itraconazol) eller hiv-proteashämmare (t.ex. ritonavir) bör en startdos om 0,5 mg 3 gånger dagligen övervägas för att minska risken för hypotension. Patienten ska kontrolleras gällande tecken och symtom på hypotension när behandling initieras samt under behandlingen. Överväg att reducera dosen till patienter som står på Adempas i doser om 1,0 mg eller högre om patienten visar tecken eller symtom på hypotension (se avsnitt 4.4. och 4.5.).

*Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för riociguat hos 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 för barn och ungdomar som växer undvikas.

*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.

## **Administreringsätt**

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 4.2 och 4.5).
- Gravyt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C).
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.6).
- Samtidig administrering med alla former av nitrater och kväveoxidgivare (såsom amylnitrit) inklusive partydroger, så kallade "poppers" (se avsnitt 4.5).
- Patienter med systoliskt blodtryck <95 mmHg vid behandlingsstart.
- Patienter med pulmonell hypertension associerad med idiopatiska interstitiella pneumonier (PH-IIP) (se avsnitt 5.1).

## **4.4 Varningar och försiktighet**



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

Vid kronisk 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 sätts ut.

## **Blödning i luftvägarna**

Sannolikheten för blödning i luftvägarna är större hos patienter med pulmonell hypertension, särskilt hos patienter som får antikoagulantibehandling. 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 dositering.

## **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 dositering.

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

## **Graviditet/kontraception**

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

## **Rökare**

Plasmakoncentrationen av riociguat är reducerad hos rökare jämfört med hos icke-rökare. Dosjustering kan vara nödvändig för patienter som börjar eller 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 cytokrom P450 (CYP) samt P-glykoprotein (P-gp)/bröstcancerresistent protein (BCRP)-medierade vägar, såsom azolantimykotika (t.ex. ketokonazol, posakonazol, itrakonazol) eller hiv-proteashämmare (t.ex. ritonavir) leder till en uttalad ökning av exponeringen för riociguat (se avsnitt 4.5 och 5.2).
- Gör en individuell nytta-riskbedömning av varje patient innan förskrivning av Adempas till patienter som står på en stabil dos av starka hämmare av flera CYP och P-gp/BCRP-medierade vägar. Överväg att reducera dosen för att minska risken för hypotension och övervaka patienten gällande tecken och symtom på hypotension (se avsnitt 4.2 och 4.5).
- Hos patienter med en stabil dos av Adempas rekommenderas inte att behandling med starka hämmare av flera CYP och P-gp/BCRP-medierade vägar påbörjas då ingen dosrekommendation kan ges på grund av begränsade data. Alternativ behandling bör övervägas.
- Samtidig användning 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.

### **Adempas innehåller laktos**

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

### **Adempas innehåller natrium**

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

## **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 sublinguallt 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 4.2 och 4.3).

RESPITE var en 24-veckor lång studie utan kontroller, som undersökte byte av behandling från PDE-5 hämmare till riociguat hos 61 vuxna PAH patienter på en stabil behandling med PDE-5 hämmare. Samtliga patienter var WHO funktionsklass III och 82 % av patienterna fick en bakgrundsbehandling med en endotelinreceptorantagonist (ERA). För byte av behandling från PDE-5 hämmare till riociguat var medianen för behandlingsfri tid 1 dag för sildenafil och 3 dagar för tadalafil. Sammantaget var den observerade säkerhetsprofilen i studien jämförbar med den som

observerades i de pivotala studierna, inga allvarliga biverkningar rapporterades under övergångsperioden. Sex patienter (10 %) upplevde minst ett tillfälle av klinisk försämring inkluderat två dödsfall som inte var relaterade till studieläkemedlet. Förändringar från baslinjen tyder på en fördelaktig effekt hos utvalda patienter, till exempel förbättring av 6MWD (+ 31m), N-terminal pro-B-typ natriuretisk peptid (NT-proBNP) nivåer (-347 pg/ml), WHO funktionsklass I/II/III/IV (2/52/46/0 %) och hjärtindex (+0,3 l/min/m<sup>2</sup>).

### *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 trombocyttaggregationen hos människa.

## **Andra substansers effekter på riociguat**

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

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

### *Högaktiv antiretroviral terapi (HAART)*

*In vitro* hämmade abakavir, rilpivirin, efavirenz, ritonavir, kobicistat och elvitegravir CYP1A1 och metabolismen av riociguat enligt den listade ordningsföljden med abakavir som starkaste hämmare. Kobicistat, ritonavir, atazanavir och darunavir är dessutom klassade som CYP3A-hämmare. Vidare visade sig ritonavir hämma P-gp.

Inverkan av HAART (inklusive olika kombinationer av abakavir, atazanavir, kobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabin, lamivudin, rilpivirin, ritonavir och tenofovir) vid riociguat-exponering studerades hos HIV-patienter i en dedikerad studie. Samtidig administrering av HAART-kombinationer ledde till en ökning av genomsnittlig AUC för riociguat med upp till 160 % och en ökning av genomsnittligt  $C_{\max}$  med cirka 20 %. Säkerhetsprofilen som observerades hos HIV-patienter som tog en enkeldos på 0,5 mg riociguat tillsammans med olika kombinationer av HIV-läkemedel som används inom HAART var generellt jämförbar med den hos andra patientpopulationer.

För att minska risken för hypotension när behandling med Adempas påbörjas hos patienter med stabila doser av starka hämmare av flera CYP (speciellt CYP1A1 och CYP3A4)- och P-gp/BCRP-medierade vägar, t.ex. de som ingår i HAART, ska en



reducering av startdosen övervägas. Det rekommenderas att kontrollera dessa patienterna gällande tecken och symtom på hypotension (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### *Antimykotika*

*In vitro* har ketokonazol, klassad 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.

För att minska risken för hypotension när behandling med Adempas initieras hos patienter med stabila doser av starka hämmare av flera CYP (speciellt CYP1A1 och CYP3A4)- och P-gp/BCRP-medierade vägar, t.ex. ketokonazol, posakonazol och itrakonazol, ska en reducering av startdosen övervägas. Det rekommenderas att kontrollera dessa patienterna gällande tecken och symtom på hypotension (se avsnitt 4.2 och 4.4).

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

Läkemedel som är starka hämmare av P-gp/BCRP, såsom immunhämmaren ciklosporin A, ska användas med försiktighet (se avsnitt 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 aktivitet: 1/10 till 1/3 av riociguat). Vid samtidig administrering av dessa substanser, följ rekommendationen för dositering (se avsnitt 4.2).

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).

#### *Samtidig användning med läkemedel som ökar gastriskt pH*

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

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

#### *Samtidig användning med CYP3A4-inducerare*

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

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

### *Rökning*

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

### **Riociguats effekter på andra substanser**

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

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

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### **Fertila kvinnor/Preventivmetod**

Fertila kvinnor måste använda effektiv preventivmetod under behandling med Adempas.

### **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 graviditetstester rekommenderas.

### **Amning**

Det finns inga tillgängliga data om användning av riociguat hos ammande kvinnor. Data från djur tyder på att riociguat utsöndras i mjölk. Adempas ska inte användas under amning på grund av

risken för allvarliga biverkningar hos spädbarn som ammas. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med detta läkemedel.

## **Fertilitet**

Inga specifika studier har utförts med riociguat på människa för att utvärdera effekterna på fertilitet. I en reproduktionstoxikologisk studie på råttor 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  $\geq 10$  % 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 hemoptys 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 ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\,000$  till  $< 1/1\,000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**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, bröstorg och mediastinum		Hemoptys Epistaxis Nästäppa	Lungblödning*
Magtarmkanalen	Dyspepsi Diarré Illamående Kräkning	Gastrit Gastroesofageal refluxsjukdom Dysfagi Smärta i magtarmkanalen och buken Förstoppning Utspänd buk	
Allmänna symtom och/eller symtom vid	Perifert ödem		

Organsystemklass enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
administreringsstället			

\* 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 till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
 Box 26  
 751 03 Uppsala

## 4.9 Överdoser

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 understödande standardåtgärder vidtas efter behov.

I händelse av uttalad hypotension kan aktivt cirkulationsstöd krävas.

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



# 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

## 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antihypertensiva medel  
(antihypertensiva medel för pulmonell arteriell hypertension)

ATC-kod: C02KX05

### Verkningsmekanism

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

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

Riociguat har en dubbel verkningsmekanism. Det sensitiviserar sGC för endogent NO genom att stabilisera NO-sGC-bindningen.

Riociguat stimulerar också sGC direkt oberoende av NO.

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

### Farmakodynamisk effekt

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

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

## Klinisk effekt och säkerhet

### *Effekt hos 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

<b>Hela patientpopulationen</b>	<b>Riociguat (n=173)</b>	<b>Placebo (n=88)</b>
Baslinjen (m)	342	356
[SD]	[82]	[75]

Genomsnittlig förändring från baslinjen (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Placebojusterad skillnad (m) 95 % KI, [p-värde]	46 25 till 67 [ $<0,0001$ ]	
<b>Funktionsklass III patientpopulation</b>	<b>Riociguat (n=107)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>
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	
<b>Funktionsklass II patientpopulation</b>	<b>Riociguat (n=55)</b>	<b>Placebo (n=25)</b>
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	
	<b>Riociguat</b>	<b>Placebo</b>

<b>Inoperabel patientpopulation</b>	<b>(n=121)</b>	<b>(n=68)</b>
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	
<b>Patientpopulation med CTEPH post-PEA</b>	<b>Riociguat (n=52)</b>	<b>Placebo (n=20)</b>
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

<b>PVR</b>	<b>Riociguat (n=151)</b>	<b>Placebo (n=82)</b>
Baslinjen (dyn•s•cm <sup>-5</sup> ) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (dyn•s•cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Placebojusterad skillnad (dyn•s•cm <sup>-5</sup> ) 95 % KI, [p-värde]	-246,4 -303,3 till -189,5 [ $<0,0001$ ]	
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riociguat (n=150)</b>	<b>Placebo (n=73)</b>
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 [ $<0,0001$ ]	
<b>Förändring av WHO-funktionsklass</b>	<b>Riociguat (n=173)</b>	<b>Placebo (n=87)</b>
Förbättrad	57 (32,9 %)	13 (14,9 %)
Stabil	107 (61,8 %)	68 (78,2 %)

Försämrad	9 (5,2 %)	6 (6,9 %)
p-värde	0,0026	

PVR = pulmonell vaskulär resistens

Biverkningar som ledde till utsättning förekom med likartad frekvens i båda behandlingsgrupperna (riociguat individuell dositrering (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 av 6MWD från baslinjen till vecka 12 (sista observationen till vecka 12) i CHEST-2 (28 studieveckor i CHEST-1 + CHEST-2) var 57 m i den grupp som tidigare fått 1,0–2,5 mg riociguat och 43 m i den grupp som tidigare fått placebo. Förbättring av 6MWD kvarstod vid 2 år i CHEST-2. Genomsnittlig förändring från baslinjen för hela populationen (N=237) var 57 m vid 6 månader (n=218), 51 m vid 9 månader (n=219), 52 m vid 12 månader (n=209) och 48 m vid 24 månader (n=193).

Sannolikheten för överlevnad vid 1 år var 97 %, vid 2 år 93 % och vid 3 år 89 %. Överlevnad hos patienter med WHO funktionsklass II vid baslinjen och vid 1, 2 och 3 år var 97 %, 94 % respektive 90 %, och för patienter med WHO funktionsklass III vid baslinjen, 97 %, 93 % respektive 88 %.

## *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 ERA (43 %) eller en prostacyklinanalog (inhalerad (iloprost), oral (beraprost) eller subkutan (treprostnil); 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

<b>Hela patientpopulationen</b>	<b>Riociguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=126)</b>	<b>Riociguat CT (n=63)</b>
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 [ $<0,0001$ ]		
<b>Patienter i funktionsklass III</b>	<b>Riociguat IDT (n=140)</b>	<b>Placebo (n=58)</b>	<b>Riociguat CT (n=39)</b>
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		
<b>Patienter i funktionsklass II</b>	<b>Riociguat IDT (n=108)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riociguat CT (n=19)</b>
Baslinjen (m)	392	393	378



[SD]	[51]	[61]	[64]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m)	29	19	43
[SD]	[69]	[63]	[50]
Placebojusterad skillnad (m)	10		
95 % KI	-11 till 31		
<b>Tidigare obehandlad patientpopulation</b>	<b>Riociguat IDT (n=123)</b>	<b>Placebo (n=66)</b>	<b>Riociguat CT (n=32)</b>
Baslinjen (m)	370	360	347
[SD]	[66]	[80]	[72]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m)	32	-6	49
[SD]	[74]	[88]	[47]
Placebojusterad skillnad (m)	38		
95 % KI	14 till 62		
<b>Tidigare behandlad patientpopulation</b>	<b>Riociguat IDT (n=131)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riociguat CT (n=31)</b>
Baslinjen (m)	353	376	380
[SD]	[69]	[68]	[57]
Genomsnittlig förändring från baslinjen (m)	27	-5	12
[SD]	[58]	[83]	[100]

[SD]		
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 <sup>-5</sup> ) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Genomsnittlig förändring av PVR vid baslinjen (dyn•s•cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Placebojusterad skillnad (dyn•s•cm <sup>-5</sup> ) 95 % KI, [p-värde]	-225,7 -281,4 till -170,1[<0,0001]		
NT-proBNP	Riociguat IDT	Placebo	Riociguat CT

	(n=228)	(n=106)	(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) [ $<0,0001$ ]		
<b>Förändring av WHO-funktionsklass</b>	<b>Riociguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=125)</b>	<b>Riociguat CT (n=63)</b>
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)
	3 (1,2 %)	8 (6,3 %)	2 (3,2 %)

Händelser med klinisk försämring	Riociguat IDT (n=254)	Placebo (n=126)	Riociguat CT (n=63)
Patienter med någon klinisk försämring			
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 placebogrupper (riociguat IDT 1,0–2,5 mg, 3,1 %; riociguat CT 1,6 %; placebo 7,1 %).

## Långtidsbehandling

En öppen förlängningsstudie (PATENT-2) inkluderade 396 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 av 6MWD från baslinjen till vecka 12 (sista observationen till vecka 12) i PATENT-2 (24 studieveckor i PATENT-1 + PATENT-2) var 52 m i den grupp som tidigare fått 1,0–2,5 mg riociguat, 45 m i den grupp som tidigare fått placebo och 52 m i den grupp som tidigare fått 1,0–1,5 mg riociguat. Förbättring av 6MWD kvarstod vid 2 år i PATENT-2. Genomsnittlig förändring från baslinjen för hela populationen (N=396) var 53 m vid 6 månader (n=366), 52 m vid 9 månader (n=354), 50 m vid 12 månader (n=351) och 46 m vid 24 månader (n=316).

Sannolikheten för överlevnad vid 1 år var 97 %, vid 2 år 93 % och vid 3 år 88 %. Överlevnad hos patienter med WHO funktionsklass II vid baslinjen och vid 1, 2 och 3 år var 98 %, 96 % respektive 93 %, och för patienter med WHO funktionsklass III vid baslinjen, 96 %, 91 % respektive 84 %.

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

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas II-studie (RISE-IIP) för att utvärdera effekten och säkerheten för riociguat hos patienter med symtomatisk pulmonell hypertension associerad med idiopatiska interstitiella pneumonier (PH-IIP) avslutades tidigt på grund av en ökad risk för mortalitet och allvarliga biverkningar hos patienter som behandlades med riociguat samt bristande

effekt. I huvudfasen av studien observerades fler fall med dödlig utgång (11 % respektive 4 %) och allvarliga biverkningar (37 % respektive 23 %) hos patienter som behandlades med riociguat. I långtidsuppföljningen observerades fler fall med dödlig utgång (21 %) hos de patienter som bytte från placebogruppen till riociguat än den grupp som fortsatte behandlingen med riociguat (3 %).

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

## **Pediatrik population**

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Adempas för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandlingen av pulmonell hypertension.

Information om pediatrik 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, CYP3A5 och CYP2J2, är den huvudsakliga metabola vägen för riociguat och leder till dess cirkulerande aktiva huvudmetabolit M-1 (farmakologisk aktivitet: 1/10 till 1/3 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 cigarettök.

## Eliminering

Allt riociguat (moderssubstans 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.

### *Pediatrik population*

Inga studier har utförts för att undersöka riociguats farmakokinetik hos pediatrika 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

Gångse 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 (typ B)  
hypromellos 5 cP  
magnesiumstearat  
laktosmonohydrat  
natriumlaurilsulfat

### Filmdragering:

hydroxipropylcellulosa  
hypromellos 3 cP  
propylenglykol (E 1520)  
titandioxid (E 171)  
järnoxid gul (E 172) (endast i 1 mg, 1,5 mg, 2 mg och 2,5 mg  
tabletter)  
järnoxid röd (E 172) (endast i 2 mg och 2,5 mg tabletter)

## 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

## 6.3 Hållbarhet

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 destruktions**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

## **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Adempas 0,5 mg filmdragerade tabletter

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg filmdragerade tabletter

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg filmdragerade tabletter

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg filmdragerade tabletter

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg filmdragerade tabletter

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

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

Första godkännandet: 27 mars 2014

Förnyat godkännande: 18 januari 2019

## **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

02/2019

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