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).

Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)

Erwachsene
Adempas, als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche
Adempas, in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis unter 18 Jahren mit PAH der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III (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

Anfangsdosis
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg 3-mal täglich für 2 Wochen. Die Tabletten sollten 3-mal täglich im Abstand von etwa 6 bis 8 Stunden eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Dosistitration

Erwachsene Patienten
Die Dosis sollte in 2-Wochen-Intervallen um 0,5 mg 3-mal täglich bis zu maximal 2,5 mg 3-mal 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 3-mal 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 3-mal täglich verringert werden.

Kinder und Jugendliche mit PAH von 6 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg
Adempas steht als Tablette zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg zur Verfügung.
Die Dosistitration von Riociguat ist auf Grundlage des systolischen Blutdrucks des Patienten und der allgemeinen Verträglichkeit vorzunehmen und liegt im Ermessen des behandelnden Arztes. Wenn der Patient keine Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist und der systolische Blutdruck in der Altersgruppe der 6 bis < 12-Jährigen bei ≥ 90 mmHg bzw. in der Altersgruppe der 12 bis < 18-Jährigen bei ≥ 95 mmHg liegt, sollte die Dosis in 2-Wochen-Intervallen um 0,5 mg 3-mal täglich bis zu einer maximalen Tagesdosis von 2,5 mg 3-mal täglich erhöht werden.
Wenn der systolische Blutdruck unter diese vorgegebenen Werte fällt, sollte die Dosierung beibehalten werden, sofern der Patient keine Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist. Wenn der systolische Blutdruck zu irgendeiner Zeit während der Dosistitrationsphase unter die vorgegebenen Werte fällt und der Patient Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie zeigt, sollte die gegenwärtige Dosis um 0,5 mg 3-mal 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 3-mal täglich) bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 50 kg.
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.

Kinder und Jugendliche mit PAH mit einem Körpergewicht von unter 50 kg
Adempas steht als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zur Verfügung, um Kinder und Jugendliche mit PAH im Alter von mindestens 6 Jahren und einem Körpergewicht von unter 50 kg zu behandeln – siehe Fachinformation von Adempas Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für weitere Hinweise. Die Patienten können während der Therapie, aufgrund von Änderungen des Körpergewichts, zwischen Tabletten und der Suspension zum Einnehmen wechseln.

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

Umstellungen zwischen Phosphodiesterase-5-(PDE5)-Hemmern und Riociguat
Sildenafil muss bei Erwachsenen und Kindern mindestens 24 Stunden vor der Anwendung von Riociguat abgesetzt werden.
Tadalafil muss bei Erwachsenen mindestens 48 Stunden und bei Kindern mindestens 72 Stunden vor der Anwendung von Riociguat abgesetzt werden.
Riociguat muss bei Erwachsenen und Kindern 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 Riociguat 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.
Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Leberfunktionsstörung vor.

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 Riociguat 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.
Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Nierenfunktionsstörung vor.

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
Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit starken „Multi-Pathway-Inhibitoren" für CYP-Proteine und P-gp/BCRP wie Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol) oder HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir) erhöht die Exposition gegenüber Riociguat (siehe Abschnitt 4.5). Zu Beginn der Behandlung mit Riociguat sollte bei Patienten, die eine Therapie mit stabilen Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren" für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP erhalten, eine Anfangsdosis von 0,5 mg 3-mal 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 Riociguat-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 Abschnitt 4.5).
Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit starken Inhibitoren für CYP-Proteine/P-gp und BCRP erhalten haben.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Riociguat ist in den folgenden pädiatrischen Patientengruppen nicht nachgewiesen:

- Kinder im Alter von < 6 Jahren (siehe Abschnitt 4.1) aufgrund von Sicherheitsbedenken. Präklinische Daten zeigen Nebenwirkungen auf das Knochenwachstum (siehe Abschnitt 5.3).
- Kinder mit PAH im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem systolischen Blutdruck < 90 mmHg bei Behandlungsbeginn (siehe Abschnitt 4.3)
- Kinder und Jugendliche mit PAH im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem systolischen Blutdruck < 95 mmHg bei Behandlungsbeginn (siehe Abschnitt 4.3)
- Kinder und Jugendliche mit CTEPH im Alter von < 18 Jahren (siehe Abschnitt 4.1)

Es liegen keine klinischen Studiendaten vor. Daher wird die Anwendung von Riociguat bei diesen Patientengruppen nicht empfohlen.

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 3-mal 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.

Nahrungsmittel
Riociguat kann im Allgemeinen mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Bei Patienten, die zu Hypotonie neigen, wird als Vorsichtsmaßnahme ein Wechsel zwischen der Einnahme von Riociguat zu den Mahlzeiten und auf nüchternen Magen nicht empfohlen, da die Plasmaspitzenkonzentrationen von Riociguat im Nüchternzustand im Vergleich zu einer Einnahme zu den Mahlzeiten erhöht sind (siehe Abschnitt 5.2).

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 gemischt und dann oral gegeben 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).
- Gleichzeitige Anwendung mit anderen Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase.
- Behandlungsbeginn bei
  - Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem systolischen Blutdruck < 90 mmHg,
  - Patienten ≥ 12 bis < 18 Jahren mit einem systolischen Blutdruck < 95 mmHg.
- 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 pulmonaler arterieller Hypertonie wurden Studien mit Riociguat hauptsächlich bei folgenden Formen durchgeführt: idiopathische oder hereditäre PAH und PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen. Die Anwendung von Riociguat bei anderen Formen der PAH, die nicht in Studien untersucht wurden, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).
Bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie ist die pulmonale Endarteriektomie die Therapie der Wahl, da sie eine potenziell kurative Option ist. Entsprechend der üblichen medizinischen Praxis sollte eine Begutachtung der Operabilität durch Experten vor der Behandlung mit Riociguat durchgeführt werden.

Pulmonale veno-okklusive Erkrankung

Pulmonale Vasodilatatoren 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 Antikoagulanzien 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 Ausflusstraktes oder autonomer Dysfunktion). Riociguat darf nicht bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck unter 95 mmHg angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten älter als 65 Jahre besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko. Daher sollte die Anwendung von Riociguat bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen.

Nierenfunktionsstörung

Es liegen nur wenige Daten über erwachsene 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 erwachsenen 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 x obere Normgrenze (ONG)) oder erhöhtem direkten Bilirubin (> 2 x ONG) vor Behandlungsbeginn vor; Riociguat wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Schwangerschaft/Verhütung

Riociguat 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).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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 Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Daher ist das absolute Ausmaß an Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen nicht bekannt. Die bei Erwachsenen erfassten Daten zu Wechselwirkungen und die Warnhinweise in Abschnitt 4.4 sollten bei Kindern und Jugendlichen berücksichtigt werden.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Nitrate
In einer klinischen Studie potenzierte die höchste Riociguat-Dosis (2,5 mg Tabletten 3-mal täglich) die blutdrucksenkende Wirkung von Nitroglycerin (0,4 mg), das 4 und 8 Stunden nach der Riociguat-Einnahme sublingual gegeben wurde. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Riociguat 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 entweder mit Sildenafil oder Vardenafil kombiniert wurde. Bei steigenden Dosen wurden in einigen Fällen über die additive Wirkung hinausgehende Effekte auf den systemischen Blutdruck beobachtet.
In einer explorativen Studie zu Wechselwirkungen mit 7 PAH-Patienten, die bereits dauerhaft mit Sildenafil behandelt wurden (20 mg 3-mal 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 3-mal täglich) und Riociguat (1,0 mg bis 2,5 mg 3-mal 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 Nebenwirkungen 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 prozentualen Verteilung der WHO-Funktionsklassen I/II/III/IV (2 % / 52 % / 46 % / 0 %) und des Herzindex (+0,3 l/min/m^2).

Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase
Eine gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit anderen Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Warfarin/Phenprocoumon
Die gleichzeitige Behandlung mit Riociguat und Warfarin führte zu keiner Veränderung der durch das Antikoagulans beeinflussten Prothrombinzeit. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Riociguat mit anderen Cumarin-Derivaten (z. B. Phenprocoumon) wird ebenfalls von keiner Änderung der Prothrombinzeit ausgegangen.
In vivo wurde gezeigt, dass es zu keinen pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Riociguat und dem CYP2C9-Substrat Warfarin kommt.

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

Wirkungen anderer Substanzen auf Riociguat

Die Elimination von Riociguat erfolgt hauptsächlich durch Cytochrom P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2)-vermittelte oxidative Verstoffwechselung, 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)
Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit starken „Multi-Pathway-Inhibitoren" für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP, wie Azolantimykotika (z. B. Ketoconazol, Posaconazol, Itraconazol) oder HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir) führt zu einer deutlichen Erhöhung der Riociguat-Exposition: 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 30 %. 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. 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.
Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist für jeden Patienten einzeln abzuwägen, bevor Riociguat bei Patienten verschrieben wird, die stabile Dosen starker „Multi Pathway-Inhibitoren" für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP erhalten.
Um das Risiko einer Hypotonie bei Beginn der Behandlung mit Riociguat bei Patienten zu verringern, die stabile Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren" für CYP-Proteine (insbesondere CYP1A1 und CYP3A4) und P-Gp/BCRP erhalten, sollte eine verringerte Anfangsdosis in Betracht gezogen werden. Es wird empfohlen, diese Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2).
Bei Patienten, die stabile Dosen von Riociguat 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.

Gleichzeitige Anwendung mit Inhibitoren für CYP1A1, UGT1A1 und UGT1A9
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.
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).

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 Abschnitt 5.2).

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 Zigarettenrauchern 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 Riociguat nicht schwanger werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei gesunden weiblichen Freiwilligen hat die gleichzeitige Gabe von Riociguat (2,5 mg 3-mal 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 und Mädchen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Riociguat 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). Riociguat 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 Riociguat 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

Riociguat hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit, einschließlich der Fähigkeit Fahrrad zu fahren, 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 Fahrrad fahren, ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Riociguat bei Erwachsenen wurde im Rahmen von Phase III-Studien bei 650 CTEPH- und PAH-Patienten, die mindestens eine Dosis Riociguat erhielten, untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Unter längerer Beobachtung in nicht-kontrollierten Langzeit-Folgestudien war das Sicherheitsprofil dem in den Placebo-kontrollierten Phase III-Studien beobachteten ähnlich.

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

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei ≥ 10 % der mit Riociguat (bis zu 2,5 mg 3-mal 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 Riociguat behandelten Patienten mit CTEPH oder PAH beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Das Sicherheitsprofil von Riociguat 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 Riociguat berichteten Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle entsprechend MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit gelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: In den Phase III-Studien berichtete Nebenwirkungen von Riociguat bei erwachsenen Patienten (gepoolte Daten aus CHEST 1 und PATENT 1)

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 nicht-kontrollierten Folgestudien zur Langzeitbeobachtung berichtet

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Riociguat wurde bei 24 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahren 24 Wochen lang in einer offenen, nicht-kontrollierten Studie (PATENT-CHILD) untersucht. Die Studie umfasste eine individuelle Dosistitrationsphase beginnend mit 1 mg (auf das Körpergewicht angepasst) über 8 Wochen hinweg und eine Erhaltungsphase von bis zu 16 Wochen (siehe Abschnitt 4.2), gefolgt von einer optionalen Verlängerungsphase zur Langzeitbeobachtung. Die häufigsten Nebenwirkungen, einschließlich der in der Verlängerungsphase zur Langzeitbeobachtung aufgetretenen Nebenwirkungen, waren Hypotonie und Kopfschmerzen, die bei 4/24 bzw. 2/24 Patienten auftraten.

Insgesamt stimmen die Sicherheitsdaten mit dem bei Erwachsenen beobachteten Sicherheitsprofil überein.

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

Bei Erwachsenen wurde eine unbeabsichtigte Überdosierung mit täglichen Gesamtdosen von 9 bis 25 mg Riociguat über 2 bis 32 Tage 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 pulmonalarterieller 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 pulmonalvaskulären Hämodynamik und einer Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit.
Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration von Riociguat und hämodynamischen Parametern wie systemischem und pulmonalem Gefäßwiderstand, systolischem Blutdruck und Herzminutenvolumen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Wirksamkeit bei erwachsenen 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 3-mal 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).

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	

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.

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]	
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

Nebenwirkungen, 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 der CTEPH

Eine offene Folgestudie (CHEST-2) umfasste 237 erwachsene Patienten, die bereits die CHEST-1-Studie durchlaufen hatten. Am Ende der Studie betrug die mittlere (SD) Behandlungsdauer in der Gesamtgruppe 1285 (709) Tage und die mediane Dauer betrug 1174 Tage (im Bereich von 15 bis 3512 Tagen). Insgesamt wurden 221 Patienten (93,2 %) für eine Dauer von ungefähr 1 Jahr (mindestens 48 Wochen), 205 Patienten (86,5 %) für ungefähr 2 Jahre (mindestens 96 Wochen) und 142 Patienten (59,9 %) für ungefähr 3 Jahre (mindestens 144 Wochen) behandelt. Die Behandlungsexposition betrug insgesamt 834 Personenjahre.
Das Sicherheitsprofil in CHEST-2 war dem in den Pivotalstudien beobachteten ähnlich. Nach Behandlung mit Riociguat verbesserte sich die mittlere 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) in der Gesamtpopulation nach 12 Monaten um 53 m (n = 208), nach 24 Monaten um 48 m (n = 182) und nach 36 Monaten um 49 m (n = 117) im Vergleich zum Ausgangswert. Verbesserungen in der 6MWD hielten bis zum Ende der Studie an.

Tabelle 4 zeigt den Anteil der Patienten* mit Änderungen in der WHO-Funktionsklasse während der Riociguat-Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert.

Tabelle 4: CHEST-2: Änderungen in der WHO-Funktionsklasse

	Änderungen in der WHO-Funktionsklasse (n (%) der Patienten)		
Behandlungsdauer in CHEST-2	Verbessert	Unverändert	Verschlechtert
1 Jahr (n = 217)	100 (46 %)	109 (50 %)	6 (3 %)
2 Jahre (n = 193)	76 (39 %)	111 (58 %)	5 (3 %)
3 Jahre (n = 128)	48 (38 %)	65 (51 %)	14 (11 %)
* Patienten nahmen an der Studie teil bis das Arzneimittel zugelassen und in ihren Ländern im Handel verfügbar war.			

Die Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 97 % nach 1 Jahr, 93 % nach 2 Jahren und 89 % nach 3 Jahren Behandlung mit Riociguat.

Wirksamkeit bei erwachsenen 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 3-mal täglich: n = 254, Placebo: n = 126, Riociguat mit Dosisbegrenzung auf bis zu 1,5 mg 3-mal 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 3-mal 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 5). 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).

Tabelle 5: 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		

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 6).

Tabelle 6: 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		

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 7).

Tabelle 7: 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 %)

Auftreten einer Verschlechterung des klinischen Zustands	Riociguat IDT (n = 254)	Placebo (n = 126)	Riociguat CT (n = 63)
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 %)

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).

Nebenwirkungen, 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 der PAH

Eine offene Folgestudie (PATENT-2) umfasste 396 erwachsene Patienten, die die PATENT-1-Studie durchlaufen hatten.

In PATENT-2 betrug die mittlere (SD) Behandlungsdauer in der Gesamtgruppe (Exposition in PATENT-1 nicht enthalten) 1375 (772) Tage und die mediane Dauer betrug 1331 Tage (im Bereich von 1 bis 3565 Tagen). Insgesamt betrug die Behandlungsexposition ungefähr 1 Jahr (mindestens 48 Wochen) für 90 %, 2 Jahre (mindestens 96 Wochen) für 85 % und 3 Jahre (mindestens 144 Wochen) für 70 % der Patienten. Die Behandlungsexposition betrug insgesamt 1491 Personenjahre.

Das Sicherheitsprofil in PATENT-2 war dem in den Pivotalstudien beobachteten ähnlich. Nach Behandlung mit Riociguat verbesserte sich die mittlere 6MWD in der Gesamtpopulation nach 12 Monaten um 50 m (n = 347), nach 24 Monaten um 46 m (n = 311) und nach 36 Monaten um 46 m (n = 238) im Vergleich zum Ausgangswert. Verbesserungen in der 6MWD hielten bis zum Ende der Studie an.

Tabelle 8 zeigt den Anteil der Patienten* mit Änderungen in der WHO-Funktionsklasse während der Riociguat-Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert.

Tabelle 8: PATENT-2: Änderungen in der WHO-Funktionsklasse

	Änderungen in der WHO-Funktionsklasse (n (%) der Patienten)		
Behandlungsdauer in PATENT-2	Verbessert	Unverändert	Verschlechtert
1 Jahr (n = 358)	116 (32 %)	222 (62 %)	20 (6 %)
2 Jahre (n = 321)	106 (33 %)	189 (59 %)	26 (8 %)
3 Jahre (n = 257)	88 (34 %)	147 (57 %)	22 (9 %)
* Patienten nahmen an der Studie teil bis das Arzneimittel zugelassen und in ihren Ländern im Handel verfügbar war.			

Die Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 97 % nach 1 Jahr, 93 % nach 2 Jahren und 88 % nach 3 Jahren Behandlung mit Riociguat.

Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten mit PAH

PATENT-CHILD

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Riociguat 3-mal täglich über 24 Wochen wurde in einer offenen, nicht-kontrollierten Studie mit 24 pädiatrischen Patienten mit PAH im Alter von 6 bis unter 18 Jahren (Median: 9,5 Jahre) untersucht. Aufgenommen wurden nur Patienten, die stabile Dosen eines ERA (n = 15, 62,5 %) oder eines ERA + Prostacyclin-Analogons (PCA) (n = 9, 37,5 %) erhielten. Die Patienten setzten ihre PAH-Behandlung während der Studie fort. Der wichtigste exploratorische Wirksamkeitsendpunkt der Studie war die körperliche Leistungsfähigkeit (6MWD).

Die Ätiologien der PAH waren idiopathische PAH (n = 18, 75,0 %), persistierende kongenitale PAH trotz Shuntverschluss (n = 4, 16,7 %), hereditäre PAH(n = 1, 4,2 %) und pulmonale Hypertonie im Zusammenhang mit Entwicklungsstörungen (n = 1, 4,2 %). Zwei unterschiedliche Altersgruppen wurden eingeschlossen (≥ 6 bis < 12 Jahre [n = 6] und ≥ 12 bis < 18 Jahre [n = 18]).

Zu Studienbeginn wies die Mehrheit der Patienten WHO-Funktionsklasse II (n = 18, 75 %) auf, ein Patient (4,2 %) WHO-Funktionsklasse I und fünf Patienten (20,8 %) WHO-Funktionsklasse III. Die mittlere 6MWD betrug zu Studienbeginn 442,12 m.

Die 24-wöchige Behandlungsphase wurde von 21 Patienten beendet, während 3 Patienten aufgrund von Nebenwirkungen aus der Studie ausschieden.

Für Patienten, die zu Studienbeginn und nach Woche 24 beurteilt wurden, zeigte sich:

- eine mittlere Änderung der 6MWD nach Studienbeginn von +23,01 m (SD 68,8; n = 19).
- Die WHO-Funktionsklasse blieb im Vergleich zu Studienbeginn stabil (n = 21).
- Die mediane Änderung von NT-proBNP betrug −12,05 pg/ml (n = 14).

Zwei Patienten wurden aufgrund einer Rechtsherzinsuffizienz hospitalisiert.

Langzeitdaten wurden von den 21 Patienten erhoben, die die ersten 24 Behandlungswochen in PATENT-CHILD abgeschlossen haben. Alle Patienten setzten die Behandlung fort und erhielten Riociguat in Kombination mit ERA oder ERA + PCAs. Die mittlere Gesamtexpositionsdauer gegenüber der Behandlung mit Riociguat betrug 109,79 ± 80,38 Wochen (bis zu 311,9 Wochen), wobei 37,5 % (n = 9) der Patienten mindestens 104 Wochen und 8,3 % (n = 2) mindestens 208 Wochen behandelt wurden.

Während der Verlängerungsphase zur Langzeitbeobachtung (LTE) blieben Verbesserungen oder eine Stabilisierung der 6MWD bei den behandelten Patienten erhalten, wobei mittlere Veränderungen gegenüber dem Ausgangwert (vor Behandlungsbeginn [PATENT-CHILD]) von +5,86 m im 6. Monat, −3,43 m im 12. Monat, +28,98 m im 18. Monat und −11,80 m im 24. Monat beobachtet wurden.

Die Mehrheit der Patienten blieb hinsichtlich der WHO-Funktionsklasse II zwischen Studienbeginn und Monat 24 stabil. Eine klinische Verschlechterung wurde bei insgesamt 8 (33,3 %) Patienten beobachtet, die Hauptphase eingeschlossen. Eine Hospitalisierung aufgrund einer Rechtsherzinsuffizienz wurde bei 5 (20,8 %) Patienten berichtet. Im Beobachtungszeitraum traten keine Todesfälle auf.

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

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie (RISE-IIP) zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Riociguat bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer pulmonaler Hypertonie verbunden mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien (PH-IIP) wurde vorzeitig abgebrochen aufgrund eines erhöhten Mortalitätsrisikos sowie eines erhöhten Risikos schwerwiegender Nebenwirkungen 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 Nebenwirkungen (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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Erwachsene
Die absolute Bioverfügbarkeit von Riociguat ist hoch (94 %). Riociguat wird rasch resorbiert, wobei maximale Konzentrationen (C_{max}) 1 – 1,5 Stunden nach Tabletteneinnahme erreicht werden. Die gleichzeitige Einnahme mit Nahrungsmitteln verringerte die AUC von Riociguat leicht, C_{max} wurde um 35 % reduziert.
Die Bioverfügbarkeit (AUC und C_{max}) von oral verabreichtem Riociguat als zerstoßene Tablette in Wasser oder weichen Nahrungsmitteln suspendiert ist vergleichbar mit der einer unzerstoßenen Tablette (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche
Kinder erhielten Riociguat als Tabletten oder als Suspension zum Einnehmen zu den Mahlzeiten oder auf nüchternen Magen. Ein Modell zur Populations-PK hat gezeigt, dass Riociguat nach oraler Anwendung als Tabletten oder als Suspension zum Einnehmen sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen schnell resorbiert wird. Es wurde weder ein Unterschied in der Resorptionsgeschwindigkeit noch im Ausmaß der Resorption zwischen den Darreichungsformen der Tablette und der Suspension zum Einnehmen beobachtet.

Verteilung

Erwachsene
Die Bindung an Plasmaproteine bei Erwachsenen 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.

Kinder und Jugendliche
Es liegen keine Daten zur Bindung von Riociguat an Plasmaproteine spezifisch für Kinder vor. Das anhand eines Modells zur Populationspharmakokinetik (Altersbereich 6 bis < 18 Jahre) geschätzte Volumen im Steady-State (Vss) nach oraler Anwendung von Riociguat beträgt durchschnittlich 26 l.

Biotransformation

Erwachsene
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.

Kinder und Jugendliche
Es liegen keine Daten zur Metabolisierung spezifisch für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren vor.

Elimination

Erwachsene
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 Freiwilligen etwa 7 Stunden und bei Patienten etwa 12 Stunden.

Kinder und Jugendliche
Es liegen keine Mass-Balance-Studiendaten und keine Daten zur Metabolisierung spezifisch für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren vor. Die anhand eines Modells zur Populations-PK bei Kindern (Altersbereich 6 bis < 18 Jahre) geschätzte Clearance (CL) nach oraler Gabe von Riociguat beträgt durchschnittlich 2,48 l/h. Der anhand eines Modells zur Populations-PK geschätzte geometrische Mittelwert der Halbwertszeiten (t1/2) beträgt 8,24 h.

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 %.
Das PK-Profil ist bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar.

Spezielle Patientengruppen

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

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 bei Erwachsenen weisen auf keine relevanten interethnischen Unterschiede hin.

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

Leberfunktionsstörung
Bei zirrhotischen erwachsenen 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.
Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Leberfunktionsstörung vor.

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

Nierenfunktionsstörung
Insgesamt waren die mittleren Expositionswerte für Riociguat, korrigiert nach Dosis und Gewicht, bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die entsprechenden Werte für den Hauptmetaboliten waren bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung höher als bei gesunden Freiwilligen. 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.
Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Nierenfunktionsstörung vor.

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 bei Dosen, die dem 10-fachen AUC-Wert des

ungebundenen Wirkstoffs bei Kindern und Jugendlichen entsprachen, ein allgemeiner Anstieg der Knochenmasse beobachtet wurde. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt. Diese Effekte wurden bei juvenilen Ratten mit Dosen, die dem ≤ 2-fachen AUC-Wert des ungebundenen Wirkstoffs bei Kindern und Jugendlichen entsprachen, oder bei erwachsenen Ratten nicht beobachtet. Es wurden keine neuen Zielorgane identifiziert.

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 8-fachen der Exposition beim Menschen (2,5 mg 3-mal täglich) entsprach, beobachtet. Bei Kaninchen wurden ab einer systemischen Exposition von etwa des 4-fachen der Exposition beim Menschen (2,5 mg 3-mal täglich) Abort und Fetotoxizität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

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

Tablettenüberzug:

Hyprolose
Hypromellose 3 cP
Propylenglycol (E 1520)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (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

Juni 2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

MSD Sharp & Dohme GmbH
Levelingstr. 4a
81673 München

Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
E-Mail: medinfo@msd.de

FACH-9000266-0009