

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Adempas 0,5 mg filmomhulde tabletten
Adempas 1 mg filmomhulde tabletten
Adempas 1,5 mg filmomhulde tabletten
Adempas 2 mg filmomhulde tabletten
Adempas 2,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Adempas 0,5 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 0,5 mg riociguat.

Adempas 1 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg riociguat.

Adempas 1,5 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 1,5 mg riociguat.

Adempas 2 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg riociguat.

Adempas 2,5 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg riociguat.

Hulpstoffen met bekend effect:

Adempas 0,5 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet van 0,5 mg bevat 37,8 mg lactose (als monohydraat),

Adempas 1 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet van 1 mg bevat 37,2 mg lactose (als monohydraat),

Adempas 1,5 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet van 1,5 mg bevat 36,8 mg lactose (als monohydraat),

Adempas 2 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet van 2 mg bevat 36,3 mg lactose (als monohydraat),

Adempas 2,5 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet van 2,5 mg bevat 35,8 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

- *0,5 mg tablet*: witte, ronde, biconvexe tabletten van 6 mm met op de ene kant het Bayer-kruis en op de andere kant '0,5' en een 'R'.
- *1 mg tablet*: lichtgele, ronde, biconvexe tabletten van 6 mm met op de ene kant het Bayer-kruis en op de andere kant '1' en een 'R'.
- *1,5 mg tablet*: oranjegele, ronde, biconvexe tabletten van 6 mm met op de ene kant het Bayer-kruis en op de andere kant '1,5' en een 'R'.

- *2 mg tablet*: lichtoranje, ronde, biconvexe tabletten van 6 mm met op de ene kant het Bayer-kruis en op de andere kant '2' en een 'R'.
- *2,5 mg tablet*: oranje, ronde, biconvexe tabletten van 6 mm met op de ene kant het Bayer-kruis en op de andere kant '2,5' en een 'R'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH)

Adempas is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met WHO functionele klasse (FC) II tot en met III met

- inoperabele CTEPH,
- persistente of recidiverende CTEPH na chirurgische behandeling, ter verbetering van het inspanningsvermogen (zie rubriek 5.1).

Pulmonale arteriële hypertensie (PAH)

Volwassenen

Adempas is, als monotherapie of in combinatie met endothelinereceptorantagonisten, geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) met WHO functionele klasse (FC) II tot en met III ter verbetering van het inspanningsvermogen.

De werkzaamheid is aangetoond bij een PAH populatie inclusief etiologieën van idiopathische of erfelijke PAH, of met bindweefselziekte geassocieerde PAH (zie rubriek 5.1).

Kinderen

Adempas is in combinatie met endothelinereceptorantagonisten geïndiceerd voor de behandeling van PAH bij pediatrie patiënten jonger dan 18 jaar met een lichaamsgewicht van ≥ 50 kg met WHO functionele klasse (FC) II tot en met III (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient alleen geïnitieerd en gecontroleerd te worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van CTEPH of PAH.

Dosering

Startdosis

De aanbevolen startdosis is 3 maal daags 1 mg gedurende 2 weken. De tabletten dienen 3 maal daags, met tussenpozen van ongeveer 6 tot 8 uur te worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Titratie

Volwassen patiënten

Indien de systolische bloeddruk ≥ 95 mm Hg is en de patiënt geen klachten of symptomen van hypotensie heeft, dient de dosis om de twee weken, in stappen van 0,5 mg 3 maal daags, te worden verhoogd tot maximaal 3 maal daags 2,5 mg. Bij sommige patiënten met PAH kan een adequate respons op de zes-minuten-loopafstand (6MWD) worden bereikt bij een dosis van 3 maal daags 1,5 mg (zie rubriek 5.1). Als de systolische bloeddruk lager wordt dan 95 mm Hg dient de dosis gelijk te worden gehouden, mits de patiënt geen klachten of symptomen van hypotensie vertoont. Als de systolische bloeddruk op enig moment in de titratiefase daalt tot lager dan 95 mm Hg en de patiënt klachten of symptomen van hypotensie vertoont, dan dient de op dat moment gegeven dosis te worden verlaagd met 0,5 mg 3 maal daags.

Pediatrische patiënten van 6 jaar of ouder

Adempas is als tablet beschikbaar voor pediatrisch gebruik voor kinderen met een lichaamsgewicht van ≥ 50 kg.

Titratie van de dosis riociguat dient te worden uitgevoerd op basis van de systolische bloeddruk en algehele verdraagbaarheid van de patiënt naar het oordeel van de behandelend arts/zorgverlener.

Indien de systolische bloeddruk ≥ 90 mm Hg is voor de leeftijdsgroep van 6 tot < 12 jaar of ≥ 95 mm Hg is voor de leeftijdsgroep van 12 tot < 18 jaar en de patiënt geen klachten of symptomen van hypotensie heeft, dient de dosering om de 2 weken te worden verhoogd in stappen van 0,5 mg tot een maximale dosis van 3 maal daags 2,5 mg.

Als de systolische bloeddruk lager wordt dan deze gespecificeerde niveaus, dient de dosering gelijk te worden gehouden, mits de patiënt geen klachten of symptomen van hypotensie vertoont. Als de systolische bloeddruk op enig moment in de titratiefase daalt tot lager dan de gespecificeerde niveaus, of de patiënt klachten en symptomen van hypotensie vertoont, dan dient de op dat moment gegeven dosis te worden verlaagd met 0,5 mg 3 maal daags.

(Zie hieronder voor meer informatie over andere indicaties en andere leeftijdsgroepen)

Onderhoudsdosering

De individueel vastgestelde dosis dient gelijk te worden gehouden, tenzij er klachten of symptomen van hypotensie optreden.

De maximale totale dagelijkse dosis is 7,5 mg (d.w.z. 3 maal daags 2,5 mg) voor volwassenen en pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van ten minste 50 kg.

Indien een dosis is vergeten, dient de behandeling te worden voortgezet met de volgende geplande dosis.

Indien de dosis niet wordt verdragen, dient altijd een dosisverlaging te worden overwogen.

Staken van de behandeling

Indien de behandeling gedurende 3 dagen of langer moet worden onderbroken, dient de behandeling opnieuw te worden gestart met 3 maal daags 1 mg gedurende 2 weken en daarna te worden voortgezet volgens het dosistitratieschema zoals hierboven beschreven.

Omschakelen tussen fosfodiesterase-5 (PDE5) remmers en riociguat

De toediening van sildenafil moet bij volwassenen en kinderen ten minste 24 uur vóór toediening van riociguat worden gestopt.

De toediening van tadalafil moet bij volwassenen ten minste 48 uur en bij kinderen 72 uur vóór toediening van riociguat worden gestopt.

De toediening van riociguat moet bij volwassenen en kinderen ten minste 24 uur vóór toediening van een PDE5-remmer worden gestopt. Het wordt aanbevolen om na elke omschakeling op te tekenen en symptomen van hypotensie te controleren (zie rubrieken 4.3, 4.5 en 5.1).

Speciale populaties

De individuele dosistitratie bij de start van de behandeling maakt het mogelijk de dosis aan te passen aan de behoeften van de patiënt.

Ouderen

Bij oudere patiënten (65 jaar of ouder) is het risico op hypotensie hoger. Daarom dient de individuele dosistitratie extra voorzichtig te worden uitgevoerd (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C) zijn niet onderzocht en daarom is het gebruik van riociguat gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3). Patiënten met matige

leverinsufficiëntie (Child-Pugh B) vertoonden een hogere blootstelling aan dit geneesmiddel (zie rubriek 5.2). De individuele dosistitratie dient extra voorzichtig te worden uitgevoerd. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar van kinderen met leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) en er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten die worden gedialyseerd. Daarom wordt het gebruik van riociguat niet aanbevolen bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een milde en matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 80 - 30 ml/min) vertoonden een hogere blootstelling aan dit geneesmiddel (zie rubriek 5.2). Er is een hoger risico op hypotensie bij patiënten met nierinsufficiëntie; daarom dient de individuele dosistitratie extra voorzichtig te worden uitgevoerd.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar van kinderen met nierinsufficiëntie.

Patiënten op stabiele doses van sterke CYP-, P-glycoproteïne (P-gp)- en BCRP (breast cancer resistance protein)-remmers van meerdere routes

Gelijktijdige toediening van riociguat met sterke CYP- en P-gp-/BCRP-remmers van meerdere routes, zoals azool-antimycotica (bijv. ketoconazol, itraconazol) of hiv-proteaseremmers (bijv. ritonavir) vergroot de blootstelling aan riociguat (zie rubriek 4.5). Overweeg bij het starten met riociguat bij patiënten op stabiele doses van sterke CYP- en P-gp/BCRP-remmers van meerdere routes een startdosering van 3 maal daags 0,5 mg om het risico op hypotensie te verlagen. Controleer bij de start en tijdens de behandeling op tekenen en symptomen van hypotensie. Overweeg een dosisverlaging voor patiënten op riociguat doses hoger dan of gelijk aan 1,0 mg, als de patiënt tekenen of symptomen van hypotensie ontwikkelt (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar van kinderen die gelijktijdige systemische behandeling met sterke CYP-/P-gp- en BCRP-remmers krijgen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van riociguat zijn niet vastgesteld bij de volgende groepen pediatrische patiënten:

- Kinderen in de leeftijd < 6 jaar (zie rubriek 4.1), wegens bedenkingen over de veiligheid. Niet-klinische gegevens laten een ongewenst effect op groeiende botten zien (zie rubriek 5.3).
- Kinderen met PAH in de leeftijd van 6 tot < 12 jaar met een systolische bloeddruk < 90 mm Hg bij de start van de behandeling (zie rubriek 4.3)
- Kinderen en adolescenten met PAH in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar met een systolische bloeddruk < 95 mm Hg bij de start van de behandeling (zie rubriek 4.3)
- Kinderen en adolescenten met CTEPH in de leeftijd < 18 jaar (zie rubriek 4.1).

Er zijn geen gegevens van klinisch onderzoek beschikbaar. Daarom wordt het gebruik van riociguat niet aanbevolen bij deze patiënten.

Rokers

Personen die roken dienen het advies te krijgen te stoppen met roken vanwege het risico op een lagere respons. De plasmaconcentraties van riociguat zijn lager bij rokers dan bij niet-rokers. Het kan nodig zijn om bij patiënten die roken, of die tijdens de behandeling beginnen te roken, de dosis te verhogen tot de maximale dagelijkse dosis van 3 maal daags 2,5 mg (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Het kan nodig zijn om bij patiënten die stoppen met roken de dosis te verlagen.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Voedsel

De tabletten kunnen in het algemeen met of zonder voedsel worden ingenomen. Uit voorzorg wordt voor patiënten die gevoelig zijn voor hypotensie, wisseling van de voedingstoestand bij het innemen

van riociguat niet aanbevolen, omdat de piekplasmaconcentraties van riociguat verhoogd zijn in nuchtere toestand ten opzichte van gevoede toestand (zie rubriek 5.2).

Vermalen tabletten

Voor patiënten die tabletten niet in zijn geheel kunnen doorslikken, mogen de Adempas-tabletten vlak vóór gebruik worden vermalen en gemengd met water of zacht voedsel, zoals appelmoes, en oraal worden toegediend (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Gelijktijdig gebruik met PDE5-remmers (zoals sildenafil, tadalafil, vardenafil) (zie rubrieken 4.2 en 4.5).
- Ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C).
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (een van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 4.6).
- Gelijktijdig gebruik met nitraten of stikstofmonoxidedonoren (zoals amylnitriet), in welke vorm dan ook, inclusief partydrugs die ‘poppers’ worden genoemd (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdig gebruik met andere oplosbare guanylaatcyclasestimulatoren.
- Start van de behandeling voor
 - kinderen in de leeftijd van 6 tot < 12 jaar met een systolische bloeddruk < 90 mm Hg,
 - patiënten \geq 12 jaar met SBD < 95 mm Hg.
- Patiënten met pulmonale hypertensie die gepaard gaat met idiopathische interstitiële pneumonieën (PH-IIP) (zie rubriek 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij pulmonale arteriële hypertensie zijn studies met riociguat voornamelijk uitgevoerd bij vormen van idiopathische of erfelijke PAH en PAH geassocieerd met bindweefselziekte. Het gebruik van riociguat bij andere, niet onderzochte vormen van PAH wordt niet aanbevolen (zie rubriek 5.1).

Bij chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie is de voorkeursbehandeling pulmonale endarteriëctomie, omdat dit een potentieel curatieve optie is. Overeenkomstig de standaard klinische praktijk moet een deskundige beoordeling worden uitgevoerd voor operabiliteit voorafgaand aan de behandeling met riociguat.

Pulmonale veno-occlusieve ziekte

Pulmonale vasodilatoren kunnen de cardiovasculaire status van patiënten met pulmonale veno-occlusieve ziekte (PVOD) aanzienlijk verergeren. Daarom wordt toediening van riociguat aan deze patiënten niet aanbevolen. Indien symptomen van pulmonaal oedeem optreden, dient de mogelijkheid van geassocieerde PVOD te worden overwogen en dient de behandeling met riociguat te worden gestaakt.

Bloedingen van de luchtwegen

Patiënten met pulmonale hypertensie hebben een verhoogde kans op bloedingen van de luchtwegen; dit geldt vooral voor patiënten die anticoagulantia krijgen. Zorgvuldige bewaking van patiënten die anticoagulantia gebruiken, volgens de standaard klinische praktijk, wordt aanbevolen.

Het risico op ernstige en fatale bloedingen van de luchtwegen kan tijdens behandeling met riociguat verder verhoogd zijn, met name bij aanwezigheid van risicofactoren, zoals recente episodes van ernstige hemoptoë, met inbegrip van bloedingen die door embolisatie van bronchiale arteriën zijn behandeld. Het gebruik van riociguat dient te worden vermeden bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige hemoptoë en patiënten die eerder bronchiale arteriële embolisatie hebben ondergaan. In geval van bloeding van de luchtwegen dient de voorschrijver regelmatig de voordelen en risico's van voortzetting van de behandeling af te wegen.

Ernstige bloeding trad op bij 2,4% (12/490) van de patiënten die riociguat innamen, in vergelijking met 0/214 patiënten die placebo kregen. Ernstige hemoptoë trad op bij 1% (5/490) van de patiënten die

riociguat innamen, in vergelijking met 0/214 patiënten die placebo kregen, waarbij één voorval een fatale afloop had. Van de ernstige hemorragische voorvallen zijn bij twee patiënten vaginale hemorragie gemeld, bij twee patiënten hemorragie bij de katheterlocatie, bij 1 patiënt een subduraal hematoom, bij 1 patiënt hematemese en bij 1 patiënt een intra-abdominale hemorragie.

Hypotensie

Riociguat heeft vasodilerende eigenschappen, die kunnen leiden tot een verlaging van de bloeddruk. Artsen dienen, voordat zij riociguat voorschrijven, zorgvuldig te overwegen of patiënten met bepaalde onderliggende aandoeningen negatieve gevolgen kunnen ondervinden van vasodilerende effecten (bijv. patiënten die worden behandeld met antihypertensiva of patiënten met hypotensie in rust, hypovolemie, ernstige linkerventriculaire uitstroomobstructie of autonome disfunctie). Riociguat mag niet worden gebruikt bij patiënten met een systolische bloeddruk lager dan 95 mm Hg (zie rubriek 4.3). Patiënten ouder dan 65 jaar hebben een verhoogde kans op hypotensie. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer riociguat aan deze patiënten wordt toegediend.

Nierinsufficiëntie

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar van volwassen patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) en er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten die worden gedialyseerd. Daarom wordt het gebruik van riociguat niet aanbevolen bij deze patiënten. Patiënten met lichte en matige nierinsufficiëntie waren geïnccludeerd in de belangrijkste studies. De blootstelling aan riociguat is bij deze patiënten verhoogd (zie rubriek 5.2). Het risico op hypotensie is bij deze patiënten hoger; daarom dient de individuele dosistitratie extra voorzichtig te worden uitgevoerd.

Leverinsufficiëntie

Er is geen ervaring bij volwassen patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C); riociguat is gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3). Farmacokinetische gegevens tonen aan dat er een hogere blootstelling aan riociguat werd waargenomen bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B) (zie rubriek 5.2). De individuele dosistitratie dient extra voorzichtig te worden uitgevoerd.

Er is geen klinische ervaring met riociguat bij patiënten die vóór de start van de behandeling verhoogde lever-aminotransferasen (> 3 x ULN [*Upper Limit of Normal*]) of verhoogde directe bilirubine (> 2 x ULN) hebben; riociguat wordt niet aanbevolen bij deze patiënten.

Zwangerschap/anticonceptie

Riociguat is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Om deze reden moeten vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, een effectieve anticonceptiemethode gebruiken. Maandelijks op zwangerschap testen wordt aanbevolen.

Rokers

Plasmaconcentraties van riociguat zijn lager bij rokers dan bij niet-rokers. Doseringaanpassingen kunnen nodig zijn bij patiënten die starten of stoppen met roken tijdens de behandeling met riociguat (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

- Gelijktijdig gebruik van riociguat met sterke CYP-remmers van meerdere routes en P-gp- / BCRP-remmers, zoals azool-antimycotica (bijv. ketoconazol, posaconazol, itraconazol) of hiv-proteaseremmers (bijv. ritonavir) resulteert in een duidelijke stijging van de blootstelling aan riociguat (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

- Weeg de voordelen en risico's voor elke patiënt individueel af voorafgaand aan het voorschrijven van riociguat aan patiënten op stabiele doses van sterke CYP- en P-gp-/BCRP-remmers van meerdere routes. Overweeg dosisverlaging en controle op tekenen en symptomen van hypotensie, om het risico op hypotensie te verlagen (zie rubrieken 4.2 en 4.5).
- Bij patiënten op stabiele doses van riociguat wordt niet aanbevolen om te starten met sterke CYP- en P-gp-/BCRP-remmers van meerdere routes, aangezien geen doseringsaanbeveling kan worden gegeven vanwege beperkte gegevens. Alternatieve behandelingen dienen te worden overwogen.
- Gelijktijdig gebruik van riociguat met sterke CYP1A1-remmers, zoals de tyrosinekinaseremmer erlotinib, en sterke P-glycoproteïne (P-gp)-/BCRP-remmers, zoals het immunosuppressivum ciclosporine A, kan de blootstelling aan riociguat verhogen (zie rubrieken 4.5 en 5.2). Deze geneesmiddelen dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt. De bloeddruk dient te worden bewaakt en dosisverlaging van riociguat dient te worden overwogen.

Adempas bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Adempas bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd. De absolute omvang van interacties bij pediatrische patiënten is niet bekend. Voor pediatrische patiënten moet rekening worden gehouden met de gegevens over interacties verkregen bij volwassenen en met de waarschuwingen in rubriek 4.4.

Farmacodynamische interacties

Nitraten

In een klinische studie versterkte de hoogste dosis riociguat (3 maal daags 2,5 mg tabletten) het bloeddrukverlagende effect van sublinguaal nitroglycerine (0,4 mg) dat 4 en 8 uur na riociguat werd ingenomen. Gelijktijdige toediening van riociguat met nitraten of stikstofmonoxidedonoren (zoals amylnitriet), in welke vorm dan ook, inclusief partydrugs die 'poppers' worden genoemd, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

PDE5-remmers

Preklinisch onderzoek in diermodellen heeft een additief systemisch bloeddrukverlagend effect aangetoond wanneer riociguat werd gecombineerd met sildenafil of vardenafil. Bij verhoogde doses werden in sommige gevallen synergistische effecten op de systemische bloeddruk waargenomen. In een exploratieve interactiestudie bij 7 PAH-patiënten die stabiel waren bij behandeling met sildenafil (3 maal daags 20 mg), vertoonden enkelvoudige doses riociguat (achtereenvolgens 0,5 mg en 1,0 mg) additieve hemodynamische effecten. Doses hoger dan 1 mg werden in deze studie niet onderzocht.

Er is een 12 weken durende combinatiestudie uitgevoerd met 18 PAH-patiënten die stabiel waren onder behandeling met sildenafil (3 maal daags 20 mg) met riociguat (3 maal daags 1,0 mg tot 2,5 mg), vergeleken met alleen sildenafil. In de langetermijnnextensiestudie (niet-gecontroleerd) leidde gelijktijdig gebruik van sildenafil en riociguat tot een hoog percentage patiënten die deelname aan de studie moesten beëindigen, voornamelijk vanwege hypotensie. Er was in de onderzochte populatie geen bewijs voor een gunstig klinisch effect als gevolg van de combinatie. Gelijktijdig gebruik van riociguat met PDE5-remmers (zoals sildenafil, tadalafil, vardenafil) is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

RESPITE was een 24 weken durende, ongecontroleerde studie, ontworpen om het omschakelen van PDE5-remmers naar riociguat te onderzoeken, bij 61 volwassen PAH-patiënten op stabiele PDE5-remmers. Alle patiënten waren WHO functionele klasse III en 82% ontving achtergrondtherapie met een endothelinereceptorantagonist (ERA). Voorafgaand aan de omschakeling van PDE5-remmers naar riociguat was de mediane behandelvrije tijd voor sildenafil 1 dag en voor tadalafil 3 dagen. Over het algemeen was het veiligheidsprofiel dat in de studie werd waargenomen vergelijkbaar met dat in de hoofdonderzoeken, zonder ernstige bijwerkingen gemeld tijdens de overgangperiode. Zes patiënten (10%) ondervonden ten minste één klinisch voorval van verslechtering, waaronder twee sterfgevallen die geen verband hielden met het bestudeerde geneesmiddel. Veranderingen ten opzichte van baseline wezen op gunstige effecten bij geselecteerde patiënten, bijvoorbeeld verbetering in 6MWD (+ 31m), N-terminal prohormone of *brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) niveaus (- 347 pg/ml) en WHO FC I / II / III / IV,% (2/52/46/0), hartindex (+0,3 l/min/m²).

Oplosbare guanylaatcyclasestimulatoren

Gelijktijdig gebruik van riociguat met andere oplosbare guanylaatcyclasestimulatoren is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Warfarine/fenprocoumon

Gelijktijdige behandeling met riociguat en warfarine leidde niet tot een verandering van de protrombinetijd die door het anticoagulans werd geïnduceerd. Het is ook niet te verwachten dat het gelijktijdige gebruik van riociguat met andere coumarinederivaten (bijv. fenprocoumon) de protrombinetijd zal veranderen.

In vivo is aangetoond dat er geen farmacokinetische interacties zijn tussen riociguat en het CYP2C9-substraat warfarine.

Acetylsalicylzuur

Riociguat verlengde de bloedingstijd niet die wordt veroorzaakt door acetylsalicylzuur, en had geen invloed op de trombocytenuitstrooming bij mensen.

Effecten van andere stoffen op riociguat

De klaring van riociguat verloopt voor het grootste deel via cytochroom P450 gemedieerde (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2) oxidatieve metabolisatie, directe uitscheiding van onveranderd riociguat via de gal of de feces en renale uitscheiding van onveranderd riociguat via glomerulaire filtratie.

Gelijktijdig gebruik met sterke CYP- en P-gp-/BCRP-remmers van meerdere routes

Hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART)

In vitro remden abacavir, rilpivirine, efavirenz, ritonavir, cobicistat en elvitegravir CYP1A1 en de metabolisatie van riociguat in de vermelde volgorde met abacavir als de sterkste remmer. Cobicistat, ritonavir, atazanavir en darunavir worden tevens geclassificeerd als CYP3A-remmers. Bovendien vertoonde ritonavir remming van P-gp.

De impact van HAART (inclusief verschillende combinaties van abacavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabine, lamivudine, rilpivirine, ritonavir en tenofovir) op blootstelling aan riociguat werd onderzocht in een speciale studie met hiv-patiënten. Gelijktijdige toediening van HAART-combinaties leidde tot een stijging van maximaal ongeveer 160% van de gemiddelde AUC-waarde van riociguat en een stijging van ongeveer 30% van de gemiddelde C_{max}. Het waargenomen veiligheidsprofiel bij hiv-patiënten, die een enkele dosis van 0,5 mg riociguat hadden ingenomen gelijktijdig met verschillende combinaties van hiv-geneesmiddelen die in HAART worden gebruikt, was over het algemeen vergelijkbaar met dat bij andere patiëntenpopulaties.

Overweeg een verminderde aanvangsdosis om het risico op hypotensie te verlagen, wanneer met riociguat wordt gestart bij patiënten op stabiele doses van sterke CYP- (met name CYP1A1 en CYP3A4) en P-gp/BCRP-remmers van meerdere routes, bijvoorbeeld als onderdeel van HAART. Het

wordt aanbevolen om deze patiënten te controleren op tekenen en symptomen van hypotensie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Antischimmelmiddelen

Er is aangetoond dat ketoconazol, geclassificeerd als een sterke CYP3A4-remmer en P-gp-remmer, *in vitro* een CYP-remmer van meerdere routes en P-gp/BCRP-remmer is voor de metabolisatie en uitscheiding van riociguat (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige toediening van eenmaal daags 400 mg ketoconazol leidde tot een stijging van 150% (spreiding tot 370%) van de gemiddelde AUC-waarde van riociguat en een stijging van 46% van de gemiddelde C_{max} . De terminale halfwaardetijd steeg van 7,3 naar 9,2 uur en de totale lichaamsklaring daalde van 6,1 naar 2,4 l/uur.

Overweeg een verminderde aanvangsdosis om het risico op hypotensie te verlagen, wanneer met riociguat wordt gestart bij patiënten op stabiele doses van sterke CYP- (met name CYP1A1 en CYP3A4) en P-gp/BCRP-remmers van meerdere routes, bijvoorbeeld ketoconazol, posaconazol of itraconazol. Het wordt aanbevolen om deze patiënten te controleren op tekenen en symptomen van hypotensie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik met andere CYP- en P-gp/BCRP-remmers

Geneesmiddelen die sterke remmers zijn van P-gp/BCRP, zoals het immunosuppressivum ciclosporine A, dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Remmers van UDP-glycosyltransferasen (UGT) 1A1 en 1A9 kunnen potentieel de blootstelling aan M1, de farmacologisch actieve metaboliet van riociguat, verhogen (farmacologische activiteit: 1/10 tot 1/3 van riociguat). Volg voor gelijktijdige toediening met deze stoffen de aanbevelingen over dosistitratie (zie rubriek 4.2).

Van de *in vitro* onderzochte recombinante CYP-isovormen was CYP1A1 de effectiefste katalysator bij de vorming van de belangrijkste metaboliet van riociguat. De klasse van de tyrosinekinaseremmers is geïdentificeerd als krachtige remmers van CYP1A1, waarbij erlotinib en gefitinib de hoogste remmingscapaciteit *in vitro* vertonen. Daarom kunnen geneesmiddeleninteracties door remming van CYP1A1 leiden tot verhoogde blootstelling aan riociguat, vooral bij rokers (zie rubriek 5.2). Sterke CYP1A1-remmers dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die de pH van de maag verhogen

De oplosbaarheid van riociguat is bij neutrale pH lager dan in een zuur medium. Gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de pH in het bovenste deel van het maag-darmkanaal verhogen, kunnen leiden tot een lagere orale biologische beschikbaarheid.

Gelijktijdig gebruik van het antacidum aluminiumhydroxide/magnesiumhydroxide verlaagde de gemiddelde AUC-waarde van riociguat met 34% en de gemiddelde C_{max} met 56% (zie rubriek 4.2). Antacida dienen minimaal 2 uur vóór, of 1 uur na riociguat te worden ingenomen.

Gelijktijdig gebruik met CYP3A4-inductoren

Bosentan, waarvan is beschreven dat het een matig sterke inductor van CYP3A4 is, leidde bij PAH-patiënten tot een daling van de steady-state plasmaconcentraties van riociguat met 27% (zie rubrieken 4.1 en 5.1). Volg voor gelijktijdige toediening met bosentan de aanbevelingen over dosistitratie (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdig gebruik van riociguat met sterke CYP3A4-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid) kan ook leiden tot lagere plasmaconcentraties van riociguat. Volg voor gelijktijdige toediening met sterke CYP3A4-inductoren de aanbevelingen over dosistitratie (zie rubriek 4.2).

Roken

Bij rokers is de blootstelling aan riociguat met 50 - 60% verlaagd (zie rubriek 5.2). Daarom wordt patiënten geadviseerd om te stoppen met roken (zie rubriek 4.2).

Effecten van riociguat op andere stoffen

Riociguat en zijn belangrijkste metaboliet zijn *in vitro* sterke remmers van CYP1A1. Daarom kunnen klinisch relevante geneesmiddelinteracties bij het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan de klaring voornamelijk via CYP1A1-gemedieerde biotransformatie verloopt, zoals bij erlotinib of granisetron, niet worden uitgesloten.

Riociguat en zijn belangrijkste metaboliet zijn *in vitro*, bij therapeutische plasmaconcentraties, geen remmers of inductoren van belangrijke CYP-isovormen (inclusief CYP3A4) of transporteiwitten (bijv. P-gp/BCRP).

Patiënten mogen niet zwanger worden tijdens de behandeling met riociguat (zie rubriek 4.3). Riociguat (2,5 mg 3 maal daags) had geen klinisch relevant effect op de plasmaspiegels van gecombineerde orale anticonceptiva met levonorgestrel en ethinylestradiol wanneer gelijktijdig toegediend aan gezonde vrouwelijke personen. Op basis van dit onderzoek en aangezien riociguat geen van de relevante metabole enzymen induceert, wordt er ook geen farmacokinetische interactie verwacht met andere hormonale anticonceptiva.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie

Vrouwen en vrouwelijke adolescenten die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met riociguat.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van riociguat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek zijn reproductietoxiciteit en passage door de placenta gebleken (zie rubriek 5.3). Riociguat is daarom gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Maandelijks op zwangerschap testen wordt aanbevolen.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van riociguat bij vrouwen die borstvoeding geven. Gegevens bij dieren wijzen erop dat riociguat in melk wordt uitgescheiden. Riociguat mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven, vanwege het risico op ernstige bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met dit geneesmiddel.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd met riociguat bij mensen om de effecten op de vruchtbaarheid te onderzoeken. In een studie naar reproductietoxiciteit bij ratten werd een verminderd gewicht van de testes waargenomen, maar er waren geen effecten op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). De relevantie van deze bevinding voor mensen is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Riociguat heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om te fietsen en machines te bedienen. Duizeligheid is gemeld en kan invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om

machines te bedienen (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te weten hoe zij op dit geneesmiddel reageren voordat zij voertuigen besturen, fietsen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van riociguat bij volwassenen is beoordeeld in fase III-studies bij 650 patiënten met CTEPH en PAH die ten minste één dosis riociguat kregen (zie rubriek 5.1). Bij langere observatie in niet-gecontroleerde langetermijnnextensiestudies was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat in de placebogecontroleerde fase III-studies werd gezien.

De meeste bijwerkingen worden veroorzaakt door ontspanning van gladde spiercellen in de bloedvaten of in het maag-darmkanaal.

De vaakst gemelde bijwerkingen, die optraden bij $\geq 10\%$ van de patiënten die werden behandeld met riociguat (maximaal 3 maal daags 2,5 mg), waren hoofdpijn, duizeligheid, dyspepsie, perifeer oedeem, misselijkheid, diarree en braken.

Ernstige hemoptoë en longbloeding, waaronder gevallen met fatale afloop, zijn waargenomen bij patiënten met CTEPH of PAH die werden behandeld met riociguat (zie rubriek 4.4).

Het veiligheidsprofiel van riociguat leek voor patiënten met CTEPH en met PAH vergelijkbaar te zijn. Daarom worden de bijwerkingen die in 12 en 16 weken durende, placebogecontroleerde klinische studies werden waargenomen, in de onderstaande tabel weergegeven met hun samengevoegde frequentie (zie Tabel 1).

Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

De bijwerkingen die zijn gerapporteerd staan vermeld in de onderstaande tabel, per systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA en per frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan niet worden geschat uit de beschikbare gegevens).

Tabel 1: Bijwerkingen die in de fase III-studies met Adempas bij volwassen patiënten zijn gemeld (samengevoegde gegevens van CHEST-1 en PATENT-1)

| Systeem-orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA | Zeer vaak | Vaak | Soms |
|---|---|---|-----------------------|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | | Gastro-enteritis | |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | | Anemie (incl. betreffende laboratorium parameters) | |
| Zenuwstelselaandoeningen | Duizeligheid Hoofdpijn | | |
| Hartaandoeningen | | Palpitaties | |
| Bloedvataandoeningen | | Hypotensie | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | Hemoptoë Epistaxis Neusverstopping | Pulmonale hemorragie* |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | Dyspepsie Diarree Misselijkheid Braken | Gastritis Gastro-oesofageale refluxziekte Dysfagie Gastro-intestinale en abdominale pijn Obstipatie Opgezette buik | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Perifeer oedeem | | |

* fatale pulmonale hemorragie is gemeld in niet-gecontroleerde langetermijnnextensiestudies.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van riociguat is onderzocht bij 24 pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot jonger dan 18 jaar gedurende 24 weken in een niet-gecontroleerd open-label onderzoek (PATENT-CHILD) bestaande uit een individuele dosistitratiefase te beginnen met 1 mg (aangepast aan het lichaamsgewicht) gedurende 8 weken en een onderhoudsfase gedurende maximaal 16 weken (zie rubriek 4.2), gevolgd door een optionele langetermijnnextensiefase. De meest voorkomende bijwerkingen, inclusief de langetermijnnextensiefase, waren hypotensie en hoofdpijn, die optraden bij respectievelijk 4/24 en 2/24 patiënten.

In het algemeen zijn de veiligheidsgegevens consistent met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen is waargenomen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb - Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Bij volwassenen is onbedoelde overdosering gemeld met totale dagdoses van 9 tot 25 mg riociguat gedurende 2 tot 32 dagen. De bijwerkingen waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij lagere doses worden gezien (zie rubriek 4.8).

In geval van overdosering dienen naar behoefte standaard ondersteunende maatregelen te worden genomen.

In geval van aanzienlijke hypotensie kan actieve cardiovasculaire ondersteuning nodig zijn.

Vanwege de hoge binding aan plasma-eiwitten is riociguat naar verwachting niet dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antihypertensiva (antihypertensiva voor pulmonale arteriële hypertensie) ATC-code: C02KX05

Werkingsmechanisme

Riociguat is een stimulator van oplosbaar guanylaatcyclase (sGC), een enzym in het cardiopulmonale systeem en de receptor voor stikstofmonoxide (NO). Wanneer NO aan sGC bindt, katalyseert het enzym de synthese van het signaalmolecuul cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP). Intracellulair cGMP speelt een belangrijke rol bij het reguleren van processen die de tonus, proliferatie, fibrose en ontsteking in bloedvaten beïnvloeden.

Pulmonale hypertensie is geassocieerd met endotheliale disfunctie, verstoorde synthese van NO en onvoldoende stimulatie van de NO-sGC-cGMP-route.

Riociguat heeft twee werkingsmechanismen. Het sensibiliseert sGC voor endogeen NO door de NO-sGC-binding te stabiliseren. Riociguat stimuleert sGC ook direct, onafhankelijk van NO.

Riociguat herstelt de NO-sGC-cGMP-route en leidt tot een verhoogde vorming van cGMP.

Farmacodynamische effecten

Riociguat herstelt de NO-sGC-cGMP-route, wat resulteert in een significante verbetering van de pulmonale vasculaire hemodynamiek en een verhoging van het inspanningsvermogen.

Er bestaat een direct verband tussen de plasmaconcentratie van riociguat en hemodynamische parameters, zoals de systemische en pulmonale vaatweerstand, de systolische bloeddruk en het hartminuutvolume.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Werkzaamheid bij volwassen patiënten met CTEPH

Er is een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationale, placebogecontroleerde fase III-studie (CHEST-1) uitgevoerd bij 261 volwassen patiënten met inoperabele chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH) (72%) of persisterende of recidiverende CTEPH na pulmonale endarteriëctomie (PEA; 28%). Gedurende de eerste 8 weken werd riociguat eenmaal per 2 weken getitreerd, op basis van de systolische bloeddruk van de patiënt en klachten of symptomen van hypotensie, tot de optimale individuele dosis (bereik: 3 maal daags 0,5 tot 2,5 mg), waarna de dosis gelijk werd gehouden gedurende 8 weken. Het primaire eindpunt van de studie was de voor placebo gecorrigeerde verandering in de afgelegde afstand in de 6-minutenlooptest (6MWD) ten opzichte van de uitgangswaarde tijdens het laatste bezoek (week 16).

Bij het laatste bezoek was de verbetering van de 6MDW bij patiënten die werden behandeld met riociguat 46 m (95% betrouwbaarheidsinterval [BI]: 25 m tot 67 m; $p < 0,0001$) vergeleken met placebo. De resultaten waren consistent in de belangrijkste geëvalueerde subgroepen (ITT-analyse, zie Tabel 2).

Tabel 2: Effecten van riociguat op 6MWD bij het laatste bezoek in CHEST-1

| Gehele patiëntenpopulatie | Riociguat (n=173) | Placebo (n=88) |
|---|--------------------------------|---------------------------|
| Uitgangswaarde (m) [SD] | 342 [82] | 356 [75] |
| Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde (m) [SD] | 39 [79] | -6 [84] |
| Placebogecorrigeerd verschil (m) 95% BI, [p-waarde] | 46 25 tot 67 [$< 0,0001$] | |
| FC III patiëntenpopulatie | Riociguat (n=107) | Placebo (n=60) |
| Uitgangswaarde (m) [SD] | 326 [81] | 345 [73] |
| Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde (m) [SD] | 38 [75] | -17 [95] |
| Placebogecorrigeerd verschil (m) 95% BI | 56 29 tot 83 | |
| FC II patiëntenpopulatie | Riociguat (n=55) | Placebo (n=25) |
| Uitgangswaarde (m) [SD] | 387 [59] | 386 [64] |
| Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde (m) [SD] | 45 [82] | 20 [51] |
| Placebogecorrigeerd verschil (m) 95% BI | 25 -10 tot 61 | |
| Inoperabele patiëntenpopulatie | Riociguat (n=121) | Placebo (n=68) |
| Uitgangswaarde (m) [SD] | 335 [83] | 351 [75] |
| Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde (m) [SD] | 44 [84] | -8 [88] |
| Placebogecorrigeerd verschil (m) 95% BI | 54 29 tot 79 | |
| Patiëntenpopulatie met CTEPH post-PEA | Riociguat (n=52) | Placebo (n=20) |
| Uitgangswaarde (m) [SD] | 360 [78] | 374 [72] |
| Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde (m) [SD] | 27 [68] | 1.8 [73] |
| Placebogecorrigeerd verschil (m) 95% BI | 27 -10 tot 63 | |

Verbetering van het inspanningsvermogen ging gepaard met verbetering van meerdere klinisch relevante secundaire eindpunten. Deze bevindingen kwamen overeen met verbeteringen van aanvullende hemodynamische parameters.

Tabel 3: Effecten van riociguat op PVR, NT-proBNP en WHO functionele klasse bij het laatste bezoek in CHEST-1

| PVR | Riociguat (n=151) | Placebo (n=82) |
|---|--|---------------------------|
| Uitgangswaarde (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD] | 790,7 [431,6] | 779,3 [400,9] |
| Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD] | -225,7 [247,5] | 23,1 [273,5] |
| Placebogecorrigeerd verschil (dyn·s·cm ⁻⁵) 95% BI, [p-waarde] | -246,4 -303,3 tot -189,5 [$< 0,0001$] | |
| NT-proBNP | Riociguat (n=150) | Placebo (n=73) |
| Uitgangswaarde (ng/l) [SD] | 1508,3 [2337,8] | 1705,8 [2567,2] |
| Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde (ng/l) [SD] | -290,7 [1716,9] | 76,4 [1446,6] |
| Placebogecorrigeerd verschil (ng/l) 95% BI, [p-waarde] | -444,0 -843,0 tot -45,0 [$< 0,0001$] | |
| Verandering in WHO functionele klasse | Riociguat (n=173) | Placebo (n=87) |
| Verbeterd | 57 (32,9%) | 13 (14,9%) |
| Stabiel | 107 (61,8%) | 68 (78,2%) |
| Verslechterd | 9 (5,2%) | 6 (6,9%) |
| p-waarde | 0,0026 | |

PVR = pulmonale vasculaire weerstand (*pulmonary vascular resistance*)

Bijwerkingen die leidden tot staken van de behandeling traden in beide behandelgroepen met vergelijkbare frequentie op (riociguat individuele dosistitratie (IDT) 1,0 – 2,5 mg, 2,9%; placebo, 2,3%).

Langdurige behandeling van CTEPH

237 volwassen patiënten die CHEST-1 hadden voltooid, namen deel aan een open-label extensiestudie (CHEST-2). Aan het einde van de studie was de gemiddelde behandelduur voor de totale groep 1285 (standaard deviatie 709) dagen en de mediane duur 1174 dagen (variërend van 15 tot 3512 dagen). In totaal bedroeg de behandelduur voor 221 patiënten (93,2%) ongeveer 1 jaar (tenminste 48 weken), voor 205 patiënten (86,5%) ongeveer 2 jaar (tenminste 96 weken) en voor 142 patiënten (59,9%) ongeveer 3 jaar (tenminste 144 weken). De blootstelling aan de behandeling bedroeg in totaal 834 persoonsjaren.

Het veiligheidsprofiel in CHEST-2 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat in de hoofdonderzoeken werd gezien. Na behandeling met riociguat was de gemiddelde 6MWD ten opzichte van de uitgangswaarde voor de totale populatie verbeterd met 53 m na 12 maanden (n=208), 48 m na 24 maanden (n=182) en 49 m na 36 maanden (n=117). Verbeteringen in 6MWD hielden aan tot het einde van de studie.

Tabel 4 toont het percentage patiënten* met veranderingen in WHO functionele klasse ten opzichte van de uitgangswaarde tijdens behandeling met riociguat.

Tabel 4: CHEST-2: Veranderingen in WHO functionele klasse

| Behandelduur in CHEST-2 | Veranderingen in WHO functionele klasse (n (%) patiënten) | | |
|---|--|-----------|--------------|
| | Verbeterd | Stabiel | Verslechterd |
| 1 jaar (n=217) | 100 (46%) | 109 (50%) | 6 (3%) |
| 2 jaar (n=193) | 76 (39%) | 111 (58%) | 5 (3%) |
| 3 jaar (n=128) | 48 (38%) | 65 (51%) | 14 (11%) |
| *Patiënten namen deel aan de studie totdat het geneesmiddel goedgekeurd en commercieel beschikbaar was in hun land. | | | |

Bij behandeling met riociguat was de overlevingskans na 1 jaar 97%, na 2 jaar 93% en na 3 jaar 89%.

Werkzaamheid bij volwassen patiënten met PAH

Er is een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationale, placebogecontroleerde fase III-studie (PATENT-1) uitgevoerd bij 443 volwassen patiënten met PAH (individuele titratie van de dosis riociguat tot maximaal 3 maal daags 2,5 mg; n=254, placebo: n=126, "afgekapte" titratie (*capped dose titration* [CT]) van de dosis riociguat tot maximaal 1,5 mg [exploratieve dosisgroep, geen statistische toets uitgevoerd; n=63]). Patiënten waren ofwel nog niet eerder behandeld (50%), of voorbehandeld met een ERA (43%) of een prostacyclineanaloog (geïnhaleerd (iloprost), oraal (beraprost) of subcutaan (treprostinil); 7%) en hadden een diagnose van idiopathische of erfelijke PAH (63,4%), PAH geassocieerd met bindweefselziekte (25,1%) en congenitale hartziekte (7,9%).

Gedurende de eerste 8 weken werd riociguat eenmaal per 2 weken getitreerd, op basis van de systolische bloeddruk van de patiënt en klachten of symptomen van hypotensie, tot de optimale individuele dosis (bereik: 3 maal daags 0,5 tot 2,5 mg), waarna de dosis gedurende 4 weken gelijk werd gehouden. Het primaire eindpunt van de studie was de voor placebo gecorrigeerde verandering in de 6MWD ten opzichte van de uitgangswaarde, tijdens het laatste bezoek (week 12).

Bij het laatste bezoek was de verbetering in de 6MWD met individuele titratie van de dosis riociguat (*individual dose titration*, IDT) 36 m (95% BI: 20 m tot 52 m; $p < 0,0001$), in vergelijking met placebo. Patiënten die niet eerder waren behandeld (n=189) hadden een verbetering van 38 m en voorbehandelde patiënten (n=191) een verbetering van 36 m (ITT-analyse, zie Tabel 5). Verdere exploratieve subgroepanalyse leverde een behandel­effect van 26 m (95% BI: 5 m tot 46 m) bij patiënten die waren voorbehandeld met ERA's (n=167) en een behandel­effect van 101 m (95% BI: 27 m tot 176 m) bij patiënten die waren voorbehandeld met prostacyclineanalogen (n=27).

Tabel 5: Effecten van riociguat op 6MWD bij het laatste bezoek in PATENT-1

| Gehele patiëntenpopulatie | Riociguat IDT (n=254) | Placebo (n=126) | Riociguat CT (n=63) |
|---|----------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Uitgangswaarde (m) [SD] | 361 [68] | 368 [75] | 363 [67] |
| Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde (m) [SD] | 30 [66] | -6 [86] | 31 [79] |
| Placebogecorrigeerd verschil (m) 95% BI, [p-waarde] | 36 20 tot 52 [$< 0,0001$] | | |
| FC III patiëntenpopulatie | Riociguat IDT (n=140) | Placebo (n=58) | Riociguat CT (n=39) |
| Uitgangswaarde (m) [SD] | 338 [70] | 347 [78] | 351 [68] |
| Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde (m) [SD] | 31 [64] | -27 [98] | 29 [94] |
| Placebogecorrigeerd verschil (m) 95% BI | 58 35 tot 81 | | |
| FC II patiëntenpopulatie | Riociguat IDT (n=108) | Placebo (n=60) | Riociguat CT (n=19) |
| Uitgangswaarde (m) [SD] | 392 [51] | 393 [61] | 378 [64] |
| Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde (m) [SD] | 29 [69] | 19 [63] | 43 [50] |
| Placebogecorrigeerd verschil (m) 95% BI | 10 -11 tot 31 | | |
| Nog niet eerder behandelde patiëntenpopulatie | Riociguat IDT (n=123) | Placebo (n=66) | Riociguat CT (n=32) |
| Uitgangswaarde (m) [SD] | 370 [66] | 360 [80] | 347 [72] |
| Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde (m) [SD] | 32 [74] | -6 [88] | 49 [47] |
| Placebogecorrigeerd verschil (m) 95% BI | 38 14 tot 62 | | |
| Voorbehandelde patiëntenpopulatie | Riociguat IDT (n=131) | Placebo (n=60) | Riociguat CT (n=31) |
| Uitgangswaarde (m) [SD] | 353 [69] | 376 [68] | 380 [57] |
| Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde (m) [SD] | 27 [58] | -5 [83] | 12 [100] |
| Placebogecorrigeerd verschil (m) 95% BI | 36 15 tot 56 | | |

Verbetering van het inspanningsvermogen ging gepaard met consistente verbetering van meerdere klinisch relevante secundaire eindpunten. Deze bevindingen kwamen overeen met verbeteringen van aanvullende hemodynamische parameters (zie Tabel 6).

Tabel 6: Effecten van riociguat op PVR en NT-proBNP bij het laatste bezoek in PATENT-1

| PVR | Riociguat IDT (n=232) | Placebo (n=107) | Riociguat CT (n=58) |
|---|--|----------------------------|--------------------------------|
| Uitgangswaarde (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD] | 791 [452,6] | 834,1 [476,7] | 847,8 [548,2] |
| Gemiddelde verandering t.o.v. PVR-uitgangswaarde (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD] | -223 [260,1] | -8,9 [316,6] | -167,8 [320,2] |
| Placebogecorrigeerd verschil (dyn·s·cm ⁻⁵) 95% BI, [p-waarde] | -225,7 -281,4 tot -170,1 [$< 0,0001$] | | |
| NT-proBNP | Riociguat IDT (n=228) | Placebo (n=106) | Riociguat CT (n=54) |
| Uitgangswaarde (ng/l) [SD] | 1.026,7 [1.799,2] | 1.228,1 [1.774,9] | 1.189,7 [1.404,7] |
| Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde (ng/l) [SD] | -197,9 [1.721,3] | 232,4 [1.011,1] | -471,5 [913,0] |
| Placebogecorrigeerd verschil (ng/l) 95% BI, [p-waarde] | -431,8 -781,5 tot -82,1 [$< 0,0001$] | | |
| Verandering in WHO functionele klasse | Riociguat IDT (n=254) | Placebo (n=125) | Riociguat CT (n=63) |
| Verbeterd | 53 (20,9%) | 18 (14,4%) | 15 (23,8%) |
| Stabiel | 192 (75,6%) | 89 (71,2%) | 43 (68,3%) |
| Verslechterd | 9 (3,6%) | 18 (14,4%) | 5 (7,9%) |
| p-waarde | 0,0033 | | |

Patiënten die werden behandeld met riociguat hadden een significante vertraging in de tijd tot klinische verslechtering ten opzichte van patiënten die werden behandeld met placebo ($p=0,0046$; gestratificeerde log-ranktoets) (zie Tabel 7).

Tabel 7: Effecten van riociguat op voorvallen van klinische verslechtering in PATENT-1

| Voorvallen van klinische verslechtering | Riociguat IDT (n=254) | Placebo (n=126) | Riociguat CT (n=63) |
|---|----------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Patiënten met klinische verslechtering | 3 (1,2%) | 8 (6,3%) | 2 (3,2%) |
| Overlijden | 2 (0,8%) | 3 (2,4%) | 1 (1,6%) |
| Ziekenhuisopnames vanwege PH | 1 (0,4%) | 4 (3,2%) | 0 |
| Daling in 6MWD vanwege PH | 1 (0,4%) | 2 (1,6%) | 1 (1,6%) |
| Persisterende verslechtering van functionele klasse vanwege PH | 0 | 1 (0,8%) | 0 |
| Start nieuwe PH-behandeling | 1 (0,4%) | 5 (4,0%) | 1 (1,6%) |

Patiënten die werden behandeld met riociguat vertoonden een significante verbetering in hun Borg CR10-dyspneuscore (gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (SD): riociguat -0,4 (2), placebo 0,1 (2); $p=0,0022$).

Bijwerkingen die leidden tot staken van de behandeling traden in beide behandelgroepen met riociguat minder vaak op dan in de placebogroep (riociguat IDT 1,0 – 2,5 mg, 3,1%; riociguat CT, 1,6%; placebo, 7,1%).

Langdurige behandeling van PAH

In de open-label extensiestudie (PATENT-2) werden 396 volwassen patiënten geïnccludeerd die PATENT-1 hadden voltooid. In PATENT-2 was de gemiddelde behandelduur voor de totale groep (blootstelling in PATENT-1 niet inbegrepen) 1375 (standaard deviatie 772) dagen en de mediane duur 1331 dagen (variërend van 1 tot 3565 dagen). In totaal was de blootstelling aan de behandeling ongeveer 1 jaar (tenminste 48 weken) voor 90% van de patiënten, 2 jaar (tenminste 96 weken) voor 85% en 3 jaar (tenminste 144 weken) voor 70%. De blootstelling aan de behandeling bedroeg in totaal 1491 persoonsjaren.

Het veiligheidsprofiel in PATENT-2 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat in de hoofdonderzoeken werd gezien. Na behandeling met riociguat was de gemiddelde 6MWD ten opzichte van de uitgangswaarde voor de totale populatie verbeterd met 50 m na 12 maanden (n=347), 46 m na 24 maanden (n=311) en 46 m na 36 maanden (n=238). Verbeteringen in 6MWD hielden aan tot het einde van de studie.

Tabel 8 toont het percentage patiënten* met veranderingen in WHO functionele klasse ten opzichte van de uitgangswaarde tijdens behandeling met riociguat.

Tabel 8: PATENT-2: Veranderingen in WHO functionele klasse

| Behandelduur in PATENT-2 | Veranderingen in WHO functionele klasse (n (%) patiënten) | | |
|--------------------------|--|-----------|--------------|
| | Verbeterd | Stabiel | Verslechterd |
| 1 jaar (n=358) | 116 (32%) | 222 (62%) | 20 (6%) |
| 2 jaar (n=321) | 106 (33%) | 189 (59%) | 26 (8%) |
| 3 jaar (n=257) | 88 (34%) | 147 (57%) | 22 (9%) |

*Patiënten namen deel aan de studie totdat het geneesmiddel goedgekeurd en commercieel beschikbaar was in hun land.

Bij behandeling met riociguat was de overlevingskans na 1 jaar 97%, na 2 jaar 93% en na 3 jaar 88%.

Werkzaamheid bij pediatrische patiënten met PAH

PATENT-CHILD

De veiligheid en verdraagbaarheid van riociguat 3 maal daagsgedurende 24 weken is geëvalueerd in een niet-gecontroleerd open-label onderzoek bij 24 pediatrische patiënten met PAH in de leeftijd van 6 tot jonger dan 18 jaar (mediaan 9,5 jaar). Alleen patiënten die stabiele doses ERA (n=15; 62,5%) of ERA + prostacyclineanaloog (PCA) (n=9; 37,5%) kregen, werden tot het onderzoek toegelaten; zij zetten hun behandeling van PAH tijdens het onderzoek voort. Het belangrijkste exploratieve werkzaamheidseindpunt van het onderzoek was inspanningsvermogen (6MWD).

De etiologieën van PAH waren idiopathisch (n=18; 75,0%), persisterende congenitale PAH ondanks shuntsluiting (n=4; 16,7%), erfelijk (n=1; 4,2%) en pulmonale hypertensie die gepaard ging met ontwikkelingsstoornissen (n=1; 4,2%). Er werden twee verschillende leeftijdsgroepen toegelaten (≥ 6 tot < 12 jaar [n=6] en > 12 tot < 18 jaar [n=18]).

Bij de uitgangssituatie was de meerderheid van de patiënten WHO functionele klasse II (n=18; 75%); één patiënt (4,2%) was WHO functionele klasse I en vijf patiënten (20,8%) waren WHO functionele klasse III. De gemiddelde 6MWD bij de uitgangssituatie was 442,12 m.

De 24 weken durende behandelingsperiode werd afgerond door 21 patiënten, terwijl 3 patiënten zich uit het onderzoek terugtrokken vanwege bijwerkingen.

Voor patiënten met beoordelingen bij de uitgangssituatie en bij week 24:

- was de gemiddelde verandering in 6MWD ten opzichte van de uitgangssituatie +23,01 m (SD 68,8) (n=19)
- bleef de WHO functionele klasse stabiel vergeleken met de uitgangssituatie (n=21)
- was de mediane verandering in NT-proBNP -12,05 pg/ml, n=14

Twee patiënten werden in het ziekenhuis opgenomen vanwege rechtszijdig hartfalen.

Langetermijngegevens waren afkomstig van 21 patiënten die de eerste 24 weken behandeling in PATENT-CHILD voltooiden. Alle patiënten bleven riociguat krijgen in combinatie met ofwel ERA ofwel ERA + PCA's. De gemiddelde totale duur van blootstelling aan behandeling met riociguat was $109,79 \pm 80,38$ weken (tot 311,9 weken), waarbij 37,5% (n=9) van de patiënten werd behandeld gedurende ten minste 104 weken en 8,3% (n=2) gedurende ten minste 208 weken.

Gedurende de langetermijnnextensiefase (LTE-fase) bleven verbeteringen of stabilisatie in 6MWD gehandhaafd voor patiënten tijdens hun behandeling, met waargenomen gemiddelde veranderingen ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór de start van de behandeling [PATENT-CHILD]) van +5,86 m na 6 maanden, -3,43 m na 12 maanden, +28,98 m na 18 maanden en -11,80 m na 24 maanden.

Een meerderheid van de patiënten bleef stabiel wat betreft WHO functionele klasse II tussen de uitgangssituatie en maand 24. Klinische verslechtering werd waargenomen bij

8 (33,3%) proefpersonen in totaal, inclusief de hoofdfase. Ziekenhuisopname vanwege rechterhartfalen werd gemeld bij 5 (20,8%) proefpersonen. Gedurende de observatieperiode deden zich geen overlijdens voor.

Patiënten met pulmonale hypertensie die gepaard gaat met idiopathische interstitiële pneumonieën (PH-IIP)

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase II-onderzoek (RISE-IIP) ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van riociguat bij volwassen patiënten met symptomatische pulmonale hypertensie die gepaard gaat met idiopathische interstitiële pneumonieën (PH-IIP), werd vroegtijdig beëindigd als gevolg van een verhoogd risico op mortaliteit en ernstige bijwerkingen bij patiënten die behandeld werden met riociguat en een gebrek aan effectiviteit. Gedurende de hoofdfase kwamen meer patiënten die riociguat innamen te overlijden (11% vs 4%) en hadden meer patiënten serieuze bijwerkingen (37% vs 23%). In de langetermijnverlenging stierven meer patiënten die van de placebogroep naar riociguat waren overgegaan (21%) dan patiënten die in de groep riociguat bleven (3%).

Riociguat is daarom gecontra-indiceerd bij patiënten met pulmonale hypertensie die gepaard gaat met idiopathische interstitiële pneumonieën (zie rubriek 4.3).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Volwassenen

De absolute biologische beschikbaarheid van riociguat is hoog (94%). Riociguat wordt snel geabsorbeerd, waarbij maximale concentraties (C_{max}) 1 - 1,5 uur na het innemen van de tablet worden bereikt. Inname met voedsel verlaagde de AUC-waarde van riociguat enigszins, de C_{max} was 35% lager.

De biologische beschikbaarheid (AUC en C_{max}) voor oraal toegediend riociguat als vermalen tablet gemengd met appelmoes of water, is vergelijkbaar met die voor een hele tablet (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Kinderen kregen de riociguat-tablet met of zonder voedselinname. Uit farmacokinetische populatiemodellen is gebleken dat riociguat na orale toediening snel wordt geabsorbeerd bij zowel kinderen als volwassenen.

Distributie

Volwassenen

De binding aan plasma-eiwitten is hoog bij volwassenen, ongeveer 95%, waarbij serumalbumine en alfa-1-zure-glycoproteïne de belangrijkste bindingscomponenten zijn. Het distributievolume is matig-hoog met een distributievolume bij steady-state van ongeveer 30 l.

Pediatri sche patiënten

Er zijn geen specifieke gegevens van kinderen beschikbaar over de binding van riociguat aan plasma-eiwitten. Vss geschat via farmacokinetische populatiemodellen bij kinderen (leeftijd bereik: 6 tot < 18 jaar) na orale toediening van riociguat is gemiddeld 26 l.

Biotransformatie

Volwassenen

N-demethylering, gekatalyseerd door CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 en CYP2J2, is de belangrijkste biotransformatieroute van riociguat, waarbij de belangrijkste circulerende actieve metaboliet M1 wordt gevormd (farmacologische activiteit: 1/10 tot 1/3 van riociguat). Deze metaboliet wordt verder gemetaboliseerd tot het farmacologisch inactieve N-glucuronide.

CYP1A1 katalyseert de vorming van de belangrijkste metaboliet van riociguat in de lever en de longen. Het is bekend dat dit enzym geïnduceerd kan worden door polycyclische aromatische koolwaterstoffen, die bijvoorbeeld in sigarettenrook aanwezig zijn.

Pediatri sche patiënten

Er zijn geen specifieke gegevens van kinderen beschikbaar over metabolisme.

Eliminatie

Volwassenen

Totaal riociguat (onveranderde verbinding en metabolieten) wordt zowel via de nieren (33 - 45%) als via de gal/feces (48 - 59%) uitgescheiden. Ongeveer 4 - 19% van de toegediende dosis werd via de nieren uitgescheiden als onveranderd riociguat. Ongeveer 9 - 44% van de toegediende dosis werd teruggevonden in de feces als onveranderd riociguat.

Uit *in vitro* gegevens is gebleken dat riociguat en zijn belangrijkste metaboliet substraten zijn van de transporteiwitten P-gp (P-glycoproteïne) en BCRP (*breast cancer resistance protein*). Met een systemische klaring van ongeveer 3 - 6 l/uur kan riociguat worden geclassificeerd als een geneesmiddel met lage klaring. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt bij gezonde proefpersonen ongeveer 7 uur en bij patiënten ongeveer 12 uur.

Pediatri sche patiënten

Er zijn geen specifieke gegevens van kinderen beschikbaar over massabalansonderzoek en metabolisme. CL geschat via farmacokinetische populatiemodellen bij kinderen (leeftijd bereik: 6 tot < 18 jaar) na orale toediening van riociguat is gemiddeld 2,48 l/u. De geometrisch gemiddelde waarde voor halfwaardetijd ($t_{1/2}$) geschat via farmacokinetische populatiemodellen bedroeg 8,24 u.

Lineariteit

De farmacokinetiek van riociguat is van 0,5 tot 2,5 mg lineair. De inter-individuele variabiliteit (CV) van blootstelling aan riociguat (AUC) is voor alle doses ongeveer 60%.

Het farmacokinetische profiel bij kinderen is vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

Speciale populaties

Geslacht

Farmacokinetische gegevens laten geen relevante verschillen zien in de blootstelling aan riociguat als gevolg van het geslacht.

Oudere patiënten

Oudere patiënten (65 jaar en ouder) hadden hogere plasmaconcentraties dan jongere patiënten. De gemiddelde AUC-waarden waren bij ouderen ongeveer 40% hoger, voornamelijk door de lagere (schijnbare) totale en renale klaring.

Interetnische verschillen

Bij volwassenen laten farmacokinetische gegevens geen relevante interetnische verschillen zien.

Verschillende gewichtscategorieën

Bij volwassenen laten farmacokinetische gegevens geen relevante verschillen in blootstelling aan riociguat zien als gevolg van lichaamsgewicht.

Leverinsufficiëntie

Bij cirrotische volwassen patiënten (niet-rokers) met lichte leverinsufficiëntie (geclassificeerd als Child-Pugh A) was de gemiddelde AUC van riociguat 35% hoger dan bij de gezonde controlegroep; dit ligt binnen de intra-individuele variabiliteit. Bij cirrotische patiënten (niet-rokers) met matige leverinsufficiëntie (geclassificeerd als Child-Pugh B) was de gemiddelde AUC van riociguat 51% hoger dan bij de gezonde controlegroep. Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (geclassificeerd als Child-Pugh C).

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar van kinderen met leverinsufficiëntie.

Patiënten met ALAT > 3 x ULN en bilirubine > 2 x ULN zijn niet onderzocht (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

In het algemeen waren de gemiddelde, voor dosis en gewicht genormaliseerde blootstellingswaarden voor riociguat bij personen met nierinsufficiëntie hoger dan bij personen met een normale nierfunctie. Overeenkomstige waarden voor de belangrijkste metaboliet waren bij personen met nierinsufficiëntie hoger dan bij gezonde personen. Bij niet-rokers met lichte (creatinineklaring 80 - 50 ml/min), matige (creatinineklaring < 50 - 30 ml/min) of ernstige (creatinineklaring < 30 ml/min) nierinsufficiëntie waren de plasmaconcentraties van riociguat (AUC-waarden) met respectievelijk 53%, 139% en 54% verhoogd.

Een beperkte hoeveelheid gegevens is beschikbaar van patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min en er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten die worden gedialyseerd.

Vanwege de hoge binding aan plasma-eiwitten is riociguat naar verwachting niet dialyseerbaar.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar van kinderen met nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij enkelvoudige dosering, fototoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniciteit.

Effecten die in toxiciteitsonderzoek met herhaalde dosering werden waargenomen, werden voornamelijk veroorzaakt door de versterkte farmacodynamische activiteit van riociguat (hemodynamische effecten en relaxerende effecten op de gladde spieren).

Bij groeiende, juveniele en adolescente ratten werden effecten op de botvorming gezien. Bij juveniele ratten bestonden de veranderingen uit verdikking van trabeculair bot, en uit hyperostose en vervorming van metafysair en diafysair bot, terwijl bij adolescente ratten een algehele toename van de botmassa werd waargenomen bij doses die 10 maal die van de ongebonden AUC bij pediatrie patiënten waren. De klinische relevantie van deze bevinding is niet bekend. Dergelijke effecten werden niet waargenomen bij juveniele ratten bij doses ≤ 2 maal die van de ongebonden AUC bij pediatrie patiënten, of bij volwassen ratten. Er werden geen nieuwe doelorganen vastgesteld.

In een vruchtbaarheidsstudie met ratten kwam een verminderd gewicht van de testes voor bij systemische blootstelling van ongeveer 7 maal de blootstelling bij mensen, terwijl er geen effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid werd gezien. Er werd een matig-hoge passage van de placentabarrière waargenomen. In een ontwikkelingstoxiciteitsstudie bij ratten en konijnen is reproductietoxiciteit van riociguat aangetoond. Bij ratten werd een verhoogd percentage cardiale misvormingen waargenomen, evenals een verlaagd bevruchtingspercentage door vroegtijdige resorptie, bij een maternale systemische blootstelling van ongeveer 8 maal de blootstelling bij mensen

(3 maal daags 2,5 mg). Bij konijnen werden vanaf een systemische blootstelling van ongeveer 4 maal de blootstelling bij mensen (3 maal daags 2,5 mg) abortus en foetale toxiciteit gezien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

microkristallijne cellulose
crospovidon (type B)
hypromellose 5 cP
magnesiumstearaat
lactosemonohydraat
natriumlaurylsulfaat

Filmomhulling:

hydroxypropylcellulose
hypromellose 3 cP
propyleenglycol (E 1520)
titaandioxide (E 171)
ijzeroxide geel (E 172) (alleen in tabletten van 1 mg, 1,5 mg, 2 mg en 2,5 mg)
ijzeroxide rood (E 172) (alleen in tabletten van 2 mg en 2,5 mg)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van PP/aluminiumfolie
Verpakkingsgrootten: 42, 84, 90 of 294 filmomhulde tabletten
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Adempas 0,5 mg filmomhulde tabletten

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg filmomhulde tabletten

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg filmomhulde tabletten

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg filmomhulde tabletten

EU/1/13/907/0010

EU/1/13/907/0011

EU/1/13/907/0012

EU/1/13/907/0019

Adempas 2,5 mg filmomhulde tabletten

EU/1/13/907/0013

EU/1/13/907/0014

EU/1/13/907/0015

EU/1/13/907/0020

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 maart 2014

Datum van laatste verlenging: 18 januari 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.