

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ADEMPAS® 1,5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 1,5 mg riociguat içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sıgır) 38,7 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir yüzünde "Bayer" logosu, diğer yüzünde "1,5" ve "R" baskısı bulunan, sarı-turuncu renkte, yuvarlak, bikonveks tabletler (çentiksiz 6 mm çapında, 9 mm kavis yarıçapında ve 87,5 mg ağırlığında).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Grup 4): ADEMPAS,

- inoperabl KTEPH'li,
 - cerrahi tedavi sonrasında dirençli veya nükseden KTEPH'li
- erişkin hastaların tedavisinde egzersiz kapasitesinin ve DSÖ fonksiyonel sınıfının iyileştirilmesinde endikedir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH, DSÖ Grup 1):

ADEMPAS, erişkin PAH hastalarının tedavisinde, egzersiz kapasitesinin ve DSÖ fonksiyonel sınıfının iyileştirilmesinde ve klinik kötüye gidişin geciktirilmesinde endikedir.

Riociguatın etkililiği tek başına kullanıldığında, ya da endotelin reseptör antagonistleri veya prostanoidler ile kombinasyon tedavisi almakta olan hastalarda gösterilmiştir.

Etkililiği ortaya koyan çalışmalarda ağırlıklı olarak, DSÖ fonksiyonel sınıfı II-III olan ve idiyoPATİK veya kalıtsal PAH ya da bağ doku hastalığı ile ilişkili PAH etiyoLOJileri olan hastalar yer almıştır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve sũresi:

Tedavi sadece KTEPH veya PAH tedavisinde deneyimli bir hekim/sağlık profesyoneli tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir.

Erişkinler

Tedavi başlangıcı

Önerilen başlangıç dozu, 2 hafta sũreyle gũnde ũ kez alınan 1 mg'dır. Tabletler yemeklerle birlikte ya da ayrı olarak, aralarında yaklaşık 6 ila 8 saat bırakılarak gũnde ũ kez alınmalıdır.

Sistolik kan basıncı ≥ 95 mmHg ise ve hastada hipotansiyon bulgu ve belirtileri bulunmuyorsa, dozaj, 2 haftalık aralıklarla ve 0,5 mg'lık artışlarla maksimum gũnde ũ kez 2,5 mg'a yũkseltilmelidir. Bazı PAH hastalarında gũnde ũ defa 1,5 mg'lık dozla 6 dakika yũrũme mesafesine yeterli yanıt alınabilir. Sistolik kan basıncı 95 mmHg'nin altına dũřerse, hastanın hipotansiyon bulgu ve belirtileri gũstermiyor olması koşuluyla mevcut doz uygulamasına devam edilmelidir. Doz yũkseltme aşamasında herhangi bir zamanda sistolik kan basıncı 95 mmHg'nin altına dũřerse ve hasta hipotansiyon işaret veya semptomları gũsterirse, mevcut doz gũnde ũ kez 0,5 mg oranında dũřũrũlmelidir.

İdame dozu

Hipotansiyon bulgu ve belirtileri ortaya çıkmadığı sũrece kişiye gũre ayarlanmış olan doz ile devam edilmelidir. ADEMPAS'ın maksimum toplam gũnlũk dozu 7,5 mg'dır (gũnde 3 defa 2,5 mg). Bir dozun unutulması durumunda, tedaviye planlandığı şekilde bir sonraki dozla devam edilmelidir.

İntolerans sũz konusu ise, tedavinin herhangi bir zamanında dozun azaltılması dũřũnũlebilir.

Besinler

Tablet, yemeklerle birlikte ya da ayrı olarak alınabilir. Hipotansiyona yatkın hastalarda, tedbir amaçlı olarak, riociguatin açlık durumundaki pik plazma dũzeyleri tokluk durumuna gũre artmış olduğundan, ADEMPAS'ın tok ve a alımı arasında değişiklik yapılması önerilmez (Bkz. Bũlũm 5.2).

Tedavinin kesilmesi

Tedaviye ũ gũn veya daha uzun sũreyle ara verilmesinin gerektiği durumlarda, tedaviye 2 hafta sũreyle gũnde ũ kez 1 mg olacak şekilde yeniden başlanır ve yukarıda tarif edilen doz titrasyon rejimi ile tedaviye devam edilir.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

Ezilmiş tabletler

Tabletleri bũtũn olarak yutamayan hastalar için, ADEMPAS kullanımdan hemen ũnce ezilerek, su ya da elma pũresi gibi yumuşak gıdalar ile karıştırılabilir ve oral yoldan verilebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Tedavinin başlangıcında bireysel olarak yapılan doz titrasyonu, dozun, hastanın ihtiyacına göre ayarlanmasına olanak tanımaktadır.

Böbrek yetmezliği:

Ciddi böbrek yetmezliği bulunan hastalardaki (kreatinin klirensi <30 mL/dak) veriler kısıtlıdır ve diyaliz tedavisi görmekte olan hastalar için veri yoktur. Bu nedenle ADEMPAS'ın bu hastalarda kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4)

Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği bulunan hastalarda (kreatinin klirensi <80 - 30 mL/dak) ADEMPAS'a maruziyetin daha yüksek olduğu görülmüştür (bkz. Bölüm 5.2). Böbrek yetmezliği olan hastalarda yüksek hipotansiyon riski bulunduğundan, bireysel doz titrasyonu sırasında özellikle dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Ciddi karaciğer yetmezliği (Child Pugh C) olan hastalar ile çalışılmamıştır ve bu nedenle bu hastalarda ADEMPAS kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Orta derecede karaciğer yetmezliği (Child Pugh B) olan hastalar bu ilaca karşı daha yüksek maruziyet göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.2). Bireysel doz titrasyonu sırasında özellikle dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda ve adolesanlarda ADEMPAS'ın etkililiği veya güvenliliği belirlenmemiştir. Klinik veri mevcut değildir. Klinik olmayan veriler, kemik gelişimi üzerinde advers etki göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bu bulguların sonuçları hakkında daha fazla bilgi elde edilene kadar, ADEMPAS'ın büyüyen çocuklarda ve adolesanlarda kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4)

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda (65 yaş veya üzeri), bireysel doz titrasyonu sırasında özellikle hipotansiyon riskinden dolayı dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Diğer:**Sigara kullanımı**

Düşük yanıt riski nedeniyle, halen sigara kullanmakta olan kişilere sigarayı bırakmaları tavsiye edilmelidir. Sigara içen kişilerde ADEMPAS'ın plazma konsantrasyonları, sigara içmeyen kişilere göre azalmıştır. Tedavi sırasında sigara içen ya da sigaraya başlayan hastalarda, günde üç defa 2,5 mg'lık maksimum doz artışı gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2) Sigarayı bırakan hastalarda dozun düşürülmesi gerekebilir.

Güçlü, çok yolaklı CYP/P-glikoprotein (P-gp) ve meme kanseri direnç proteini (BCRP) inhibitörlerinden stabil dozda kullanan hastalar

ADEMPAS'ın azol antimikotikler (örn. ketokonazol, itrakonazol) gibi güçlü, çok yolaklı CYP ve P-gp/BCRP inhibitörleri veya HIV proteaz inhibitörleri (örn. ritonavir) ile birlikte uygulanması ADEMPAS maruziyetini artırır (Bkz. Bölüm 4.5). ADEMPAS güçlü, çok yolaklı CYP ve P-gp/BCRP inhibitörlerinden stabil dozlarda alan hastalara başlandığında, hipotansiyon riskini azaltmak için günde üç kez 0,5 mg'lık bir riociguat başlangıç dozu düşünülmelidir. Başlangıçta ve tedavi sırasında hipotansiyon belirti ve semptomları izlenmelidir. Hastada hipotansiyon belirtileri veya semptomları gelişirse, 1 mg veya üzerinde

ADEMPAS dozları alan hastalar için bir doz azaltımı düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

4.3. Kontrendikasyonlar

- PDE-5 inhibitörleri (sildenafil, tadalafil, vardenafil gibi) ile birlikte kullanımında (Bkz. Bölüm 4.5).
- Ciddi karaciğer bozukluğu bulunan kişilerde (Child Pugh C)
- Etkin madde ya da bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde
- Gebelik (Bkz. Bölüm 4.4, 4.6 ve 5.3).
- Nitratlarla veya nitrik oksit açığa çıkaran bileşikler ile (örn. amil nitrit) herhangi bir formda, bazı keyif verici maddeler de dahil olmak üzere, eşzamanlı uygulanmasında (Bkz. Bölüm 4.5).
- Tedavi başlangıcında sistolik kan basıncı < 95 mmHg olan kişilerde
- İdiyopatik interstisyel pnömoniler ile ilişkili pulmoner hipertansiyon (PH-İİP) bulunan hastalarda (Bkz. Bölüm 5.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda, riociguat çalışmaları esas olarak idiyopatik veya kalıtsal PAH ve bağ dokusu hastalığına bağlı PAH ve düzeltilmiş basit konjenital kalp hastalığı ile ilişkili PAH ile ilgili türlerde gerçekleştirilmiştir. Üzerinde çalışma yapılmamış diğer PAH türlerinde riociguat kullanımı önerilmez (Bkz. Bölüm 5.1).

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda, potansiyel olarak küratif bir seçenek olduğundan tercih edilen tedavi pulmoner endarterektomidir. Standart tıbbi uygulamaya göre, uzman tarafından opere edilebilirlik değerlendirmesi riociguat tedavisinden önce yapılmalıdır.

Pulmoner veno-oklüzif hastalık (PVOH)

Pulmoner vazodilatörler, PVOH’si olan hastalarda kardiyovasküler durumu anlamlı ölçüde kötüleştirebilirler. Bu nedenle, ADEMPAS’ın bu tip hastalarda kullanılması önerilmemektedir. Pulmoner ödem belirtilerinin ortaya çıkması halinde, ilişkili PVOH olasılığı değerlendirilmelidir ve teyid edilirse ADEMPAS ile tedavi kesilmelidir.

Solunum yolu kanaması

Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda, başta antikoagülan tedavisi alanlar olmak üzere, solunum yolu kanaması olasılığı yüksektir. Antikoagülan kullanan hastaların yaygın tıbbi uygulamaya göre dikkatli takip edilmesi önerilmektedir.

Ciddi ve ölümcül solunum yolu kanaması riski riociguat tedavisi ile daha fazla artabilir; bu risk artışı özellikle bronşiyal arteriyel embolizasyon ile kontrol altına alınanlar dahil yakın zamanda ciddi hemoptizi epizodları öyküsü gibi risk faktörleri varlığında geçerlidir. Ciddi hemoptizi öyküsü olan veya önceden bronşiyal arteriyel embolizasyon geçirmiş hastalarda riociguat kullanımından kaçınılmalıdır. Solunum yolu kanaması durumunda, reçeteyi yazan hekimin tedavinin devamına ilişkin olarak düzenli aralıklarla fayda risk değerlendirmesi yapması gerekir.

Ciddi kanama riociguat kullanan hastaların %2,4’ünde (12/490) görülürken, plasebo grubu hastalarında bu oran 0/214 olmuştur. Ciddi hemoptizi riociguat kullanan hastaların %1’inde (5/490) görülürken, plasebo grubu hastalarında bu oran 0/214 olmuştur ve ölümcül sonuçlu

bir olay da buna dahildir. Ciddi hemorajik olaylara 2 hastada görülen vajinal hemoraji, 2 hastada görülen kateter bölgesinde hemoraji ve 1'er hastada görülen subdural hematoma, hematemez ve intraabdominal hemoraji de dahildir.

Hipotansiyon

Riociguat kan basıncının düşürülmesine neden olabilen vazodilatör özelliklere sahiptir. Riociguat reçetelemeden önce, hekimlerin altta yatan bazı rahatsızlıkların bulunduğu hastaların vazodilatör etkilerden olumsuz şekilde etkilenip etkilenmeyeceğini dikkatli bir şekilde değerlendirmesi gerekir (örn. antihipertansif tedavi alan hastalar veya istirahat halinde hipotansiyon, hipovolemi, şiddetli sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu veya otonomik disfonksiyon bulunan hastalar).

Riociguat, sistolik kan basıncı 95 mmHg'nın altındaki hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3). 65 yaşından büyük hastalar daha fazla hipotansiyon riski taşımaktadır. Dolayısıyla, bu hastalarda riociguat uygulaması sırasında dikkatli olunmalıdır.

Böbrek yetmezliği

Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 mL/dk.) olan hastalarla ilgili sınırlı veri bulunmaktadır ve diyaliz tedavisi almakta olan hastalara ilişkin veri yoktur; dolayısıyla riociguat bu hastalarda önerilmez. Hafif veya orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalar pivot çalışmalara dahil edilmiştir. Bu hastalarda daha fazla riociguat maruziyeti söz konusudur (Bkz. Bölüm 5.2). Bu hastalarda hipotansiyon riski daha yüksek olduğundan, bireysel doz titrasyonu sırasında özellikle dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Ciddi karaciğer yetmezliği (Child Pugh C) olan hastalarla ilgili deneyim yoktur; riociguat bu hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). FK verileri orta derecede karaciğer yetmezliği (Child Pugh B) bulunan hastalarda riociguat maruziyetinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (bkz. Bölüm 5.2). Bireysel doz titrasyonu sırasında özellikle dikkatli olunmalıdır.

Tedavinin başlangıcından önce yükselmiş karaciğer aminotransferaz değerleri (>3 x Normal Üst Sınır (ULN)) veya yükselmiş direkt bilirubin (>2 x ULN) değerleri görülen hastalarda riociguatla klinik deneyim bulunmamaktadır ve bu hastalarda riociguat önerilmez.

Gebelik/doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

ADEMPAS gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Bu sebeple, potansiyel gebelik riski bulunan kadın hastalar, etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. Aylık gebelik testi yapılması tavsiye edilir.

Sigara kullananlar

Sigara içen kişilerde riociguatın plazma konsantrasyonları, sigara içmeyen kişilere göre azalmıştır. Tedavi sırasında sigara kullanmayı bırakan ya da kullanmaya başlayan hastalarda riociguat dozunun ayarlanması gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Diğer tıbbi ürünlerle eşzamanlı kullanım

- Riociguatın güçlü, çok yolaklı sitokrom P450 (CYP) inhibitörleri ve P-gp (P-glikoprotein)/BCRP (meme kanseri direnç proteini) inhibitörleri gibi azol antimikotikler (örn. ketokonazol, posakonazol, itrakonazol) ya da HIV proteaz inhibitörleri (örn.

ritonavir) ile eşzamanlı kullanılması, riociguat maruziyetinde belirgin bir artışla sonuçlanır(Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2).

- Güçlü, çok yolaklı CYP inhibitörleri ve P-gp/BCRP inhibitörlerinden stabil dozlarda alan hastalara ADEMPAS reçete edilmeden önce her hasta için ayrı ayrı fayda-risk analizi yapılmalıdır. Hipotansiyon riskini azaltmak için doz azaltımı ve hipotansiyon belirti ve semptomlarının izlenmesi düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).
- Stabil dozlarda ADEMPAS alan hastalarda, sınırlı veri sebebiyle doz önerisi yapılamadığından güçlü, çok yolaklı CYP inhibitörleri ve P-gp/BCRP inhibitörlerinin başlanması tavsiye edilmez. Alternatif tedaviler değerlendirilmelidir.
- Riociguatın tirozin kinaz inhibitörü erlotinib gibi güçlü CYP1A1 inhibitörleri ve immünosupresif ilaç siklosporin A gibi güçlü P-gp (P-glikoprotein)/BCRP (meme kanseri direnç proteini) inhibitörleri ile eşzamanlı kullanılması, riociguat maruziyetini artırabilir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2). Bu ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır. Kan basıncı takip edilmeli ve riociguat dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 38,7 mg laktöz monohidrat ihtiva eder. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik Etkileşimler:

Güçlü, çok yolaklı CYP/P ve P-gp/BCRP inhibitörleri ile eş zamanlı kullanım

Antifungaller

In vitro ortamda, güçlü bir CYP3A4 ve P-glikoprotein (P-gp) inhibitörü olarak sınıflandırılan ketokonazolün, riociguat metabolizması ve atılımı için çok yolaklı bir CYP ve P-gp/ meme kanseri direnç proteini (BCRP) inhibitörü” olduğu gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.2). Riociguatın günde bir kez 400 mg ketokonazol ile birlikte uygulanması sonucunda ortalama EAA değerinde %150 (%370’e kadar) artış ve ortalama C_{maks} değerinde %46 artış meydana gelmiştir. Terminal yarılanma ömrü 7,3 saatten 9,2 saate uzarken, toplam vücut klerensi 6,1 L/saatten 2,4 L/saate düşmüştür.

Ketokonazol veya itrakonazol gibi güçlü, çok yolaklı CYP ve P-gp/BCRP inhibitörlerinden stabil dozlarda alan hastalarda ADEMPAS tedavisine başlandığında hipotansiyon riskini azaltmak için günde üç kez 0,5 mg'lık bir riociguat başlangıç dozu düşünülmelidir. Başlangıçta ve tedavi sırasında hipotansiyon belirti ve semptomları izlenmelidir. Hastada hipotansiyon belirtileri veya semptomları gelişirse, 1 mg veya üzerinde ADEMPAS dozları alan hastalar için bir doz azaltımı düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.2).

Stabil dozlarda ADEMPAS alan hastalarda, sınırlı veri sebebiyle doz önerisi yapılamadığından güçlü, çok yolaklı CYP inhibitörleri ve P-gp/BCRP inhibitörlerinin başlanması tavsiye edilmez. Alternatif tedaviler değerlendirilmelidir.

Diğer CYP/P ve P-gp/BCRP inhibitörleri ile eş zamanlı kullanım

İmmünoşüpresif ilaç siklosporin A gibi, P-gp/BCRP'yi güçlü bir şekilde inhibe eden ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

UDP-Glikoziltransferazlar (UGT) 1A1 ve 1A9 inhibitörleri, farmakolojik olarak aktif olan riociguat metaboliti M1'in maruziyetini potansiyel olarak artırabilir (farmakolojik aktivite: riociguatın 1/10'u ila 1/3'ü). Bu maddelerle birlikte uygulama için doz titrasyonu ile ilgili tavsiyeye uyunuz (bkz. bölüm 4.2).

In vitro araştırılan rekombinant CYP izoformlarından CYP1A1, riociguat ana metaboliti oluşumunu en etkili şekilde katalize eden olmuştur. Tirozin kinaz inhibitörleri sınıfı, CYP1A1'in potent inhibitörleri olarak tanımlanmış olup, *in vitro* ortamda erlotinib ve gefitinib en yüksek inhibitör potansı göstermiştir. Buna göre, CYP1A1 inhibisyonuna bağlı ilaç-ilac etkileşimi (Bkz. Bölüm 5.2), özellikle sigara kullanan kişilerde riociguat maruziyetinde artışa neden olabilir. Bu nedenle güçlü CYP1A1 inhibitörleri dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Güçlü ve selektif CYP3A4 inhibitörü olarak sınıflandırılmış ve ayrıca zayıf ila orta P-gp inhibitörü olduğu bildirilen klaritromisin (günde iki kez 500 mg) ile birlikte uygulama, ortalama riociguat EAA değerini %41 oranında artırmış, C_{maks} değerinde anlamlı değişikliğe yol açmamıştır. Bunun klinik olarak ilgili olduğu düşünülmektedir.

Gastrik pH değerini yükselten tıbbi ürünlerle eş zamanlı kullanım

Riociguat, asidik ortam ile karşılaştırıldığında nötr pH değerlerinde daha düşük çözünürlük sergilemektedir. Üst gastrointestinal pH değerini artıran ilaçların bir arada kullanılması, oral biyoyararlanımda azalmaya neden olabilir.

Proton pompası inhibitörü omeprazol (günde bir kez 40 mg) ile ön ve birlikte tedavi, ortalama riociguat EAA değerini %26 ve ortalama C_{maks} değerini %35 azaltmıştır. Bunun klinik olarak ilgili olduğu düşünülmektedir.

Eşzamanlı antiasit alüminyum hidroksit/magnezyum hidroksit uygulanması, riociguatın ortalama EAA değerini %34 ve ortalama C_{maks} değerini %56 düşürmüştür (Bkz. Bölüm 4.2). Antiasitler ADEMPAS'tan iki saat önce veya en az bir saat sonra alınmalıdır.

CYP3A4 indükleyicileri ile eş zamanlı kullanım

CYP3A4'ün orta düzeyli indükleyicisi olduğu bildirilmiş olan bosentan, PAH hastalarında riociguatın kararlı durumdaki plazma konsantrasyonlarını %27 oranında azaltmıştır; (Bkz. Bölüm 4.1 ve 5.1). Bosentan ile birlikte uygulama için doz titrasyonu ile ilgili tavsiyeye uyunuz (bkz. bölüm 4.2).

Riociguatın güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn. fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton veya sarı kantaron [St. John's Wort]) ile eşzamanlı uygulanması da riociguat plazma konsantrasyonunun azalmasına neden olabilir.

Sigara kullanımı

Sigara kullanan kişilerde riociguat maruziyeti %50-60 oranında azalmıştır (Bkz. Bölüm 5.2). Bu nedenle, hastalara sigarayı bırakmaları tavsiye edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Riociguatın diğer maddeler üzerindeki etkileri

In vitro ortamda riociguat ve ana metaboliti, terapötik plazma konsantrasyonlarında, majör CYP izoformlarının (CYP 3A4 dahil) ya da taşıyıcılarının (örn. P-gp/BCRP) inhibitörleri ya da indükleyicileri değildir.

Hastalar ADEMPAS tedavisi sırasında gebe kalmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3)

Riociguat (günde üç defa 2,5 mg) sağlıklı kadın gönüllülere eş zamanlı olarak uygulandığında levonorgestrel ve etinil östradiol içeren kombine oral kontraseptiflerin plazma düzeylerinde klinik olarak anlamlı bir etki göstermemiştir. Bu çalışmaya göre ve riociguat ilgili metabolik enzimlerin herhangi birinin indüktörü olmadığından diğer hormonal kontraseptiflerle de hiçbir farmakokinetik etkileşim beklenmemektedir.

Riociguat ve ana metabolitinin *in vitro* ortamda CYP1A1'in güçlü inhibitörleri olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle erlotinib veya granisetron gibi, anlamlı düzeyde CYP1A1 aracılı biyotransformasyon yoluyla temizlenen ilaçlarla eşzamanlı kullanımında, klinik açıdan belirgin ilaç-ilaç etkileşimlerinin gerçekleşme olasılığı göz ardı edilemez.

Farmakodinamik Etkileşimler:

Nitratlar

Bir klinik çalışmada ADEMPAS'ın en yüksek dozu, (2,5 mg tablet, günde üç defa), dilaltı nitrogliserinin (0,4 mg) kan basıncı düşürücü etkisini, ilaç alındıktan 4 ve 8 saat sonra güçlendirmiştir. Bu nedenle, ADEMPAS'ın nitratlarla veya nitrik oksit açığa çıkaran bileşikler ile (amil nitrit gibi) herhangi bir formda, bazı keyif verici maddeler de dahil olmak üzere, eşzamanlı uygulanması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

PDE-5-inhibitörleri

Hayvan modelleri üzerinde gerçekleştirilen klinik öncesi çalışmalarda, sildenafil ya da vardenafil ile riociguat kombine edildiğinde, sistemik kan basıncını düşürücü aditif etki gösterilmiştir. Bazı vakalarda artan dozlarla birlikte sistemik kan basıncı üzerinde aditif etkiler gözlenmiştir.

Stabil sildenafil tedavisindeki (günde üç kez 20 mg) 7 PAH hastası ile gerçekleştirilen araştırma amaçlı bir etkileşim çalışmasında, riociguatın tek dozları (ardışık olarak 0,5 mg ve 1 mg) aditif hemodinamik etkiler göstermiştir. Bu çalışmada 1 mg riociguatın üzerindeki dozlar incelenmemiştir.

Tek başına sildenafil tedavisine kıyasla stabil sildenafil tedavisi (günde üç kez 20 mg) ve riociguat (günde üç kez 1 mg- 2,5 mg) uygulanan 18 PAH hastasında 12 haftalık bir kombinasyon çalışması gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın uzun süreli uzatma kısmında (kontROLSÜZ tasarım), sildenafil ve riociguatın birlikte kullanılması, ağırlıklı olarak hipotansiyon nedeniyle olmak üzere yüksek oranda çalışmadan ayrılmalar ile sonuçlanmıştır. Çalışılan popülasyonda, kombinasyonunun olumlu klinik etkisi olduğu yönünde bir kanıt mevcut değildir.

Riociguatın spesifik fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörleri (sildenafil, tadalafil, vardenafil gibi) ile birlikte kullanılması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3).

PDE5 inhibitörleri ve riociguat arasında geçiş

RESPITE çalışması, PDE5 inhibitörlerinden riociguat'a geçişi araştırmak için stabil PDE5 inhibitörleri kullanan 61 yetişkin PAH hastasında yapılmış 24 haftalık, kontrollü olmayan bir çalışmadır. Tüm hastalar DSÖ fonksiyonel sınıfı III olup % 82'si daha önce bir endotelin reseptör antagonisti (ERA) ile tedavi görmüştür. PDE5 inhibitörlerinden riociguat'a geçiş için sildenafil için medyan tedavi gerektirmeyen süre 1 gün, tadalafil için ise 3 gün olmuştur. Toplamda, çalışmada gözlemlenen güvenlilik profili, pivot çalışmalarda gözlenenlere benzer olmuş ve geçiş döneminde bildirilen ciddi advers olay bildirilmemiştir.

Çalışma ilacı ile ilgili olmayan 2 ölüm olayı dahil olmak üzere altı hastada (%10) en az bir klinik kötüleşme olayı görülmüştür. Başlangıca göre değişiklikler seçili hastalarda 6DYM'de (+ 31m), beyin natriüretik peptid N-terminal prohormon (NT-proBNP) seviyelerinde (-347 pg / mL) ve DSÖ fs I / II / III / IV, %'de (2/52/46/0) ve kardiyak indekste (+0,3 L / dak / m²) iyileşmeler gibi faydalı etkiler ortaya çıkarmıştır.

Riociguat uygulamasından en az 24 saat önce sildenafil, veya en az 48 saat önce tadalafil kesilmelidir. Bir PDE5 inhibitörünün uygulanmasından en az 24 saat önce riociguat kesilmelidir. Herhangi bir geçişten sonra hipotansiyon belirtisi ve semptomlarının izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.3, 5.1).

Çözünür Guanilat Siklaz Stimülatörleri

Riociguatın diğer çözünür guanilat siklaz simülatörleriyle birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Varfarin/Fenprokumon

Riociguat ve varfarin ile eşzamanlı tedavi, antikoagülana bağlı protrombin zamanını değiştirmemiştir. Riociguatın diğer kumarin türevleri (örn. fenprokumon) ile eşzamanlı uygulanmasının da protrombin zamanını değiştirmesi beklenmemektedir.

Riociguat ve CYP2C9 substratı varfarin arasında karşılıklı farmakokinetik etkileşimler olmadığı *in vivo* koşullarda gösterilmiştir.

Asetil salisilik asit

Riociguat insanlarda ne asetilsalisilik asidin neden olduğu kanama zamanı üzerinde artırıcı etki göstermiş ne de trombosit agregasyonunu etkilemiştir.

Diğer maddelerin riociguat üzerindeki etkileri

Riociguat esas olarak sitokrom P450 aracılı (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2) oksidatif metabolizma, değişmemiş ilacın doğrudan safra/feçes ile atılımı ve değişmemiş ilacın glomerüler filtrasyonla böbreklerden atılımı yoluyla vücuttan temizlenir.

Güçlü, çok yolaklı CYP/P ve P-gp/BCRP inhibitörleri ile eş zamanlı kullanım

Yüksek derecede aktif antiretroviral tedavi (HAART)

İn vitro, abakavir, rilpivirin, efavirenz, ritonavir, kobikistat ve elvitegravir, CYP1A1'i ve riociguat metabolizmasını, en güçlü inhibitör olarak abakavir ile listelenen düzeyde inhibe etmiştir. Kobikistat, ritonavir, atazanavir ve darunavir ayrıca CYP3A inhibitörleri olarak sınıflandırılmaktadır. Ek olarak ritonavir, P-gp inhibisyonu göstermiştir.

HIV hastalarında yapılan bir başka çalışmada HAART'ın (abakavir, atazanavir, kobikistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtrikitabin, lamivudin, rilpivirin, ritonavir ve tenofovirin farklı kombinasyonları dahil) rıociguat maruziyeti üzerine etkisi araştırılmıştır. HAART kombinasyonlarının birlikte uygulanması, rıociguat'ın ortalama EAA değerinde yaklaşık %160'a kadar bir artışa ve ortalama C_{max} 'ta yaklaşık %30'luk bir artışa neden olmuştur. HAART'ta kullanılan farklı HIV ilacı kombinasyonları ile birlikte tek doz 0,5 mg rıociguat alan HIV hastalarında gözlemlenen güvenlilik profili, diğer hasta popülasyonları ile genellikle benzer olmuştur.

Stabil dozlarda güçlü, çok yolaklı CYP (özellikle CYP1A1 CYP3A4) ve P-gp/BCRP inhibitörlerinden alan hastalarda, örneğin HAART'ta bulunduğu gibi ADEMPAS tedavisi başlandığında hipotansiyon riskini azaltmak için azaltılmış bir başlangıç dozu düşünülmelidir. Bu hastaların hipotansiyon belirti ve semptomları açısından izlenmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Özel Popülasyona ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda yürütülmüş etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hastalara, gebe kalmaları veya gebelikten şüphelenmeleri halinde hekim/sağlık profesyoneliyle iletişim kurmaları tavsiye edilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, ADEMPAS tedavisinin başlangıcından itibaren ve ADEMPAS tedavisinden sonraki 1 ay boyunca etkili doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır. Hastalar, yüksek oranda etkili bir doğum kontrol yöntemi (rahim içi araç [RIA, kontraseptif implant veya tubal sterilizasyon) veya yöntemlerin kombinasyonunu (bariyer yöntemiyle birlikte hormon yöntemi veya iki bariyer yöntemi) kullanmayı tercih edebilir. Seçilen doğum kontrol yöntemi partnere vazektomi uygulanmasıysa, bu yöntemle birlikte hormon veya bariyer yöntemi de kullanılmalıdır.

Fetüse yönelik risk veya hastaya hangi doğum kontrol yönteminin önerilmesi gerektiği konusunda herhangi bir şüphe olması halinde, bir kadın doğum uzmanına danışılması tavsiye edilir.

Gebelik dönemi

Rıociguatın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Bu nedenle ADEMPAS gebelik döneminde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Aylık gebelik testi yapılması tavsiye edilir.

Laktasyon dönemi

Riociguatın emziren kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, riociguatın sütle atıldığını göstermektedir.

Emzirilen çocuklarda ciddi advers reaksiyonların ortaya çıkma olasılığı nedeniyle, ADEMPAS emzirme döneminde kullanılmamalıdır. Anne sütü almakta olan çocuğa yönelik risk göz ardı edilemez.

Bu ilaç ile tedavi sırasında emzirmeye ara verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanlarda riociguatın fertilite üzerindeki etkilerini değerlendirmek için spesifik bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Sıçanlar üzerinde yapılan üreme toksisitesi çalışmasında testis ağırlığında azalma görülmüştür ancak fertilite üzerine etkisi yoktur (Bkz. Bölüm 5.3). Bu bulgunun insanlar ile ilişkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ADEMPAS, araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde orta düzeyde etkiye sahiptir.

Baş dönmesi bildirilmiştir, araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilir (Bkz. Bölüm 4.8). Hastalar araç veya makine kullanmadan önce, ADEMPAS'a nasıl tepki verdiklerinin farkında olmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

ADEMPAS'ın güvenliliği, en az bir riociguat dozu almış olan 681'in üzerinde KTEPH veya PAH hastasının yer aldığı faz III çalışmalarda değerlendirilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

ADEMPAS'ın güvenlilik profilinin her iki popülasyonda benzer olduğu görülmüş olduğundan, plasebo kontrollü, 12 ve 16 haftalık klinik çalışmalarda tanımlanan advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler) aşağıdaki listede birleştirilmiş sıklıklar şeklinde gösterilmektedir.

İstenmeyen etkilerin büyük çoğunluğuna vaskülatürde veya gastrointestinal sistemde düz kas hücrelerinin relaksasyonu neden olmuştur.

En yaygın olarak bildirilen, ADEMPAS ile tedavi edilen (günde üç kez 2,5 mg'a kadar) hastaların \geq %10'unda ortaya çıkan advers reaksiyonlar şunları içermiştir: baş ağrısı, baş dönmesi, dispepsi ve gastrit, periferik ödem, bulantı, diyare ve kusma.

ADEMPAS ile tedavi edilen KTEPH veya PAH hastalarında ciddi hemoptizi ve pulmoner hemoraji (ölümle sonuçlanan vakalar dahil) gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Advers reaksiyonların listesi

ADEMPAS ile gözlenen advers ilaç reaksiyonları, aşağıda listelenmektedir.

Advers ilaç reaksiyonları, sistem organ sınıfına göre sınıflandırılmaktadır (MedDRA versiyon [15.0]). Belli bir reaksiyonu, eşanlamlılarını ve ilişkili durumları tanımlamak için en uygun MedDRA terimi kullanılmıştır.

Klinik çalışmalarda bildirilen advers ilaç reaksiyonları sıklıklarına göre sınıflandırılmaktadır. Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır: Çok yaygın (\geq 1/10); yaygın (\geq 1/100 ila $<$ 1/10);

yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Faz III çalışmalarındaki hastalarda bildirilen tedaviye bağlı tüm advers ilaç reaksiyonları (birleştirilmiş CHEST 1 ve PATENT 1 verileri):

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Gastroenterit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi (ilgili laboratuvar parametreleri dahil)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Palpitasyonlar

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Hemoptizi, epistaksis, nazal konjesyon

Yaygın olmayan: Pulmoner hemoraji*

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Dispepsi, diyare, bulantı, kusma

Yaygın: Gastrit, gastroözofageal reflü hastalığı, disfaji, gastrointestinal ve abdominal ağrılar, konstipasyon, abdominal distansiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Periferik ödem

* Kontrolsüz tasarımı, uzun süreli uzatma çalışmalarında ölümcül sonuçlanan pulmoner hemoraji bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr); e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Dikkatsizlik sonucu, 2-32 gün arasında günlük toplam 9-25 mg riociguat doz aşımı vakaları bildirilmiştir.

Advers reaksiyonlar, daha düşük dozlarda görülenlerle benzer olmuştur (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Doz aşımı durumunda, gerektiği şekilde standart destekleyici önlemler alınmalıdır.

Belirgin hipotansiyon durumunda aktif kardiyovasküler destek gerekebilir.

Riociguatın plazma proteinine yüksek oranda bağlanma özelliği nedeniyle, diyalizle uzaklaştırılması beklenmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kardiyovasküler sistem, antihipertansifler, diğer hipertansifler, pulmoner arteriyel hipertansiyon için antihipertansifler
ATC kodu: C02KX05

Etki mekanizması/Farmakodinamik etkiler:

Riociguat, nitrik oksit (NO) reseptörü ve kardiyopulmoner sistemde bir enzim olan çözünür guanilat siklaz (sGC) uyarıcısıdır.

NO, sGC'ye bağlandığında, bu enzim sinyalleşici molekül siklik guanozin monofosfat (cGMP) sentezini katalize eder. Hücre içi cGMP; vasküler tonusu, proliferasyonu, fibrozu ve inflamasyonu etkileyen düzenleyici proseslerde önemli bir rol oynar.

Pulmoner hipertansiyon; endotel disfonksiyon, bozulmuş nitrik oksit sentezi ve NO-sGC-cGMP yolağının yetersiz uyarılması ile ilişkilidir.

Riociguat, ikili etki mekanizmasına sahiptir. NO-sGC bağlanmasını stabilize ederek sGC'yi endojen NO'ya duyarlı hale getirir. Riociguat ayrıca NO'dan bağımsız olarak sGC'yi doğrudan uyarır.

Riociguat NO-sGC-cGMP yolağını düzenler ve cGMP üretiminde artışa neden olur.

Riociguat NO-sGC-cGMP yolağını onararak pulmoner vasküler hemodinamik parametrelerde anlamlı iyileşme ve egzersiz yeteneğinde artış sağlar.

Riociguat plazma konsantrasyonları ile sistemik ve pulmoner vasküler direnç, sistolik kan basıncı ve kalp debisi gibi hemodinamik parametreler arasında doğrudan bir ilişki bulunmaktadır.

Klinik etkililik ve güvenilirlik:

KTEPH hastalarında etkililik

Opere edilemeyen KTEPH hastası (%72) veya pulmoner endarterektomi (PEA) sonrasında persistan ya da rekürren KTEPH hastalığı olan (%28) 261 yetişkin hastada randomize, çift kör, çok-uluslu plasebo kontrollü bir faz III çalışması (CHEST-1) gerçekleştirilmiştir. İlk 8 hafta boyunca, riociguat hastanın sistolik kan basıncına ve hipotansiyon bulgularına veya belirtilerine göre 2 haftada bir optimal bireysel doza titre edilmiş (aralık: günde üç doz 0,5 mg ila 2,5 mg) ve bu doz sonraki 8 hafta boyunca korunmuştur. Çalışmanın primer sonlanım noktası, son vizitte (16. hafta) başlangıca göre 6 dakikalık yürüme mesafesinde (6DYM) meydana gelen, plaseboya göre ayarlanmış değişiktir.

Son vizitte, 6DYM'deki artış riociguat tedavisi alan hastalarda plaseboya kıyasla 46 m (%95 güven aralığı (GA): 25 m ila 67 m; $p<0,0001$) olmuştur. Sonuçlar değerlendirilen ana alt gruplarda tutarlılık sergilemiştir (ITT analizi, bkz. Tablo 1).

Tablo 1: CHEST1 çalışmasında, son vizitte riociguatın 6DYM üzerindeki etkileri

Tüm hasta popülasyonu	Riociguat (n=173)	Plasebo (n=88)
Başlangıç (m) [SS]	342 [82]	356 [75]
Başlangıca göre değişiklik (m) [SS]	39 [79]	-6 [84]
Plaseboya göre düzeltilmiş fark (m) %95 GA ; [p-değeri]	46 25 m ila 67 m; [$<0,0001$]	
FS III hasta popülasyonu	Riociguat (n=107)	Plasebo (n=60)
Başlangıç (m) [SS]	326 [81]	345 [73]
Başlangıca göre değişiklik (m) [SS]	38 [75]	-17 [95]
Plaseboya göre düzeltilmiş fark (m) %95 GA	56 29 ila 83	
FS II hasta popülasyonu	Riociguat (n=55)	Plasebo (n=25)
Başlangıç (m) [SS]	387 [59]	386 [64]
Başlangıca göre değişiklik (m) [SS]	45 [82]	20 [51]
Plaseboya göre düzeltilmiş fark (m) %95 GA	25 -10 ila 61	
Ameliyata uygun olmayan hasta popülasyonu	Riociguat (n=121)	Plasebo (n=68)
Başlangıç (m) [SS]	335 [83]	351 [75]
Başlangıca göre değişiklik (m) [SS]	44 [84]	-8 [88]
Plaseboya göre düzeltilmiş fark (m) %95 GA	54 29 ila 79	
PEA sonrasında KTEPH'li hasta popülasyonu	Riociguat (n=52)	Plasebo (n=20)
Başlangıç (m) [SS]	360 [78]	374 [72]
Başlangıca göre değişiklik (m) [SS]	27 [68]	1,8 [73]
Plaseboya göre düzeltilmiş fark (m) %95 GA	27 -10 ila 63	

Egzersiz kapasitesindeki iyileşmeye, çok sayıda klinik açıdan anlamlı sekonder sonlanım noktasındaki iyileşme eşlik etmiştir. Bu bulgular ilave hemodinamik parametrelerdeki iyileşmelerle uyumlu olmuştur.

Tablo 2: CHEST1 çalışmasında son vizitte riociguatın PVR, NTproBNP ve DSÖ fonksiyonel sınıfı üzerindeki etkileri

PVR	Riociguat (n=151)	Plasebo (n=82)
Başlangıç (dyn·s·cm-5) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Başlangıca göre ortalama değişiklik (dyn·s·cm-5) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Plaseboya göre düzeltilmiş fark (dyn·s·cm-5) %95 GA, [p-değeri]	-246,4 -303,3 ila -189,5 [$<0,0001$]	
NT-proBNP	Riociguat (n=150)	Plasebo (n=73)
Başlangıç (ng/L) [SD]	1508,3 [2337,8]	1705,8 [2567,2]
Başlangıca göre ortalama değişiklik (ng/L) [SD]	-290,7 [1716,9]	76,4 [1446,6]
Plaseboya göre ayarlanmış fark (ng/L) %95 GA, [p-değeri]	-444 -843 ila -45 [$<0,0001$]	
DSÖ Fonksiyonel Sınıfındaki Değişiklik	Riociguat (n=173)	Plasebo (n=87)
Daha iyi	57 (32,9%)	13 (14,9%)
Stabil	107 (61,8%)	68 (78,2%)
Kötüleşme	9 (5,2%)	6 (6,9%)
p değeri	0,0026	

PVR=pulmoner vasküler direnç

NT-proBNP=Beyin natriüretik peptidinin N-terminal prohormonu

Tedavinin bırakılmasına neden olan Advers Olaylar, her iki tedavi grubunda da benzer sıklıkta meydana gelmiştir (riociguat hastaya özgülü titrasyon (IDT) 1-2,5 mg, %2,9; plasebo %2,3).

Uzun süreli tedavi

Açık etiketli bir uzatma çalışmasına (CHEST-2), CHEST-1 çalışmasını tamamlayan 237 hasta dahil edilmiştir. Çalışmanın sonunda, tüm gruptaki ortalama (SS) tedavi süresi 1285 (709) gün olup medyan süre 1174 gündür (aralık: 15 ila 3512 gün). Toplamda 221 (%93,2) hastada yaklaşık 1 yıllık (en az 48 hafta), 205 (%86,5) hastada yaklaşık 2 yıllık (en az 96 hafta) ve 142 (%59,9) hastada yaklaşık 3 yıllık (en az 144 hafta) tedavi süreleri görülmüştür. Tedavi maruziyeti toplamda 834 kişi yıl olmuştur.

CHEST-2'deki güvenilirlik profili pivotal çalışmalarda gözlemlenene benzerdir. ADEMPAS ile tedaviden sonra, ortalama 6MWD başlangıca göre genel popülasyonda 12 ayda 53 ay (n=208), 24 ayda 48 ay (n=182) ve 36 ayda 49 ay (n=117) iyileşmiştir. 6MWD'deki iyileşmeler çalışmanın sonuna kadar sürmüştür.

Tablo 3'te ADEMPAS tedavisi sırasında başlangıca göre DSÖ işlevsel sınıfında değişiklikler olan hastaların* oranı gösterilmektedir.

Tablo 3: CHEST-2: DSÖ İşlevsel Sınıfındaki Değişiklikler

CHEST-2'de Tedavi süresi	DSÖ İşlevsel Sınıfındaki Değişiklikler (hastaların sayısı (%))		
	İyileşmiş	Stabil	Kötüleştmiş
1 yıl (n=217)	100 (%46)	109 (%50)	6 (%3)
2 yıl (n=193)	76 (%39)	111 (%58)	5 (%3)
3 yıl (n=128)	48 (%38)	65 (%51)	14 (%11)
*Hastalar ilaç onaylanıp ülkelerinde satışa çıkana kadar çalışmaya katılmıştır.			

Sağkalım olasılığı 1 yıllık ADEMPAS tedavisinden sonra %97, 2 yıllık tedaviden sonra %93 ve 3 yıllık tedaviden sonra %89'dur.

PAH'lı Hastalarda Etkililik

Randomize, çift kör, çok uluslu, plasebo kontrollü bir faz III (PATENT1) çalışması PAH'lı 443 yetişkin hastada gerçekleştirilmiştir (günde üç doz 2,5 mg'a kadar riociguat doz titrasyonu; n=254, plasebo: n=126, 1,5 mg'a kadar riociguat "sınırlandırılmış" doz titrasyonu (CT) (araştırma amaçlı doz kolu, istatistiksel test yapılmamıştır, n=63)). Hastalar önceden tedavi almamış (%50) veya önceden bir endotelin reseptör antagonisti (ERA, %43) veya prostasiklik analogu (inhale (iloprost), oral (beraprost) veya subkütan (treprostini), %7) ile tedavi edilmiştir ve hastalara idiyopatik veya kalıtsal PAH (%63,4), bağ dokusu hastalığına bağlı PAH (%25,1) ve konjenital kalp hastalığı (7,9) tanısı konulmuştur.

Hastanın sistolik kan basıncına ve hipotansiyon bulgularına veya belirtilerine göre riociguat ilk 8 hafta boyunca 2 haftada bir optimal bireysel doza titre edilmiş (aralık: günde üç kez 0,5 mg ila 2,5 mg) ve bu doz sonraki 4 hafta boyunca korunmuştur. Çalışmanın primer sonlanım noktası, son vizitte (12. hafta) başlangıca göre 6DYM'de meydana gelen plaseboya göre ayarlanmış değişiktir.

Son vizitte, riociguat bireysel doz titrasyonu (BDT) ile 6DYM'deki artış plaseboya kıyasla 36 m (%95 GA: 20 m ila 52 m; $p<0,0001$) olmuştur. İyileşme, önceden tedavi almamış hastalarda (n=189) 38 m ve önceden tedavi almış hastalarda (n=191) 36 m olmuştur (ITT analizi, bkz. Tablo 4). Ayrıca araştırma amaçlı alt grup analizi, önceden ERA ile tedavi edilmiş hastalarda (n=167) 26 m'lik (%95 GA: 5 m ila 46 m) bir tedavi etkisi ve önceden prostasiklin analogları ile tedavi edilmiş hastalarda (n=27) ise 101 m'lik (%95 GA: 27 m ila 176 m) bir tedavi etkisi olduğunu göstermiştir.

Tablo 4: PATENT1 çalışmasında son vizitte riociguatın 6DYM üzerindeki etkileri

Tüm hasta popülasyonu	Riociguat IDT (n=254)	Plasebo (n=126)	Riociguat CT (n=63)
Başlangıç (m) [SS]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Başlangıca göre değişiklik (m) [SS]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Plaseboya göre düzeltilmiş fark (m) %95 GA ; [p-değeri]	36 20 ila 52 [$<0,0001$]		
FS III hastaları	Riociguat (n=140)	Plasebo (n=58)	Riociguat CT (n=39)
Başlangıç (m) [SS]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Başlangıca göre değişiklik (m) [SS]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Plaseboya göre düzeltilmiş fark (m) %95 GA	58 35 ila 81		
FS II hastaları	Riociguat IDT (n=108)	Plasebo (n=60)	Riociguat CT (n=19)
Başlangıç (m) [SS]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Başlangıca göre değişiklik (m) [SS]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Plaseboya göre düzeltilmiş fark (m) %95 GA	10 -11 ila 31		
Önceden tedavi almamış hasta popülasyonu	Riociguat (n=123)	Plasebo (n=66)	Riociguat CT (n=32)
Başlangıç (m) [SS]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Başlangıca göre değişiklik (m) [SS]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Plaseboya göre düzeltilmiş fark (m) %95 GA	38 14 ila 62		
Önceden tedavi almış hasta popülasyonu	Riociguat (n=131)	Plasebo (n=60)	Riociguat CT (n=31)
Başlangıç (m) [SS]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Başlangıca göre değişiklik (m) [SS]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Plaseboya göre düzeltilmiş fark (m) %95 GA	36 15 ila 56		

Egzersiz kapasitesindeki iyileşmeye, çok sayıda klinik açıdan anlamlı sekonder sonlanım noktasındaki tutarlı iyileşme eşlik etmiştir. Bu bulgular ilave hemodinamik parametrelerdeki iyileşmelerle uyumlu olmuştur (bkz. Tablo 5).

Tablo 5: PATENT1 çalışmasında son vizitte riociguatın PVR ve NT-proBNP üzerindeki etkileri

PVR	Riociguat IDT (n=232)	Plasebo (n=107)	Riociguat CT (n=58)
Başlangıç (dyn·s·cm-5) [SS]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
PVR başlangıç değerine kıyasla ortalama değişiklik (dyn·s·cm-5) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Plaseboya göre ayarlanmış fark (dyn·s·cm-5) %95 GA, [p-değeri]	-225,7 -281,4 ila -170,1 [$<0,0001$]		
NT-proBNP	Riociguat (n=228)	Plasebo (n=106)	Riociguat CT (n=54)
Başlangıç (ng/L) [SD]	1026,7 [1799,2]	1228,1 [1774,9]	1189,7 [1404,7]
Başlangıca göre ortalama değişiklik (ng/L) [SD]	-197,9 [1721,3]	232,4 [1011,1]	-471,5 [913]
Plaseboya göre ayarlanmış fark (ng/L) %95 GA, [p-değeri]	431,8 -781,5 ila -82,1 [$<0,0001$]		
DSÖ Fonksiyonel Sınıfında Değişiklik	Riociguat (n=254)	Plasebo (n=125)	Riociguat CT (n=63)
Daha iyi	53 (20,9%)	18 (14,4%)	15 (23,8%)
Stabil	192 (75,6%)	89 (71,2%)	43 (68,3%)
Kötüleşme	9 (3,6%)	18 (14,4%)	5 (7,9%)
p değeri	0,0033		

Riociguat ile tedavi edilen hastalar klinik kötüleşmeye kadar geçen sürede, plasebo tedavisi alan hastalara kıyasla anlamlı bir gecikme yaşamıştır (p=0,0046; gruplanan log sıra testi) (Bkz. Tablo 6).

Tablo 6: PATENT-1 çalışmasında riociguatın klinik kötüleşme olayları üzerindeki etkileri

Klinik Kötüleşme Vakaları	Riociguat IDT (n=254)	Plasebo (n=126)	Riociguat CT (n=63)
Herhangi bir klinik kötüleşme görülen hastalar	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%)
Ölüm	2 (0,8%)	3 (2,4%)	1 (1,6%)
PH nedeniyle hastaneye yatış	1 (0,4%)	4 (3,2%)	0
PH nedeniyle 6DYM'de azalma	1 (0,4%)	2 (1,6%)	1 (1,6%)
PH nedeniyle FS bakımından persistan kötüleşme	0	1 (0,8%)	0
Yeni PH tedavisine başlama	1 (0,4%)	5 (4%)	1 (1,6%)

Riociguat tedavisi alan hastalarda Borg CR 10 dispne skorunda anlamlı bir iyileşme görülmüştür (başlangıca göre ortalama değişiklik (SD): riociguat -0,4 (2); plasebo 0,1 (2); p=0,0022).

Tedavinin bırakılmasına yol açan Advers Olaylar hem riociguat hem de plasebo tedavi gruplarında daha az sıklıkta gerçekleşmiştir (riociguat BDT 1-2,5 mg, %3,1; riociguat ST %1,6; plasebo %7,1).

Uzun süreli tedavi

PATENT-1 çalışmasını tamamlayan 396 hasta, kesme tarihinde açık etiketli bir uzatma çalışmasına (PATENT-2) dahil edilmiştir. PATENT-2’de, tüm gruptaki (PATENT-1’de maruziyet hariç) ortalama (SS) tedavi süresi 1375 (772) gün olup, medyan süre 1331 gündür (aralık: 1 ila 3565 gün). Toplamda, tedavi maruziyeti hastaların %90’ı için yaklaşık 1 yıl (en az 96 hafta), %85’i için 2 yıl (en az 96 hafta) ve %70’i için 3 yıldır (en az 144 hafta). Tedavi maruziyeti toplamda 1491 kişi yıldır.

PATENT-2’deki güvenlik profili pivotal çalışmalarda gözlemlenene benzerdir. ADEMPAS’la tedaviden sonra, ortalama 6MWD başlangıca göre genel popülasyonda 12 ayda 50 ay (n=347), 24 ayda 46 ay (n=311) ve 36 ayda 46 ay (n=238) iyileşmiştir 6MWD’deki iyileşmeler çalışmanın sonuna kadar sürmüştür.

Tablo 7’de ADEMPAS tedavisi sırasında başlangıca göre DSÖ işlevsel sınıfında değişiklikler olan hastaların* oranı gösterilmektedir.

Tablo 7: PATENT-2: DSÖ İşlevsel Sınıfındaki Değişiklikler

	DSÖ İşlevsel Sınıfındaki Değişiklikler (hastaların sayısı (%))		
	İyileşmiş	Stabil	Kötüleşmiş
PATENT-2’de Tedavi süresi			
1 yıl (n=358)	116 (%32)	222 (%62)	20 (%6)
2 yıl (n=321)	106 (%33)	189 (%59)	26 (%8)
3 yıl (n=257)	88 (%34)	147 (%57)	22 (%9)
*Hastalar ilaç onaylanıp ülkelerinde satışa çıkana kadar çalışmaya katılmıştır.			

Sağkalım olasılığı 1 yıllık ADEMPAS tedavisinden sonra %97, 2 yıllık tedaviden sonra %93 ve 3 yıllık tedaviden sonra %88'dir.

İdiyopatik interstisyel pnömoniler ile ilişkili pulmoner hipertansiyon (PH-İİP) bulunan hastalar

İdiyopatik interstisyel pnömoniler ile ilişkili semptomatik pulmoner hipertansiyon (PH-İİP) bulunan hastalarda riociguatın etkililik ve güvenliliğinin değerlendirildiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir faz II çalışma (RISE-IIP), riociguat ile tedavi edilen hastalarda mortalite ve ciddi advers olay riskinin artması ve etkililik eksikliğine bağlı olarak erken dönemde sonlandırılmıştır. Ana fazda riociguat kullanan daha fazla hasta öldü (%11'e karşı % 4) ve ciddi advers olay (%37'ye karşı %23) görüldü. Uzun süreli uzatmada plasebo grubundan riociguata geçiş yapan hastalardaki ölümler (%21) riociguat grubunda devam eden hasta sayısına kıyasla (%3) daha fazlaydı.

Bu nedenle, idiyopatik interstisyel pnömoniler ile ilişkili pulmoner hipertansiyon hastalarında riociguat kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı pulmoner hipertansiyonlu pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt kümesinde yapılan ADEMPAS çalışmalarına ilişkin sonuçların sunulmasıyla ilgili zorunluluğu ötelemiştir.

Pediyatrik kullanıma ilişkin bilgi için Bkz. Bölüm 4.2.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Riociguatın mutlak biyoyararlanımı yüksektir (%94). Riociguat hızla emilir ve maksimum konsantrasyonlara (C_{maks}), tablet alındıktan 1-1,5 saat sonra ulaşılır. Riociguatın yiyeceklerle birlikte alınması EAA'sını hafif olarak azaltmıştır, C_{maks} değeri ise %35 oranında düşmüştür.

Elma suyu ya da suda çözdürülen parçalanmış tablet şeklinde oral yolla uygulanan ADEMPAS'ın biyoyararlanımı (EAA ve C_{maks}), bütün tablete benzerdir (Bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım:

İnsanlarda plazma proteinine bağlanma yüksek oranda olup, yaklaşık %95'tir ve esas olarak serum albümin ve α 1-asidik glikoproteine bağlanmaktadır.

Dağılım hacmi orta düzeyli olup, kararlı durumdaki dağılım hacmi yaklaşık 30 L'dir.

Biyotransformasyon:

CYP 1A1, CYP 3A4, CYP 3A5 ve CYP 2J2 tarafından katalize edilen N-demetilasyon riociguatın majör biyotransformasyon yolağı olup, dolaşımdaki başlıca aktif metabolitini oluşturmakta (farmakolojik aktivite: riociguatın onda biri ile üçte biri) ve bu metabolit daha sonra farmakolojik olarak inaktif olan N-glukuronide metabolize olmaktadır.

CYP1A1, karaciğerde ve akciğerlerde riociguatın ana metabolitinin oluşumunu katalize etmektedir ve CYP1A1'in örneğin sigara dumanında bulunan polisiklik aromatik hidrokarbonlarla indüklenbildiği bilinmektedir.

Eliminasyon:

Toplam riociguat (ana bileşik ve metabolitleri) hem böbrekler (%33-45) hem de safra/feçes yoluyla (%48-59) atılır. Uygulanan dozun yaklaşık %4 ila %19'u böbrekler yoluyla değişmemiş riociguat şeklinde atılmaktadır. Uygulanan dozun yaklaşık %9-44'ü feçeste değişmemiş riociguat şeklinde bulunmuştur.

In vitro verilere göre, riociguat ve ana metaboliti, P-gp ve BCRP taşıyıcı proteinlerinin substratlarıdır.

Riociguat yaklaşık 3-6 L/saatlik sistemik klerens ile, düşük klerensli ilaç olarak sınıflandırılabilir. Eliminasyon yarılanma ömrü sağlıklı bireylerde yaklaşık 7 saat, hastalarda ise yaklaşık 12 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Riociguatın farmakokinetiği 0,5 mg ila 2,5 mg aralığında doğrusaldır.

Tüm dozlarda riociguat maruziyetinde (EAA) bireylerarası değişkenlik (%CV) yaklaşık %60'tır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik hastalar:

Yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş), plazma konsantrasyonlarının daha genç hastalara kıyasla daha yüksek olduğu görülmüş, özellikle toplam (görünür) ve renal klerensindeki azalma edeniyle olmak üzere, ortalama EAA değeri yaşlılarda yaklaşık %40 daha yüksek bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda riociguatın farmakokinetiğinin araştırıldığı bir çalışma yürütülmemiştir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Hafif derecede karaciğer bozukluğu bulunan (Child Pugh A sınıfı) sirozlu hastalarda (sigara kullanmayan), riociguatın ortalama EAA değeri sağlıklı kontrollere kıyasla %35 artmış olup bu oran normal birey-içi değişkenlik dahilindedir.

Orta derecede karaciğer yetmezliği (Child Pugh B olarak sınıflandırılmış) olan sirozlu hastalarda (sigara içmeyen) riociguatın ortalama EAA değeri, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında %51 oranında artmıştır.

Ciddi karaciğer yetmezliği (Child Pugh C olarak sınıflandırılmış) olan hastalara ilişkin veri bulunmamaktadır. ALT >3 x ULN ve bilirubin >2 x ULN düzeylerine sahip hastalar çalışılmamıştır (Bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Genel olarak, riociguat için doza ve beden ağırlığına normalize edilen ortalama maruziyet değerleri, böbrek fonksiyonları normal olan bireyler ile karşılaştırıldığında böbrek yetmezliği olan bireylerde daha yüksek bulunmuştur. Ana metabolit için aynı değerlerin, sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında böbrek yetmezliği olan bireylerde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Hafif (kreatinin klerensi 80-50 mL/dak), orta (kreatinin klerensi <50-30 mL/dak) veya ciddi (kreatinin klerensi <30 mL/dak) böbrek yetmezliği olan sigara kullanmayan hastalarda, riociguat plazma konsantrasyonlarının (EAA) sırasıyla %53, %139 ve %54 oranında arttığı gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Kreatinin klirensi <30 mL/dk. olan hastalarla ilgili sınırlı veri bulunmaktadır ve diyaliz tedavisi almakta olan hastalara ilişkin veri yoktur.

Riociguatın plazma proteinine yüksek oranda bağlanma özelliği nedeniyle, diyalizle uzaklaştırılması beklenmemektedir.

Cinsiyet, etnik kökenler arası farklılıklar, beden ağırlığı kategorileri:

Farmakokinetik veriler, riociguata maruziyette cinsiyet, etnik köken veya beden ağırlığına bağlı herhangi bir ilişkili fark ortaya koymamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tek doz toksisitesi, fototoksosite, genotoksosite ve karsinogenisiteyi kapsayan standart çalışmalar ışığında klinik dışı veriler, insanlar için spesifik bir tehlike ortaya koymamıştır.

Tekrarlayan doz toksisitesi çalışmalarında gözlenen etkiler temelde riociguatın aşırı farmakodinamik aktivitesine (hemodinamik ve düz kas gevşetici etkileri) bağlı olmuştur.

Riociguatın hızlı büyüyen genç ve adolesan sıçanlarda kemik oluşumu üzerindeki etkileri (genel kemik kütlelerinde artış gibi) görülmüştür. Hızlı büyüyen sıçanlarda değişiklikler, trabeküler kemiğin kalınlaşması ve hiperostoz ile metafiz ve diyafiz kemiğinin yeniden şekillenmesinden oluşurken, adolesan sıçanlarda kemik kütlelerinde genel bir artış gözlemlenmiştir. Riociguatın erişkin sıçanlara uygulanmasından sonra bu tür etkiler gözlenmemiştir.

Sıçanlarda yürütülen bir fertilité çalışmasında, insandaki maruziyetin yaklaşık 7- katı bir sistemik maruziyette testis ağırlığında azalma meydana gelirken erkek ve dişi fertilitéleri üzerinde bir etkisi görülmemiştir. Plasental bariyer boyunca orta derecede geçiş gözlenmiştir.

Sıçanlar ve tavşanlar üzerinde gerçekleştirilen gelişim toksisitesi çalışmaları, riociguatın üreme toksisitesini göstermiştir. Sıçanlarda, kardiyak malformasyon oranında artışın yanı sıra, insandaki maruziyetin (günde üç kez 2,5 mg) yaklaşık 7 katı kadarki maternal sistemik maruziyette erken rezorpsiyona bağlı olarak gestasyon oranında azalma gözlenmiştir. Tavşanlarda, insanlardaki maruziyetin (günde üç kez 2,5 mg) yaklaşık 3 katı sistemik maruziyetle başlayarak düşükler ve fetal toksisite görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Krospovidon
Hipromelloz 5cP
Laktoz monohidrat (sığır)
Magnezyum stearat
Sodyum lauril sülfat
Hidroksipropil selüloz
Hipromelloz 3cP
Propilen glikol
Titanyum dioksit (E 171)
Sarı demir oksit (E 172)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuya yerleştirilmiş PP/Alüminyum folyo blister ambalajlarda 42 film kaplı tablet (21 tablet x 2 blister)

Karton kutuya yerleştirilmiş PP/Alüminyum folyo blister ambalajlarda 84 film kaplı tablet (21 tablet x 4 blister)

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.
Ümraniye-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2014/367

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.05.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ