

代謝與排除

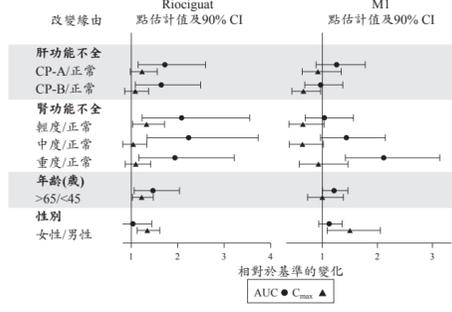
Riociguat主要是經由CYP1A1、CYP3A4、CYP3A5及CYP2J2的代謝而排除。主要活性代謝物M1的形成，是經由CYP1A1的催化，此過程可被多環芳香烴(polycyclic aromatic hydrocarbons)所誘導，例如燃燒香菸的煙霧中即含有多環芳香烴。M1再進一步被代謝為不具活性的N-glucuronide。PAH病患的M1血漿濃度約為riociguat的一半。

健康受試者在口服放射標記的riociguat之後，約40%及53%的總放射活性量分別回收出現在尿液及糞便中。數據顯示代謝物及riociguat原型的排出比例有相當大的變異性，然而在大多數人，其排出劑量的主要組成為代謝物。

PAH病患的riociguat平均全身廓清率約為1.8 L/h，健康受試者則約為3.4 L/h，病患的終末排除半衰期約為12小時，健康受試者約為7小時。

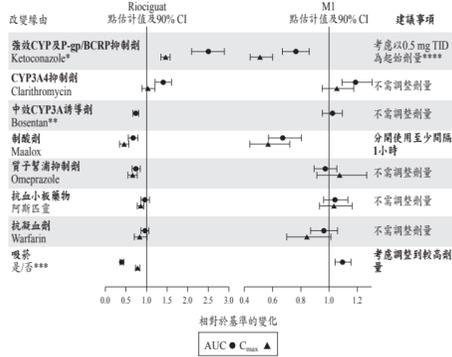
特定族群：內源因子對riociguat及M1的作用列於下方(圖1)。年齡、性別、體重或人種/種族對riociguat或M1的藥物動力學沒有臨床上的相關影響。不一定需調整劑量。

圖1：內源因子對Riociguat及M1藥物動力學的影響



藥物交互作用：研究健康受試者之外源因子對riociguat及M1的影響列於(圖2)。

圖2：外源因子對Riociguat及M1藥物動力學的影響



* HIV蛋白酶抑制劑是強效CYP3A抑制劑，可能使riociguat血漿濃度升高程度與使用ketoconazole的值類似。
**僅估算AUC(以群體藥物動力學方式)
***僅估算代謝物AUC(以群體藥物動力學方式)。
****與強效CYP及P-gp/BCRP抑制劑併用。
在治療開始及治療期間監測低血壓之徵候與症狀[參閱用法及用量、警語與注意事項及與其他藥物之交互作用及其他形式之交互作用]。

強效CYP3A誘導劑：目前尚未有與強效CYP3A誘導劑合併使用時的riociguat劑量指引資料[參閱與其他藥物之交互作用及其他形式之交互作用]。

Riociguat對於其他藥物的作用：Riociguat不會對midazolam、warfarin，或sildenafil的藥物動力學造成影響[參閱禁忌症及臨床藥理學]。

非臨床毒性試驗

致癌性、致突變性、生殖力損害

致癌性：Riociguat的致癌性試驗以小鼠與大鼠進行試驗。在小鼠試驗，以口服投與riociguat(公鼠劑量最高達25 mg/kg/day、母鼠為32 mg/kg/day)長達兩年，沒有證據顯示具有致癌性，其最高劑量時的末結合riociguat血漿藥物暴露量(AUC)為人類藥物暴露量的6倍。在大鼠試驗，以口服投與riociguat(劑量最高達20 mg/kg/day)長達兩年，沒有證據顯示具有致癌性，其最高劑量時的末結合riociguat血漿藥物暴露量(AUC)為人類藥物暴露量的7倍。

致突變性：Riociguat及M1在細菌突變測定(Ames)體外試驗、中國倉鼠V79細胞染色體結構變異分析體外試驗，或是小鼠體內微核試驗，皆沒有呈現潛在基因毒性。

生殖力損害：在大鼠試驗，沒有觀察到對公鼠或母鼠的生殖力有造

成影響。在公大鼠中，於交配期之前及期間以口服投與riociguat(劑量最高達30 mg/kg/day)，對生殖力沒有影響，根據體表面積計算，該無產生不良作用的劑量，為人類藥物暴露量的37倍。在母大鼠中，於交配期之前及期間，並持續到妊娠第7天，以口服投與riociguat(劑量最高達30 mg/kg/day)，對生殖力沒有影響。根據體表面積計算，該無產生不良作用的劑量，為人類藥物暴露量的37倍。

動物毒性

在成長中的大鼠身上，觀察到對骨骼形成的影響，包括使生長板變厚、小樑骨混亂、及瀰漫性骨肥厚[參閱使用於特殊族群]。

臨床試驗

慢性血栓栓塞性肺高壓(CTEPH)

一項雙盲、多國多中心試驗(CHEST-1)，納入261位患有CTEPH的病患。病患納入條件為：

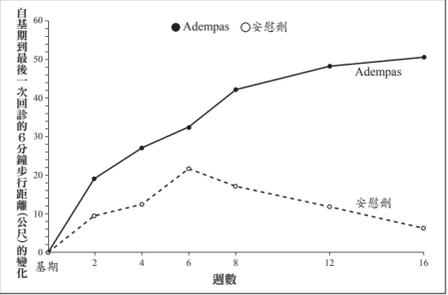
- 技術上無法手術施行肺動脈內膜血栓切除手術，其開始完整抗凝血治療至少90天之後仍測得肺血管阻力(PVR)>300 dyn*sec*cm⁵且平均肺動脈壓(PAPmean)>25mmHg，或

- 具復發性或持續性肺高壓，其定義為在肺動脈內膜血栓切除手術後至少180天後仍測得PVR > 300 dyn*sec*cm⁵。

病患隨機分組為接受Adempas最高劑量調整到2.5 mg一天三次(n=173)或安慰劑組(n= 88)。所有病患都以1 mg一天三次開始接受治療。收縮壓<95 mmHg的病患則從試驗排除。Riociguat劑量根據病患的收縮壓、及低血壓的徵候及症狀，每2週調整一次。試驗允許使用穩定劑量的口服抗凝血劑、利尿劑、毛地黃、鈣離子通道阻斷劑以及氧氣，但不可併用NO生成劑、內皮素受體拮抗劑、前列環素衍生物(PCA)、特異性的PDE-5抑制劑(例如：sildenafil、tadalafil、或 vardenafil)、及非特異性PDE抑制劑(例如：dipyridamole或theophylline)。

主要試驗指標為6分鐘步行距離(6MWD)自基期到第16週(最後一次回診)的變化。納入病患的平均年齡為59歲(範圍為18–80歲)。在試驗中，72%為無法手術的CTEPH的病患，28%為肺動脈內膜血栓切除手術後仍復發性或持續性肺高壓的病患。大多數病患基期的世界衛生組織(WHO)功能層級為II(31%)或III(64%)。6分鐘步行距離(6MWD)的基期平均值為347公尺。在試驗中，有77%的病患劑量調整到2.5 mg一天三次的最高劑量；13%、6%、4%、及1%的病患riociguat劑量則分別調整到2 mg、1.5 mg、1 mg、及0.5 mg，一天三次。CHEST-1試驗的16週6MWD結果呈現於圖3。

圖3：CHEST-1試驗6分鐘步行距離自基期的平均變化

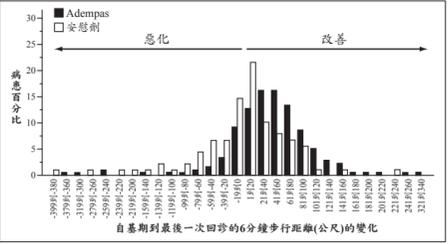


預先定義的主要試驗指標為自基期到第16週的6MWD並根據補插值計算。缺失數值的補插包括最後觀察值，不包括針對完成試驗或提早退出試驗病患的追蹤。若是因病死亡或臨床惡化而沒有進行最終回診，或在當次回診時沒有進行測量，則使用最差補插值(零)。

Adempas組的步行距離自第2週開始即有明顯的改善，在第16週時其6MWD經安慰劑校正後平均增加值為46公尺(95%信賴區間[CI]：25公尺到67公尺；p< 0.0001)。在CHEST-1試驗，6MWD差異中位數(Hodges-Lehmann非參數估計值)為39公尺(95% CI，25公尺到54公尺)。

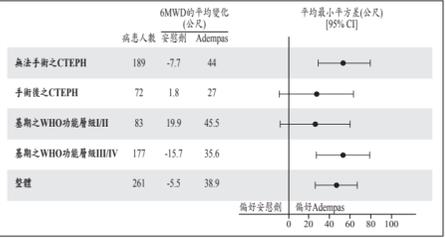
圖4以直方圖摘要呈現Adempas組及安慰劑組對6MWD治療作用的結果。病患以每20公尺的自基期變化量進行分組。相較於安慰劑組，整體圖示呈現出病患可受益於以Adempas治療。如圖4所示，相較安慰劑組有50位病患(57%)改善了6MWD，接受Adempas組治療有143位病患(83%)其6MWD獲得改善。

圖4：CHEST-1試驗6分鐘步行距離自基期的變化之病患分布



評估各次族群在第16週之經安慰劑校正後6MWD變化值(參閱圖5)。

圖5：CHEST-1試驗預先定義次族群其自基期到最後一次回診之6分鐘步行距離(公尺)變化之平均治療差異



CHEST-1試驗中WHO功能層級改變呈現於表4。

表4：CHEST-1試驗中Adempas對自基期到第16週之WHO功能層級變化的作用

WHO功能層級的變化	Adempas組 (n=173)	安慰劑組 (n= 87)
改善	57 (33%)	13 (15%)
穩定	107 (62%)	68 (78%)
惡化	9 (5%)	6 (7%)
	p值 = 0.0026	

CTEPH的長期治療

一項開放性延伸試驗(CHEST-2)納入了已完成CHEST-1試驗的237名病患。於CHEST-2試驗截止日，其總樣本族群之平均治療期間為582天(±317)。一年與二年的存活機率分別為97%及94%。然而，在沒有對照組的情況下，必須謹慎地解釋這些資料。

肺動脈高血壓(PAH)

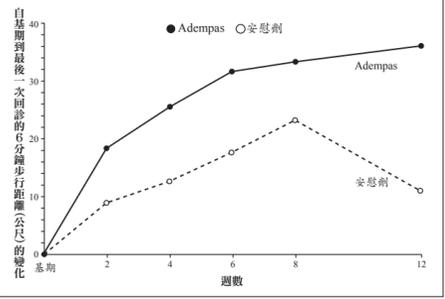
一項雙盲、多國多中心試驗(PATENT-1)，納入443位患有PAH的病患，其定義為肺血管阻力(PVR) >300 dyn*sec*cm⁵且平均肺動脈壓(PAPmean) > 25 mmHg。

病患隨機分到三個治療組中的一組：分別為接受Adempas最高劑量調整到1.5 mg一天三次組(n= 63)、最高調整到2.5 mg一天三次組(n= 254)或是安慰劑組(n=126)。收縮壓<95 mmHg的病患則從試驗排除。分配到Adempas組的病患以1.0 mg一天三次開始治療，其劑量根據病患的收縮壓、及低血壓的徵候及症狀，每2週增加一次。試驗允許使用口服抗凝血劑、利尿劑、毛地黃、鈣離子通道阻斷劑、及氧氣。在這個試驗裡，有50%的病患未曾接受過PAH治療，有44%病患曾經接受過內皮素受體拮抗劑(ERA)治療，6%病患曾經接受過前列環素衍生物(PCA)治療(吸入型、口服、或皮下注射)，其曾經接受過治療的病患定義為穩定接受ERA或PCA任一治療3個月；Adempas可加到這些背景治療上作為合併治療。

主要試驗指標為2.5 mg治療組及安慰劑組於12週後6MWD的基期變化。整體病患平均年齡為51歲(約80%為女性)，PAH診斷為原發性(61%)或家族性PAH(2%)或與結締組織疾病相關(25%)、先天性心臟疾病相關(8%)、門靜脈高壓相關(3%)、或是因使用anorexigen或安非他命造成之PAH(1%)。大多數病患基期的WHO功能層級為II(42%)或III(54%)。6MWD的整體基期平均值為363公尺。

約75%的病患劑量在第12週前調整到2.5 mg一天三次的最高劑量；有15%、6%、3%、及2%的病患則調整劑量分別接受2 mg、1.5 mg、1 mg、及0.5 mg，一天三次。PATENT-1試驗的12週6MWD結果呈現於圖6。

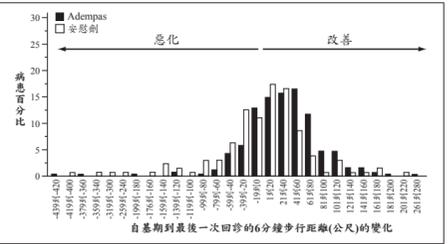
圖6：PATENT-1試驗6分鐘步行距離自基期的平均變化



預先定義的主要試驗指標為自基期到第12週的6MWD變化並根據補插值計算。缺失數值的補插包括最後觀察值，不包括針對完成試驗或提早退出試驗病患的追蹤。若是因死亡或臨床惡化而沒有進行最終回診，或在最終回診時沒有進行測量，則使用最差補插值(零)。

圖7以直方圖摘要呈現Adempas組及安慰劑組對6MWD治療作用的結果。病患以每20公尺的自基期變化量進行分組。相較於以安慰劑，整體圖示呈現出病患可受益於以Adempas治療。如圖7所示，相較於安慰劑組有74位病患(59%)改善了6MWD，接受Adempas組治療有193位病患(76%)其6MWD獲得改善。

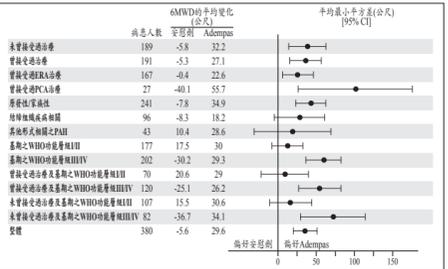
圖7：PATENT-1試驗6分鐘步行距離自基期的變化之病患分布



Adempas組的6MWD自第2週開始即有明顯的改善，在第12週時其6MWD經安慰劑校正後平均增加值為36公尺(95% CI：20公尺到52公尺；p< 0.0001)。在PATENT-1試驗中，6MWD的差異中位數(Hodges-Lehmann非參數估計值)為29公尺(95% CI，17公尺到40公尺)。有一組探索性質的1.5 mg劑量上限調整組(n= 63)，資料並未顯示從劑量1.5 mg一天三次調高到2.5 mg一天三次會增加效益。

評估各次族群在第12週之經安慰劑校正後6MWD變化值(參閱圖8)。

圖8：PATENT-1試驗預先定義次族群其自基期到最後一次回診之6分鐘步行距離(公尺)變化之平均治療差異



PATENT-1試驗在IDT(個別劑量調整)組的WHO功能層級改善呈現於表5。

表5：PATENT-1試驗中Adempas對自基期到第12週之WHO功能層級變化的作用

WHO功能層級的變化	Adempas組(IDT) (n=254)	安慰劑組 (n=125)
改善	53 (21%)	18 (14%)
穩定	192 (76%)	89 (71%)
惡化	9 (4%)	18 (14%)
	p值 = 0.0033	

一個複合之試驗指標：出現臨床惡化的時間，其定義為死亡(所有原因之死亡)、心臟/肺臟移植、心房中隔造口術、因持續惡化之肺高壓而住院、開始接受新的PAH特定治療，6MWD持續減少且WHO功能層級持續惡化。

Adempas在PATENT-1試驗中對臨床惡化事件的影響呈現於表6。

表6：PATENT-1試驗中Adempas對於臨床惡化事件的作用(ITT分析集)

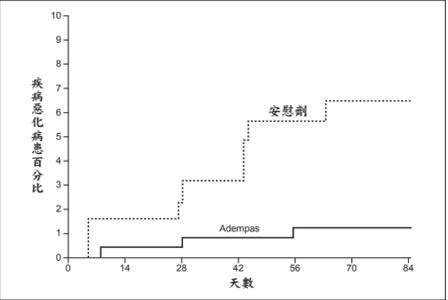
臨床惡化事件	Adempas組 (IDT) (n=254)	安慰劑組 (n=126)
出現任何臨床惡化的病患*	3 (1.2%)	8 (6.3%)
死亡	2 (0.8%)	3 (2.4%)
因肺高壓而住院	1 (0.4%)	4 (3.2%)
6分鐘步行距離因肺高壓而減少	1 (0.4%)	2 (1.6%)
功能層級因肺動脈高壓而持續惡化	0	1 (0.8%)
展開新的肺動脈高壓治療	1 (0.4%)	5 (4.0%)

*p值 = 0.0285 (Mantel-Haenszel估計法)

註：病患可能出現超過一次的臨床惡化事件

Adempas治療病患在出現臨床惡化的時間上較安慰劑組病患顯著延後(p=0.0046；分層對數等級檢定)。另相較於安慰劑組(6.3%)，試驗觀察到接受Adempas治療的病患在第12週(最後一次回診)前顯著較少發生臨床惡化事件(1.2%) (p=0.0285，Mantel-Haenszel估計法)。出現臨床惡化時間的Kaplan-Meier曲線如圖9所示。

圖9：PATENT-1試驗出現臨床惡化(ITT分析集)的時間(天數)

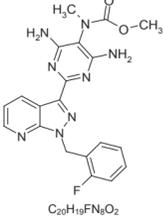


PAH的長期治療

一項開放性延伸試驗(PATENT-2)納入了已完成PATENT-1試驗的363名病患。於PATENT-2試驗截止日，其總樣本族群之平均治療期間為663天(±319)。一年與二年的存活機率分別為97%及93%。然而，在沒有對照組的情況下，必須謹慎地解釋這些資料。

藥劑特性

本品為口服給藥之錠劑。其主要成分Riociguat的化學式為methyl 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl (methyl) carbamate，具有以下結構式：



Riociguat為一種白色至黃色的非吸濕性結晶物質，分子量為422.42 g/mol，固態時對於溫度、光線與濕度穩定。於25°C水中的溶解度：4 mg/L，於乙醇中：800 mg/L，於0.1鹽酸中(pH 1)：250 mg/L，於pH 7緩衝液(磷酸鹽)中：3 mg/L。在pH範圍為2至4時，其溶解度表現出較強的酸鹼度依賴性。pH值較低時溶解度增加。

賦形劑

錠劑核心

微晶纖維素(cellulose microcrystalline)、交聯聚維酮(crospovidone)、羧丙基甲基纖維素5cP(hypromellose 5cP)、單水乳糖(lactose monohydrate)、硬脂酸鎂(magnesium stearate)、十二烷基硫酸鈉(sodium laurilsulfate)

膜衣

0.5毫克膜衣錠：

羧丙基纖維素(hydroxypropylcellulose)、羧丙基甲基纖維素3cP(hypromellose 3cP)、丙二醇(propylene glycol)、二氧化鈦(titanium dioxide)、氧化鐵黃(ferric oxide yellow)

1.0毫克與1.5毫克膜衣錠：

羧丙基纖維素(hydroxypropylcellulose)、羧丙基甲基纖維素3cP(hypromellose 3cP)、丙二醇(propylene glycol)、二氧化鈦(titanium dioxide)、氧化鐵紅(ferric oxide red)、氧化鐵黃(ferric oxide yellow)

2.0毫克與2.5毫克膜衣錠：

羧丙基纖維素(hydroxypropylcellulose)、羧丙基甲基纖維素3cP(hypromellose 3cP)、丙二醇(propylene glycol)、二氧化鈦(titanium dioxide)、氧化鐵紅(ferric oxide red)、氧化鐵黃(ferric oxide yellow)

使用上的特殊注意事項（包括儲存建議）

儲存溫度不可超過30°C。

包裝

6-1000錠鋁箔盒裝(PP-Blister)。

製造廠(含包裝廠)：Bayer AG

廠 址：Kaiser-Wilhelm-Allee, 51368 Leverkusen, Germany

藥 商：台灣拜耳股份有限公司

地 址：台北市信義路五段7號54樓

電 話：(02) 81011000

網 址：www.bayer.com.tw

Adempas film-coated tablets 0.5mg, 1.0mg, 1.5mg, 2.0mg, 2.5mg/CCDS06/TW04/012019

USPI Version: 06May2014