



愛定保肺[®]膜衣錠 0.5 毫克, 1.0 毫克, 1.5 毫克, 2.0 毫克, 2.5 毫克

Adempas[®] film-coated tablets 0.5mg, 1.0mg, 1.5mg, 2.0mg, 2.5mg

衛部藥輸字第 026410 號

衛部藥輸字第 026411 號

衛部藥輸字第 026412 號

衛部藥輸字第 026413 號

衛部藥輸字第 026414 號

警告：胚胎－胎兒毒性

本品不可用於懷孕女性，因其可能會對胎兒造成傷害【請參閱禁忌症、警語與注意事項及使用於特殊族群】。

具有生育能力的女性：應於開始治療之前、治療期間每個月及治療結束後一個月，確認沒有懷孕。於治療期間及治療結束後一個月，使用經認可的避孕方式以避免懷孕【請參閱用法用量、警語與注意事項及使用於特殊族群】。

藥品名稱

愛定保肺[®]膜衣錠 0.5 毫克

愛定保肺[®]膜衣錠 1.0 毫克

愛定保肺[®]膜衣錠 1.5 毫克

愛定保肺[®]膜衣錠 2.0 毫克

愛定保肺[®]膜衣錠 2.5 毫克

成分含量

每一顆膜衣錠含有 riociguat 0.5 毫克 (或 1.0 毫克、1.5 毫克、2.0 毫克、2.5 毫克)。

完整的賦形劑資訊請參閱「賦形劑」段落。

藥品外觀顏色

愛定保肺膜衣錠 0.5 毫克：

白色、圓形、雙凸錠劑，一面刻有拜耳十字商標(Bayer Cross)，另一面刻有 0.5 與「R」。

愛定保肺膜衣錠 1.0 毫克：

淡黃色、圓形、雙凸錠劑，一面刻有拜耳十字商標(Bayer Cross)，另一面刻有 1 與「R」。

愛定保肺膜衣錠 1.5 毫克：

橘黃色、圓形、雙凸錠劑，一面刻有拜耳十字商標(Bayer Cross)，另一面刻有 1.5 與「R」。

愛定保肺膜衣錠 2.0 毫克：

淡橘色、圓形、雙凸錠劑，一面刻有拜耳十字商標(Bayer Cross)，另一面刻有 2 與「R」。

愛定保肺膜衣錠 2.5 毫克：

橘紅色、圓形、雙凸錠劑，一面刻有拜耳十字商標(Bayer Cross)，另一面刻有 2.5 與「R」。

適應症

1. 慢性血栓栓塞性肺高壓(CTEPH, WHO Group 4)：用於治療無法手術之 CTEPH 成人病患及接受手術治療後仍持續發生或復發之 CTEPH 成人病患，以改善運動能力及改善 WHO 功能層級。

2. 肺動脈高血壓(PAH, WHO Group 1)：用於治療 PAH 的成人病患，以改善運動能力、改善 WHO 功能層級並延緩臨床症狀惡化。

說明：

病患接受本品單一藥物治療或合併使用內皮素受體拮抗劑或前列腺素類藥物均可展現治療效益。試驗有效性的建立主要來自 WHO 功能層級 II 和 III 的病患，以及病因為原發性或遺傳性的 PAH 病患(61%)，或與結締組織疾病相關的 PAH 病患(25%)。

用法用量 《本藥須由醫師處方使用》

成人病患建議劑量

建議起始劑量為 1 mg，每日三次。如病患可能無法耐受本品的降低血壓作用，得考慮以 0.5 mg 為起始劑量，每日三次。如果病患收縮壓仍持續高於 95 mmHg 且沒有低血壓的徵兆或症狀，則將劑量調升增加 0.5 mg，每日三次。劑量增加的時間間隔不可短於兩週。劑量可調升到的最高耐受劑量，最多為 2.5 mg，每日三次。如果病患在任何時候出現低血壓症狀，將劑量降低 0.5 mg，每日三次。

劑量中斷

如果漏掉服藥一次，建議病患依照原本排定的服藥時程，繼續下次的用藥。

要是中斷本品治療超過 3 日以上，重新開始本品的劑量調整。

具生育能力女性的懷孕檢測

於開始治療之前及治療期間的每個月執行懷孕檢測[參閱使用於特殊族群]。

使用於吸菸病患

有吸菸習慣的病患，如果能夠耐受，可考慮將劑量調整到高於 2.5 mg，每日三次。對於停止吸菸的病患，劑量可能需要降低[請參閱藥物交互作用、臨床藥理學]。

強效 CYP 及 P-gp/BCRP 抑制劑

對於正在接受強效細胞色素 P450 (CYP)及 P-醣蛋白/乳癌抗藥蛋白(P-gp/BCRP)抑制劑的病患，例如 azole 類抗黴菌劑(例如：ketoconazole、itraconazole)或是 HIV 蛋白酶抑制劑(例如：ritonavir)，得考慮本品在開始治療時以 0.5 mg 每日三次為起始劑量。本品與強效 CYP 及 P-gp/BCRP 抑制劑併用時，在開始治療及治療期間監測低血壓之徵兆與症狀[參閱警語與注意事項、藥物交互作用及臨床藥理學]。

禁忌症

懷孕女性使用本品可能會對胎兒造成傷害。因此，本品禁止用於懷孕女性。動物投予本品一致呈現具有致畸胎作用。如果本品於懷孕時被使用，或是病患在服用此藥時懷孕，須告知病患其對胎兒的潛在風險。

本品不得以任何形式與硝酸鹽或一氧化氮生成劑(例如：亞硝酸戊酯)併用。

本品不得與具特異性的 PDE-5 抑制劑(例如：sildenafil、tadalafil 或 vardenafil)或是非特異性的 PDE 抑制劑(例如：dipyridamole 或 theophylline)併用。

警語與注意事項

胚胎-胎兒毒性

在懷孕期間使用本品可能造成胎兒傷害，故禁止用於懷孕女性。具有生育能力的女性須於開始治療前排除懷孕可能，並建議使用經認可的避孕方式及每個月執行懷孕檢測[請參閱使用於特殊族群]。

低血壓

本品會降低血壓。對於低血容量、嚴重左心室輸出阻塞、靜態低血壓、自主神經失調、或併用抗高血壓製劑或強效 CYP 及 P-gp/BCRP 抑制劑治療的病患，應考慮產生症狀性低血壓及缺血的可能[參閱藥物交互作用及臨床藥理學]。如果病患出現低血壓的徵兆或症狀得考慮降低劑量。

出血

在與安慰劑對照的臨床試驗中，相較於安慰劑組為 0 位，有 2.4%服用本品的病患發生嚴重出血。相較於安慰劑組為 0 位，有 5 位(1%)服用本品的病患發生嚴重咳血，其中包含一位病患死亡。嚴重出血事件還包括 2 名病患出現陰道出血、2 名導管插入部位出血、以及硬腦膜下血腫、吐血和腹腔內出血各 1 名。

肺靜脈阻塞性疾病

肺血管擴張劑可能會顯著惡化肺靜脈阻塞性疾病(PVOD)病患的心血管狀態。因此，本品不建議使用於這些病患。若出現肺水腫的徵兆，應考慮到與 PVOD 相關的可能性，一旦經確認即停止本品治療。

不良反應

臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在各種不同的狀況下進行，某項藥品於臨床試驗中所觀察的不良反應率，無法直接與其他藥品臨床試驗的不良反應率比較，亦不能反映實際臨床觀察到的不良反應率。

如下所敘述的安全性資料為反映在兩個隨機、雙盲、安慰劑對照試驗中，包括無法手術或復發/持續性 CTEPH 之病患(CHEST-1 試驗)，及未曾接受治療或已接受過治療之 PAH 病患(PATENT-1 試驗)接受本品治療的結果。試驗群體(Adempas：n = 490；安慰劑：n = 214)年齡為 18 到 80 歲之間[參閱臨床試驗]。

本品在無法手術或復發/持續性 CTEPH 之病患(CHEST-1 試驗)，及未曾接受治療或已接受過治療之 PAH 病患(PATENT-1 試驗)的安全性表現類似。因此，整合了由 PAH 及 CTEPH 分別為期 12 週及 16 週的安慰劑對照試驗所確認出的藥品不良反應(ADR)，將發生頻率於本品高於安慰劑組(≥3%)的 ADR 如下表列出(表 1)。大多數於表一所列的不良反應都可以歸因到本品的血管擴張作用機轉。

在安慰劑對照樞紐試驗中，本品因不良事件(AE)而停藥的總發生率為 2.9%，安慰劑組則為 5.1% (整合資料)

表 1：使用本品高於安慰劑組(多 3%發生頻率)的不良反應(資料整合來自 CHEST-1 及 PATENT-1 試驗)

不良反應	Adempas % (n=490)	安慰劑 % (n=214)
頭痛	27	18
消化不良和胃炎	21	8
頭暈	20	13
噁心	14	11
腹瀉	12	8
低血壓	10	4
嘔吐	10	7
貧血(包括實驗室參數)	7	2
胃食道逆流疾病	5	2
便秘	5	1

其他與安慰劑組比較，本品較為常見且可能與治療相關的其他事件為：心悸，鼻塞，鼻出血，吞嚥困難，腹脹，周邊水腫。在觀察時間較長的非對照長期延伸試驗中，其觀察到的安全性資料與第 III 期安慰劑對照試驗相似。

藥物交互作用

與 Adempas 的藥效學交互作用

硝酸鹽：由於低血壓的緣故，本品不得以任何形式與硝酸鹽或一氧化氮生成劑(例如：亞硝酸戊酯)併用[參閱禁忌症及臨床藥理學]。

磷酸二酯酶(PDE)抑制劑：由於低血壓的緣故，本品禁止與具特異性的 PDE-5 抑制劑(例如：sildenafil、tadalafil 或 vardenafil)以及非特異性的 PDE 抑制劑(例如：dipyridamole 或 theophylline)併用[參閱禁忌症及臨床藥理學]。本品與其他磷酸二酯酶抑制劑(例如：milrinone、cilostazole、roflumilast)併用的臨床經驗有限。

與 Adempas 的藥動學交互作用

吸菸：吸菸者的血漿濃度相較於非吸菸者減少 50 ~ 60%。基於藥物動力學模式，對於有吸菸習慣的病患，得考慮使用高於 2.5 mg 一天 3 次的劑量，以達到其於非吸菸病患所看到的藥物曝露量。

本品劑量高於 2.5 mg 一天 3 次的安全性及有效性資料仍尚未確立。對於停止吸菸的病患應考慮降低劑量[參閱用法用量及臨床藥理學]。

強效 CYP 及 P-gp/BCRP 抑制劑:riociguat 合併使用強效細胞色素 CYP 抑制劑及 P-gp/BCRP 抑制劑, 例如azole類抗黴菌劑(例如:ketoconazole、itraconazole)或 HIV 蛋白酶抑制劑(例如:ritonavir) 會增加 riociguat 的曝露, 並可能造成低血壓。在接受強效 CYP 及 P-gp/BCRP 抑制劑的病患開始本品治療時, 得考慮以 0.5 mg 一天 3 次為起始劑量。與強效 CYP 及 P-gp/BCRP 抑制劑併用時, 在開始治療及治療期間監測低血壓之徵兆與症狀。可能無法耐受 riociguat 降低血壓作用的病患, 應考慮調降劑量[參閱用法用量、警語與注意事項及臨床藥理學]。

強效 CYP3A 誘導劑:強效 CYP3A 誘導劑(例如:rifampin、phenytoin、carbamazepine、phenobarbital 或 St. John's Wort)可能會顯著減少 riociguat 之曝露。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[參閱臨床藥理學]。

制酸劑:制酸劑(例如氫氧化鋁/氫氧化鎂)會減少 riociguat 的吸收, 應避免於服用本品一小時內使用 [參閱臨床藥理學]。

使用於特殊族群

懷孕: 懷孕分級 X

風險摘要

本品在懷孕女性使用可能會造成胎兒傷害, 懷孕期間禁止使用。本品未結合(unbound)藥物在高於人類 8 倍及 2 倍曝露量之劑量下, 分別對大鼠具有致畸胎性及胚胎毒性。在高於人類 4 倍曝露量之劑量下, 本品對兔子造成流產, 且以約大於人類 13 倍曝露量之劑量具有胎兒毒性。如果本品於懷孕時被使用, 或是病患在服用此藥時懷孕, 須告知病患其對胎兒的潛在風險[參閱禁忌症]。

動物實驗數據

在器官生成期間給與大鼠口服 riociguat (1、5 及 25 mg/kg/day), 在最高測試劑量可觀察到心臟心室中隔缺損發生率增加。最高劑量提供了母體毒性(體重減輕)證據。自 5 mg/kg/day 之中間劑量開始, 著床後流產即具統計顯著增加。根據大鼠及人類未結合(unbound)藥物暴露的時間-濃度曲線下區域(AUC), 在未觀察到副作用的最低劑量, 其血漿曝露量約為人類最大建議劑量(MRHD, 2.5 mg 一天 3 次)在人類曝露量的 0.4 倍。其最高劑量(25mg/kg/day)的血漿曝露量約為 MRHD 在人類曝露量的 8 倍, 而中間劑量(5mg/kg/day)的曝露量約為 MRHD 在人類曝露量的 2 倍。

兔子試驗給與 0.5、1.5 及 5 mg/kg/day 之劑量, 從 1.5 mg/kg 之中間劑量開始, 觀察到自發性流產的增加, 在 5 mg/kg/day 的劑量下則觀察到再吸收的增加。這些劑量的血漿曝露量分別為 MRHD 在人類曝露量的 4 倍及 13 倍。

哺乳的母親

目前並不知道本品是否會出現在人類乳汁中。Riociguat 或是其代謝物會出現在大鼠的乳汁中。由於許多藥品都會出現在人類乳汁中, 也由於 riociguat 對哺乳嬰兒可能造成的嚴重不良反應, 應擇一停止哺乳或停止使用本品。

兒童使用

本品用於兒童病患的安全性及療效尚未確立[參閱非臨床毒性試驗]。

老年人使用

本品臨床試驗的受試者總數中, 23%為 65 歲以上, 6%為 75 歲以上[參閱臨床試驗]。其在安全性及有效性並未觀察到這些受試者與年輕受試者之間具有整體性的差異, 於其他已報導之臨床經驗中亦沒有確立老年人與年輕病患之間有反應上的差異, 然而, 仍不能排除有些老年人個體的敏感性較高。老年人呈現對本品有較高的曝露量[參閱臨床藥理學]。

具生育能力的女性及男性

懷孕測試:具有生育能力的女性病患在開始本品治療之前、治療期間的每個月、以及停止治療之後的一個月, 懷孕檢測結果必須為陰性。如果病患受孕或懷疑可能懷孕, 建議病患聯絡他們的健康照護提供者, 與病患商議對胎兒的風險[參閱黑框警語、用法用量及使用於特殊族群]。

避孕:具有生育能力的女性病患, 在本品治療期間以及治療結束後一個月, 必須使用經認可的避孕方式。病患可以選用一種高度有效的避孕方式(子宮內避孕器[IUD]、植入型避孕劑或輸卵管絕育術)

或是可採用合併方式(荷爾蒙方式合併一種屏障方式或兩種屏障方式)。如果選擇的避孕方式為性伴侶接受輸精管切除術，必須於此方式外，再同時使用一種荷爾蒙方式或屏障方式。與病患商議懷孕計劃及懷孕預防(包括緊急避孕)，或指派給其他受過避孕諮商訓練的健康照護提供者進行諮詢[參閱黑框警語]。

腎功能不全

本品於肌酸酐廓清率 <15 mL/min 或透析病患的安全性及療效，尚未證實[參閱臨床藥理學]。

肝功能不全

本品於重度肝功能不全(Child Pugh C 級)病患的安全性及療效，尚未證實[參閱臨床藥理學]。

過量

萬一服用過量，應密切監測血壓並給與適當的支持療法。由於血漿蛋白結合率高，riociguat 預期無法藉由透析排除。

臨床藥理學

作用機轉

Riociguat 是一種可溶性鳥苷酸環化酶(sGC)的刺激物，此酵素是存在於心肺系統中的一種一氧化氮(NO)受體。

當 NO 與 sGC 結合時，此酵素會催化訊息分子環單磷酸鳥苷(cGMP)的合成。cGMP 在細胞內扮演調節的重要角色，會影響血管張力、增生、纖維化與發炎。

肺高壓與內皮功能異常、一氧化氮合成減少以及 NO-sGC-cGMP 途徑刺激不足相關。

Riociguat 有雙重作用機轉。其可穩定 NO-sGC 結合，使 sGC 對於內源性 NO 更為敏感。Riociguat 也可藉由另一個與 NO 無關的結合位置來直接刺激 sGC。Riociguat 能刺激 NO-sGC-cGMP 途徑，進而增加 cGMP 的生成並導致血管擴張。

Riociguat 的主要活性代謝物(M1)的活性為 riociguat 的 1/3 到 1/10。

藥效學

Riociguat 血漿濃度與血液動力學參數(例如：全身性血管阻力、收縮壓、肺血管阻力(PVR)、與心輸出量)間存在直接關係[參閱臨床試驗]。

在 CHEST-1 試驗中，進行了 CTEPH 病患的血液動力學參數評估[參閱臨床試驗]。共 233 位病患在試驗期間的開始及結束時接受了右心導管檢查。相較於安慰劑組，Adempas 組的 PVR 呈現具統計意義的顯著下降(-246 dyn*s*cm⁻⁵)。其他血液動力學參數的改善(未預先指定為試驗指標)於下方表 2 列出。

表 2：CHEST-1 試驗，自基期以來到最後一次回診的血液動力學參數變化(個別劑量調整到最高達 2.5 mg 一天 3 次 vs. 安慰劑)

參數(單位)	平均變化		最小平方法 (LS)平均差	95% CI
	Adempas組	安慰劑組		
肺微血管楔壓(mmHg)	0.59	0.18	0.58	-0.36 到 1.53
右心房壓(mmHg)	-1.04	-0.55	-0.55	-1.72 到 0.62
肺動脈收縮壓(mmHg)	-6.84	0.95	-7.52	-10.88 到 -4.16
肺動脈舒張壓(mmHg)	-3.05	0.67	-3.62	-5.30 到 -1.95
平均肺動脈壓(mmHg)	-4.31	0.76	-4.96	-6.75 到 -3.16
平均動脈壓(mmHg)	-9.27	-0.29	-9.15	-11.83 到 -6.46
混合靜脈血氧飽和度(%)	2.95	-0.44	3.85	1.46 到 6.25
心輸出量(L/min)	0.81	-0.03	0.86	0.59 到 1.12
心臟指數(L/min/m ²)	0.45	-0.01	0.47	0.33 到 0.62
肺血管阻力* (dyn*s*cm ⁻⁵)	-226	23.1	-246	-303 到 -190
肺血管阻力指數(dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²)	-397	48.3	-449	-554 到 -344

全身血管阻力(dyn*s*cm ⁻⁵)	-445	16.6	-478	-602 到-354
全身血管阻力指數(dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²)	-799	53.7	-914	-1141 到-687

在 PATENT-1 試驗中，進行了 PAH 病患的血液動力學參數評估[參閱臨床試驗]。共 339 位病患在試驗期間的開始及結束時接受了右心導管檢查。

相較於安慰劑組，Adempas 中個別劑量調整(最高劑量 2.5 mg 一天 3 次)組的 PVR 呈現具統計意義的顯著下降(-226 dyn*sec*cm⁻⁵)。個別劑量調整組與安慰劑組比較之其他相關血液動力學參數的改善(未預先指定為試驗指標)於下方表 3 列出。

表 3：PATENT-1 試驗，自基期以來到最後一次回診的血液動力學參數變化(個別劑量調整到最高達 2.5 mg 一天 3 次 vs. 安慰劑)

參數(單位)	平均變化		最小平方法 (LS)平均差	95% CI
	Adempas組	安慰劑組		
肺微血管楔壓(mmHg)	1.08	0.46	0.41	-0.36 到 1.18
右心房壓(mmHg)	-0.20	0.97	-1.01	-2.15 到 0.13
肺動脈收縮壓(mmHg)	-5.39	0.78	-6.73	-9.43 到-4.04
肺動脈舒張壓(mmHg)	-3.19	-1.12	-2.41	-4.15 到-0.68
平均肺動脈壓(mmHg)	-3.93	-0.5	-3.83	-5.61 到-2.06
平均動脈壓(mmHg)	-8.54	-1.4	-7.25	-9.6 到-4.90
混合靜脈血氧飽和度(%)	3.15	-2.33	5.02	3.2 到 6.84
心輸出量(L/min)	0.93	-0.01	0.93	0.7 到 1.15
心臟指數(L/min/m ²)	0.54	-0.02	0.56	0.44 到 0.69
肺血管阻力(dyn*s*cm ⁻⁵)	-223	-8.9	-226	-281 到-170
肺血管阻力指數(dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²)	-374	-22.4	-377	-469 到-285
全身血管阻力(dyn*s*cm ⁻⁵)	-448	-67.5	-395	-473 到-316
全身血管阻力指數(dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²)	-753	-130	-675	-801 到-550

生物標記

在 CHEST-1 試驗中，本品明顯減少 N 端 B 型排鈉利尿肽前體(NT-proBNP)，其與安慰劑組校正後的平均基期變化為-444 ng/L，95% CI 為-843 至-45。在 PATENT-1 試驗中，本品證實造成 NT-proBNP 具統計意義的顯著降低，其與安慰劑組校正後的平均基期變化為-432 ng/L，95% CI 為-782 到-82。

藥效學交互作用

硝酸鹽：Riociguat 2.5 毫克錠劑對於在服用 4 與 8 小時後所使用的舌下硝酸甘油(0.4 毫克)會加強其降血壓作用。曾報導有病患出現昏厥[參閱禁忌症]。

磷酸二酯酶(PDE)-5 抑制劑：在一項探索性交互作用試驗中，7 名接受 sildenafil 治療穩定(20 毫克，每日三次)的 PAH 病患在使用單一劑量的 riociguat (依序給予 0.5 毫克與 1 毫克)後，血液動力學顯示加成的作用。在接受 sildenafil 治療穩定(20 毫克，每日 3 次)及 riociguat(1 毫克-2.5 毫克，每日 3 次)的 PAH 病患中，有一例死亡，可能與合併用藥有關，且有高比例病患因低血壓而停止治療[參閱禁忌症]。

Warfarin：同時併用 riociguat 及 warfarin 不會改變凝血酶原時間。

乙醯水楊酸：同時併用 riociguat 及阿斯匹靈不會影響出血時間或血小板的凝集。

藥物動力學

Riociguat 在 0.5 至 2.5 毫克的藥物動力學呈現劑量等比。在所有劑量間，Riociguat 暴露程度(AUC)的個體間差異約為 60%，及個體內的變異約為 30%。

吸收與分佈

Riociguat 的絕對生體可用率約為 94%。服藥後 1.5 個小時內可以觀察到 riociguat 血漿濃度峰值。

食物不會影響 riociguat 的生體可用率。

達穩定狀態時的分佈體積約為 30 公升。人體的血漿蛋白結合率約為 95%，主要結合物質為血清白蛋白與 $\alpha 1$ 酸性糖蛋白。Riociguat 是 P-gp 及 BCRP 的受質。

代謝與排除

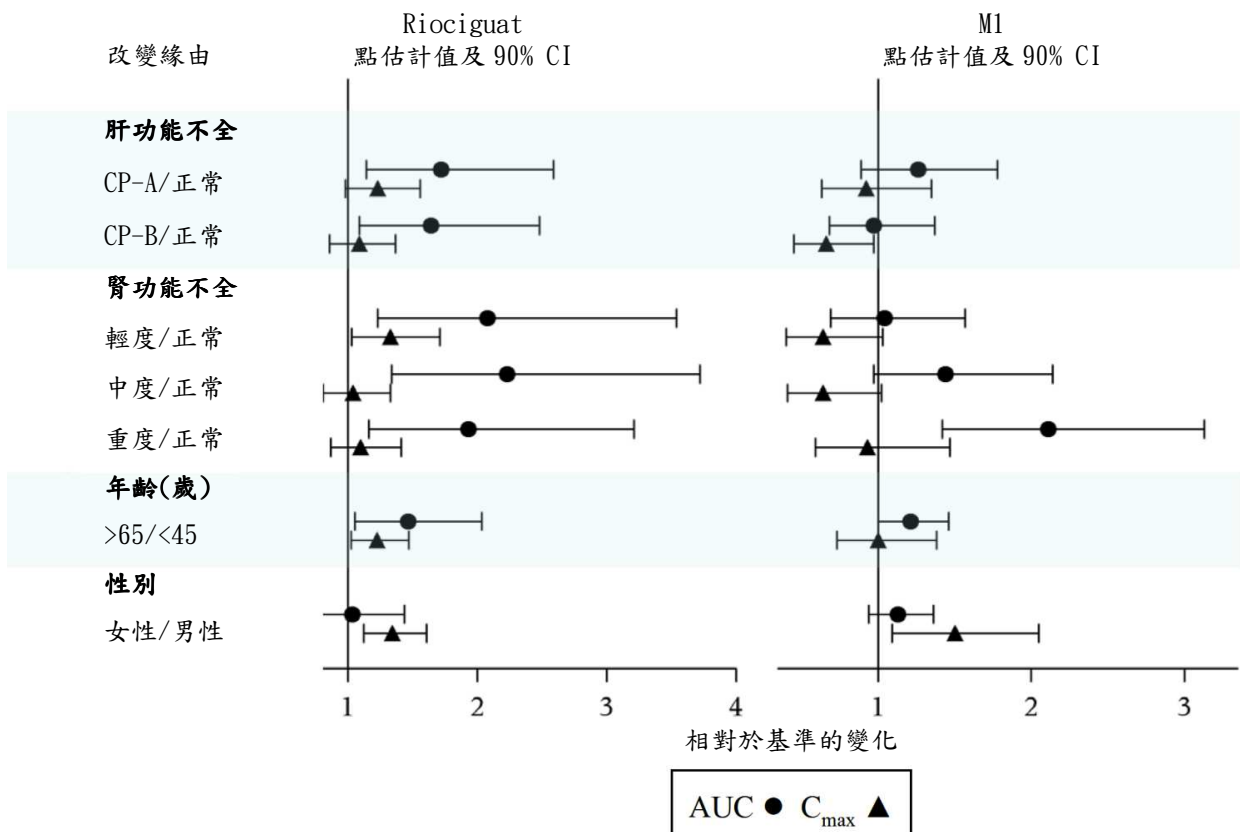
Riociguat 主要是經由 CYP1A1、CYP3A、CYP2C8 及 CYP2J2 的代謝而排除。主要活性代謝物 M1 的形成，是經由 CYP1A1 的催化，此過程可被多環芳香烴(polycyclic aromatic hydrocarbons)所誘導，例如燃燒香菸的煙霧中即含有多環芳香烴。M1 再進一步被代謝為不具活性的 N-glucuronide。PAH 病患的 M1 血漿濃度約為 riociguat 的一半。

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。

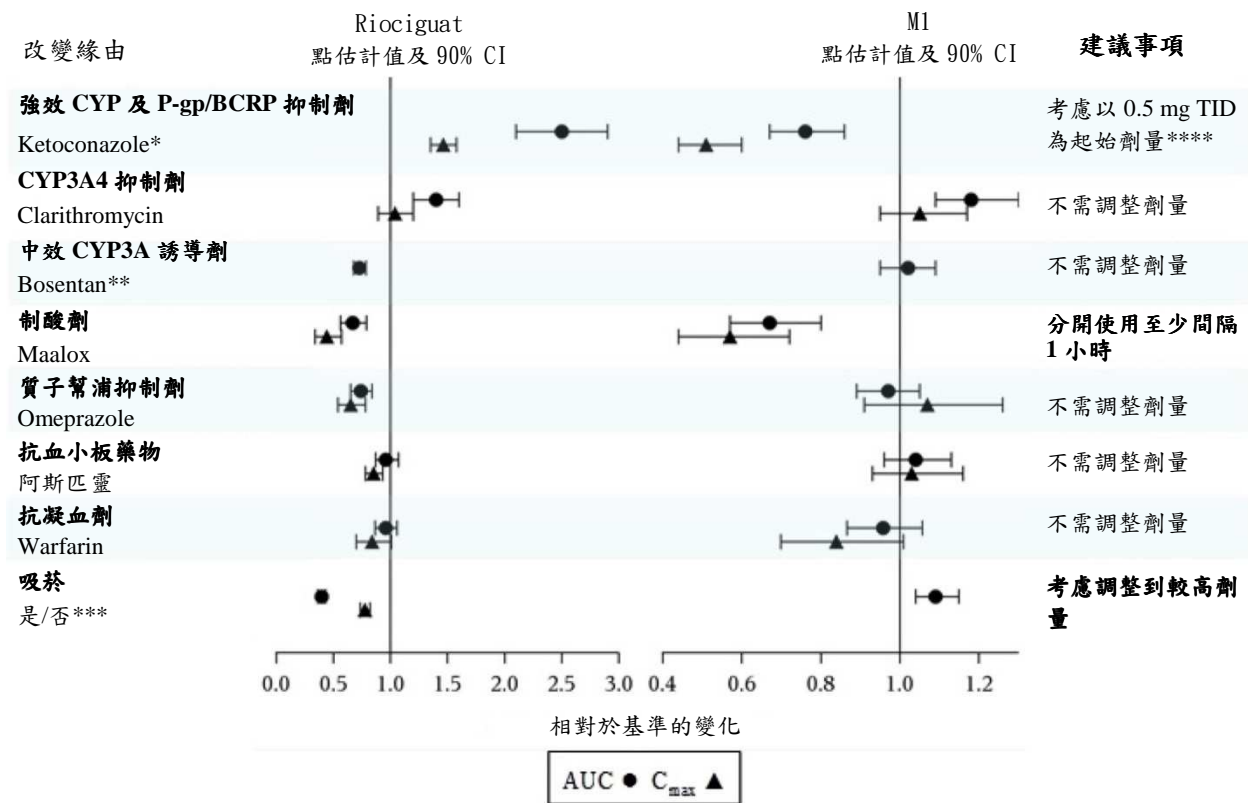
特定族群：內源因子對 riociguat 及 M1 的作用列於下方(圖 1)。年齡，性別，體重或人種/種族對 riociguat 或 M1 的藥物動力學沒有臨床上的相關影響。不一定需調整劑量。

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癥候與症狀 [參閱用法及用量、警語與注意事項及藥物交互作用]。

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[參閱藥物交互作用]。

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 (小鼠劑量最高達 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，其最高劑量時的未結合 riociguat 血漿藥物曝露量(AUC) 為人類藥物曝露量的 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，其最高劑量時的未結合 riociguat 血漿藥物曝露量(AUC) 為人類藥物曝露量的 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，為人類藥物曝露量的 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，為人類藥物曝露量的 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)

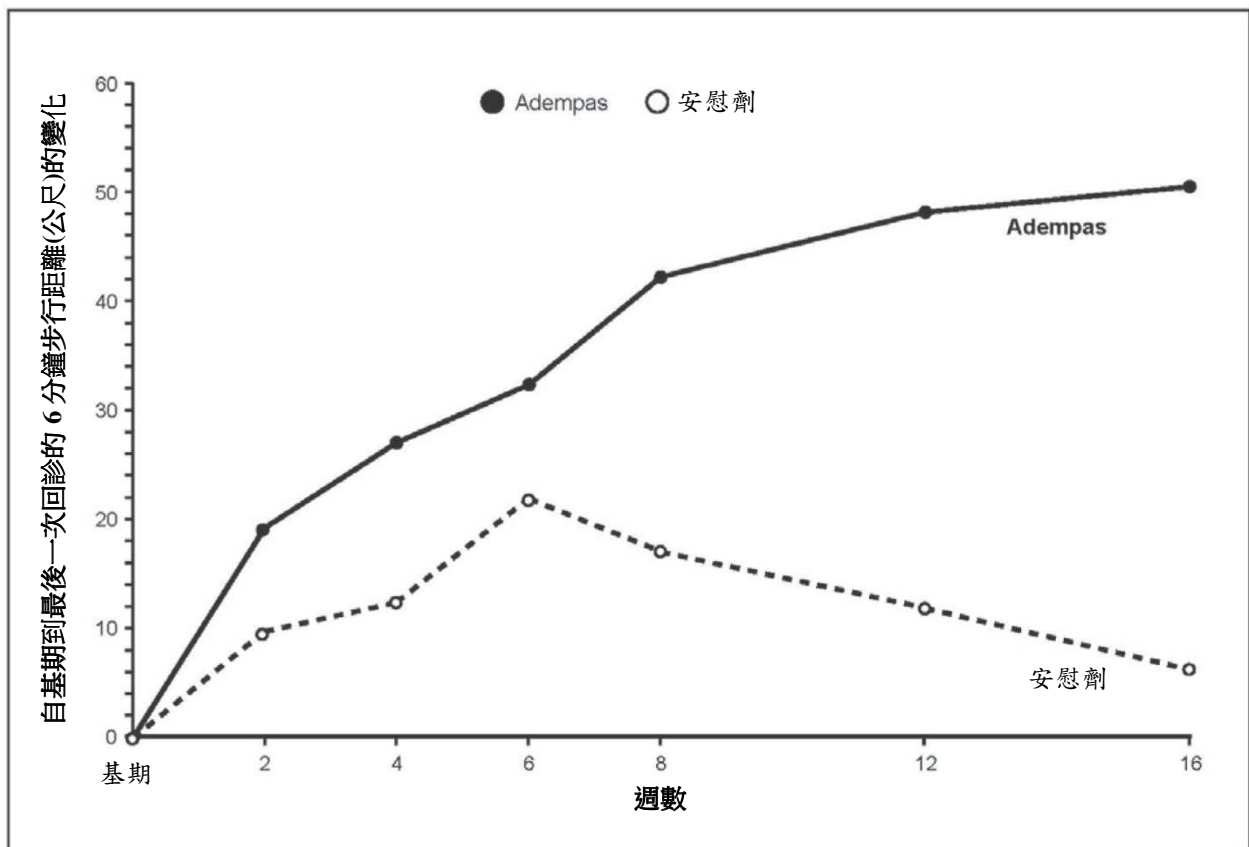
一項雙盲、多國多中心試驗(CHEST-1)，納入 261 位患有 CTEPH 的病患。病患納入條件為：

- 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) $>300\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ 且平均肺動脈壓(PAPmean) $>25\text{mmHg}$ ，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 $>300\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ 。

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 $<95\text{mmHg}$ 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



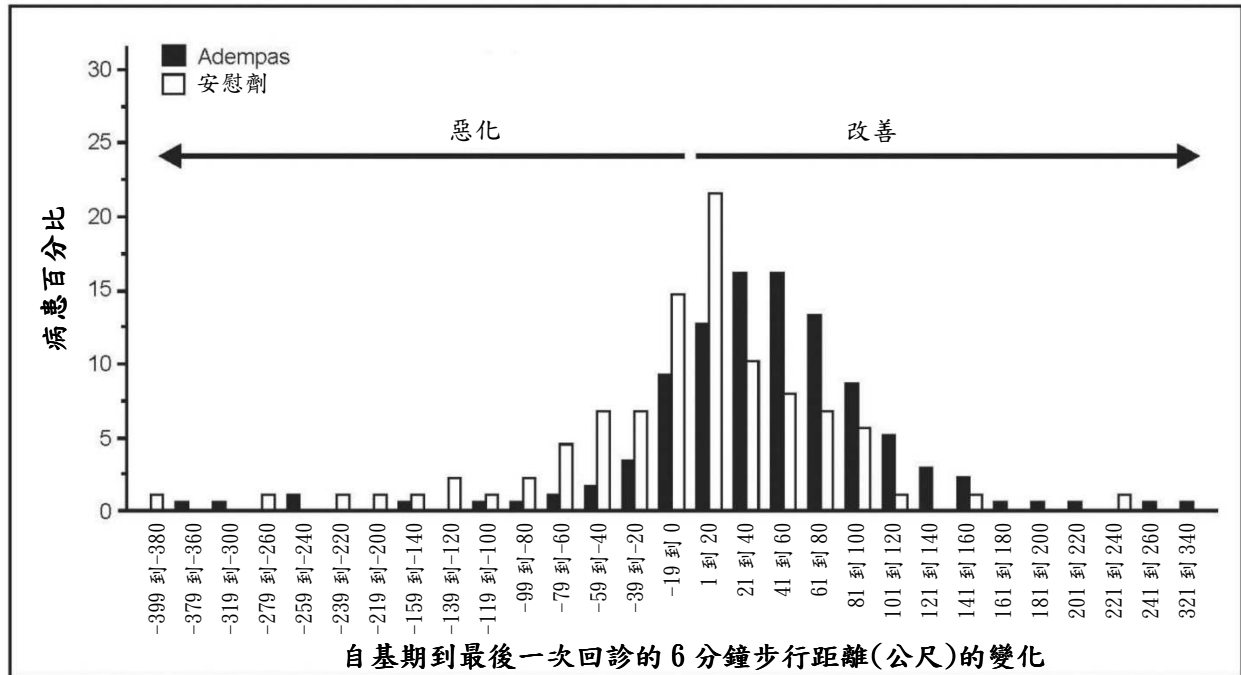
預先定義的主要試驗指標為自基期到第 16 週的 6MWD 變化並根據補插值計算。漏失數值的補插包括最後觀察值，不包括針對完成試驗或提早退出試驗病患的追蹤。若是因病患死亡或臨床惡化而沒有進行最終回診，或在當次回診時沒有進行測量，則使用最差補插值(零)。

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 經安慰劑組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

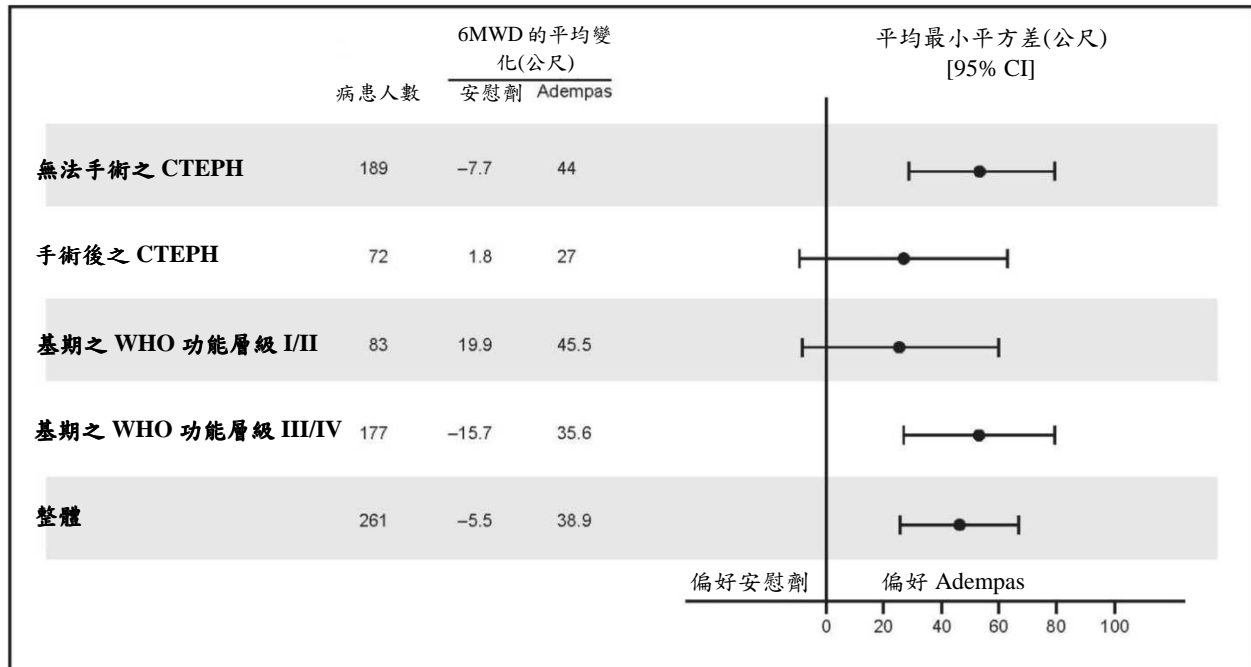
變化量進行分組。相較於安慰劑組，整體圖示呈現出病患可受益於以 Adempas 治療。如圖 4 所示，相較安慰劑組有 50 位病患(57%)改善了 6MWD，接受 Adempas 組治療有 143 位病患(83%)其 6MWD 獲得改善。

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)變化的平均治療差異



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，必須謹慎地闡釋這些資料。

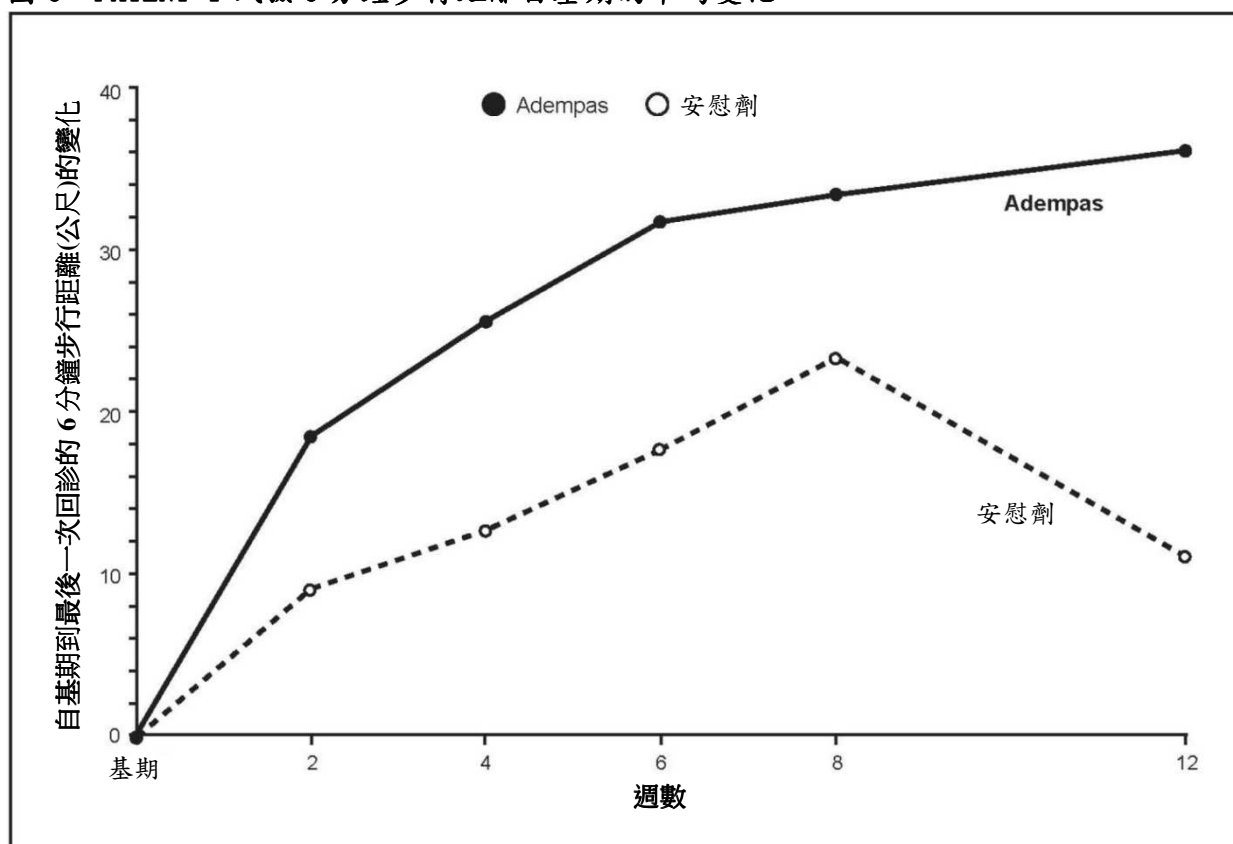
肺動脈高血壓(PAH)

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*cm⁻⁵ 且平均肺動脈壓(PAPmean) > 25mmHg。

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。

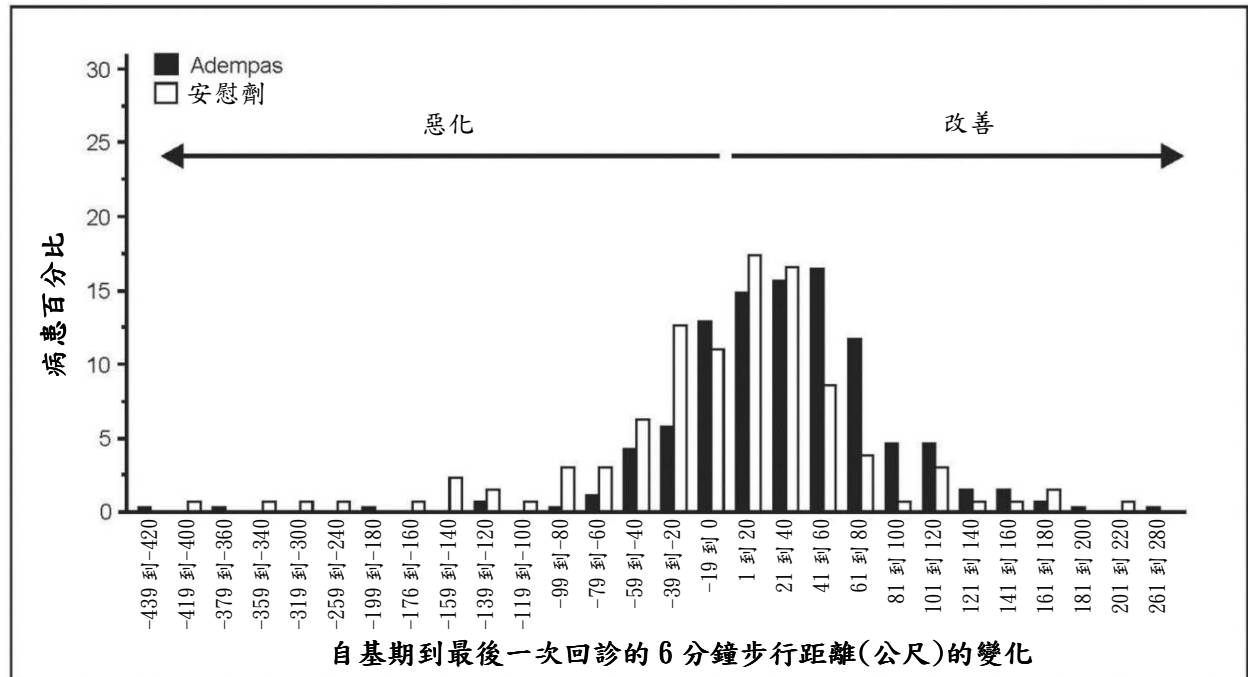
圖 6：PATENT-1 試驗 6 分鐘步行距離自基期的平均變化



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。漏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。

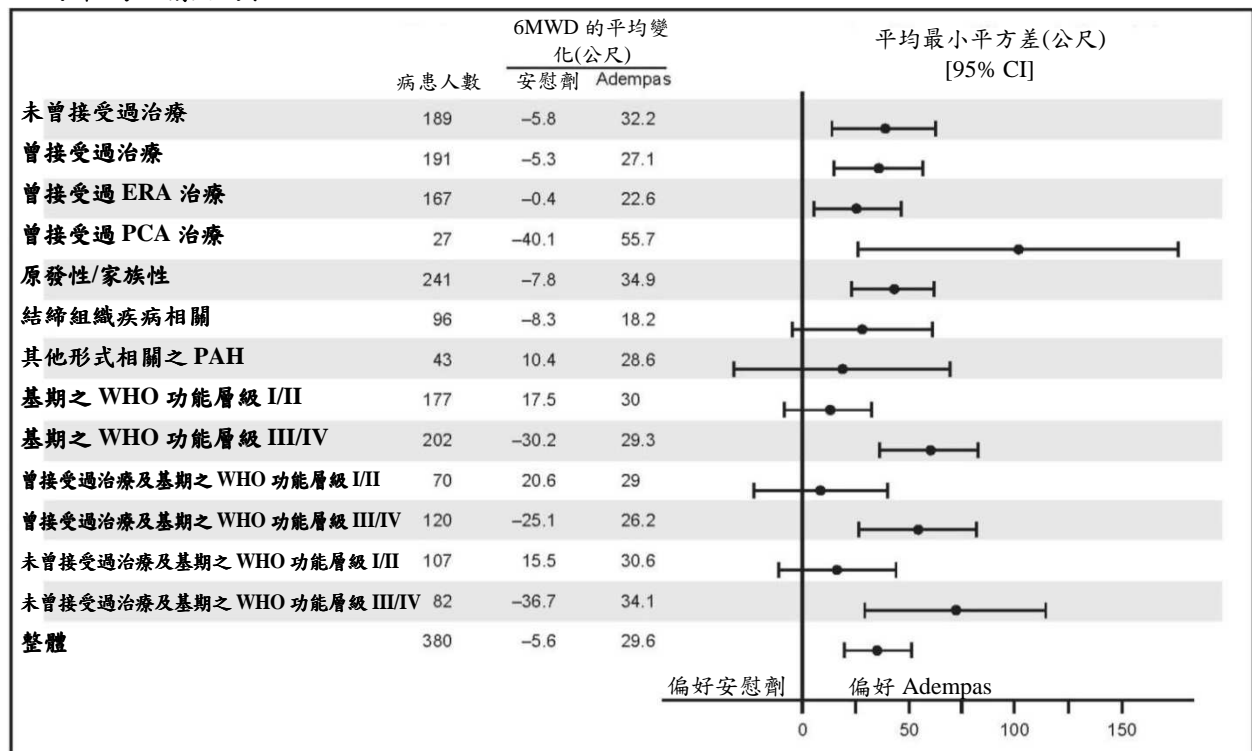
圖 7：PATENT-1 試驗 6 分鐘步行距離自基期的變化之病患分布



Adempas 組的 6MWD 自第 2 週開始即有明顯的改善，在第 12 週時其 6MWD 經安慰劑組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)變化的平均治療差異



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)

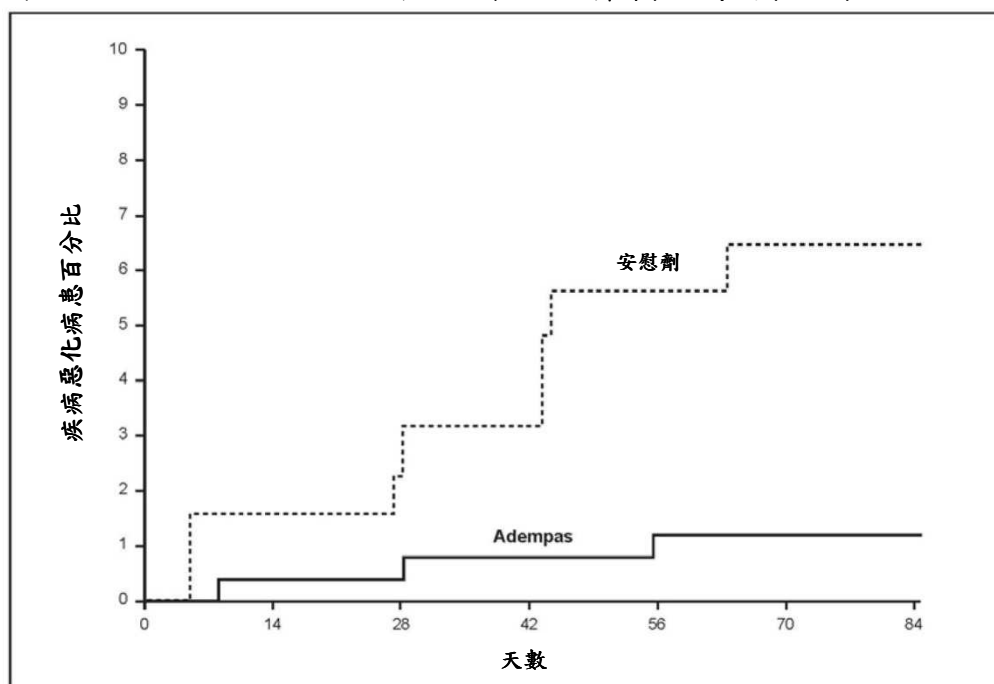
臨床惡化事件	Adempas 組(IDT)(n=254)	安慰劑組(n=126)
出現任何臨床惡化的病患*	3 (1.2%)	8 (6.3%)
死亡	2 (0.8%)	3 (2.4%)
因肺高壓而住院	1 (0.4%)	4 (3.2%)
6 分鐘步行距離因肺高壓而減少	1 (0.4%)	2 (1.6%)
功能層級因肺動脈高壓而持續惡化	0	1 (0.8%)
展開新的肺動脈高壓治療	1 (0.4%)	5 (4.0%)

*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)

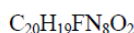
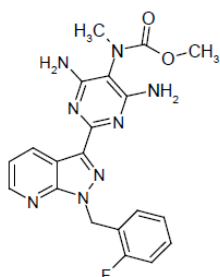


PAH 的長期治療

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，必須謹慎地闡釋這些資料。

藥劑特性

本品為口服給藥之錠劑。其主成分 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)、羥丙基甲基纖維素5cP(hypromellose 5cP)、單水乳糖(lactose monohydrate)、硬脂酸鎂(magnesium stearate)、十二烷基硫酸鈉(sodium laurilsulphate)

膜衣

0.5毫克膜衣錠：

羥丙基纖維素(hydroxypropylcellulose)、羥丙基甲基纖維素3cP(hypromellose 3cP)、丙二醇(propylene glycol)、二氧化鈦(titanium dioxide)

1.0毫克與1.5毫克膜衣錠：

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

2.0毫克與2.5毫克膜衣錠：

羥丙基纖維素(hydroxypropylcellulose)、羥丙基甲基纖維素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 Pharma AG

廠址：D-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.bayerpharma.com.tw

Adempas film-coated tablets 0.5mg,1.0mg,1.5mg,2.0mg,2.5mg /CCDS02/TW01/102014

