

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Adempas 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Adempas 1 mg kalvopäällysteiset tabletit
Adempas 1,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Adempas 2 mg kalvopäällysteiset tabletit
Adempas 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Adempas 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,5 mg riosiguaattia.

Adempas 1 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg riosiguaattia.

Adempas 1,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1,5 mg riosiguaattia.

Adempas 2 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2 mg riosiguaattia.

Adempas 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg riosiguaattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Adempas 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi 0,5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 37,8 mg laktoosia (monohydraattina)

Adempas 1 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi 1 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 37,2 mg laktoosia (monohydraattina)

Adempas 1,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi 1,5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 36,8 mg laktoosia (monohydraattina)

Adempas 2 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi 2 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 36,3 mg laktoosia (monohydraattina)

Adempas 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi 2,5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 35,8 mg laktoosia (monohydraattina)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

- *0,5 mg tabletti:* Valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6 mm ja joissa on toisella puolella Bayerin risti ja toisella puolella merkinnät 0.5 ja "R".
- *1 mg tabletti:* Vaaleankeltaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6 mm ja joissa on toisella puolella Bayerin risti ja toisella puolella merkinnät 1 ja "R".
- *1,5 mg tabletti:* Keltaoransseja, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6 mm ja joissa on toisella puolella Bayerin risti ja toisella puolella merkinnät 1.5 ja "R".

- *2 mg tabletti*: Vaaleanoransseja, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6 mm ja joissa on toisella puolella Bayerin risti ja toisella puolella merkinnät 2 ja "R".
- *2,5 mg tabletti*: Punaoransseja, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6 mm ja joissa on toisella puolella Bayerin risti ja toisella puolella merkinnät 2.5 ja "R".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti

Adempas on tarkoitettu fyysisen suorituskyvyn parantamiseen (ks. kohta 5.1) aikuisille potilaille, joiden WHO-toimintakykyluokka on II–III ja joilla on

- krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti, jota ei voi leikata
- leikkaushoidon jälkeen jatkuva tai uusiutuva krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti.

Keuhkovaltimoiden verenpainetauti (PAH)

Adempas monoterapiana tai yhdistelmähoitona endoteliinireseptoriantagonistien kanssa on tarkoitettu fyysisen suorituskyvyn parantamiseen aikuisille potilaille, joilla on keuhkovaltimoiden verenpainetauti (PAH) ja joiden WHO-toimintakykyluokka on II–III.

Teho on osoitettu PAH-potilailla, joilla oli etiologiana idiopaattinen tai periytyvä PAH tai sidekudossairauteen liittyvä PAH (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain kroonisen tromboembolisen keuhkoverenpainetaudin tai keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoitoon perehtyneen lääkärin määräyksestä ja toteuttaa hänen valvonnassaan.

Annostus

Annoksen titraus

Suosittelun aloitusannos on 1 mg kolme kertaa vuorokaudessa 2 viikon ajan. Tabletit pitää ottaa kolme kertaa vuorokaudessa noin 6–8 tunnin välein (ks. kohta 5.2).

Annosta suurennetaan 0,5 mg kolmesti vuorokaudessa joka toinen viikko, kunnes saavutetaan enimmäisannos, joka on 2,5 mg kolmesti vuorokaudessa, jos systolinen verenpaine on ≥ 95 mmHg eikä potilaalla ole hypotension merkkejä tai oireita. Joillakin PAH-potilailla voidaan riittävä vaste 6 minuutin kävelymatkaan saavuttaa annoksella, joka on suuruudeltaan 1,5 mg kolmesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.1). Jos systolinen verenpaine laskee alle arvon 95 mmHg, annos pidetään ennallaan edellyttäen, että potilaalla ei esiinny mitään hypotension merkkejä tai oireita. Jos systolinen verenpaine laskee alle arvon 95 mmHg milloin tahansa annoksen suurentamisen aikana ja potilaalla esiintyy hypotension merkkejä tai oireita, senhetkistä annosta pitää pienentää 0,5 mg kolmesti vuorokaudessa.

Ylläpitoannos

Vakiintunut yksilöllinen annos pidetään ennallaan, ellei potilaalla ilmene hypotension merkkejä ja oireita. Suurin mahdollinen kokonaisvuorokausiannos on 7,5 mg, eli 2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa. Jos yksi annos jää väliin, hoitoa on jatkettava ottamalla seuraava annos hoitosuunnitelman mukaisesti. Jos potilas ei siedä annosta, annoksen pienentämistä voidaan harkita milloin tahansa.

Ruoka

Tabletit voi yleensä ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan. Jos potilaalla on taipumusta hypotensioon, suositellaan Adempas-tablettien ottamista aina joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan vaihtamatta ottamistapaa, sillä riosiguaatin pitoisuus plasmassa on suurempi paaston jälkeen kuin ruoan kanssa otettuna (ks. kohta 5.2).

Hoidon keskeyttäminen

Jos hoito pitää keskeyttää 3 vuorokaudeksi tai pitemmäksi ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen annoksella 1 mg kolmesti vuorokaudessa 2 viikon ajan ja jatkaa titraamalla annosta edellä kuvatun mukaisesti.

Siirtyminen fosfodiesteraasi-5-entsyymin (PDE5) estäjistä riosiguaattiin

Sildenafilin käyttö on lopetettava vähintään 24 tuntia ennen riosiguaation antoa. Tadalafilin käyttö on lopetettava vähintään 48 tuntia ennen riosiguaatin antoa. Riosiguaatin käyttö on lopetettava vähintään 24 tuntia ennen PDE5-estäjien antoa.

Lääkevaihdon jälkeen on suositeltavaa seurata, ilmaantuuko oireita hypotensiosta (ks. kohdat 4.3, 4.5 ja 5.1).

Erityisryhmät

Annosta voidaan muuttaa vastaamaan potilaan tarpeita titraamalla sitä yksilöllisesti hoidon alussa.

Iäkkäät

Iäkkäillä potilailla (65-vuotiaat tai vanhemmat) on tavallista suurempi hypotension riski, joten yksilöllisen annoksen titrauksen aikana on noudatettava erityistä varovaisuutta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh C) sairastavia potilaita ei ole tutkittu, joten Adempas-valmisteen käyttö näille potilaille on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh B) sairastaneet potilaat olivat alttiimpia tälle lääkevalmisteelle (ks. kohta 5.2). Yksilöllisen annoksen titrauksen aikana on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Munuaisten vajaatoiminta

Tietoja potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) on niukasti, eikä dialyysihoitoa saavista potilaista ole lainkaan tietoja. Sen vuoksi näille potilaille ei suositella Adempas-valmisteen käyttöä (ks. kohta 4.4).

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 80–30 ml/min) todettiin suurempi altistus tälle lääkevalmisteelle (ks. kohta 5.2). Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on tavallista suurempi hypotension riski, minkä vuoksi erityistä varovaisuutta on noudatettava yksilöllisen annoksen titrauksen aikana.

Potilaat, jotka saavat vakiintuneina annoksina voimakkaita, useita reittejä käyttäviä CYP-estäjiä / P-glykoproteiinin (P-gp) estäjiä ja rintasyövän resistenssi proteiinin (BCRP) estäjiä

Kun Adempas-hoito aloitetaan potilaille, jotka saavat vakiintuneina annoksina voimakkaita, useita reittejä käyttäviä CYP-estäjiä ja P-gp:n/BCRP:n estäjiä, kuten atsoliryhmän sienilääkkeitä (esim. ketokonatsoli, posakonatsoli, itrakonatsoli) tai HIV-proteaasin estäjiä (esim. ritonaviiri), aloitusannokseksi tulee harkita 0,5 mg kolmesti päivässä hypotension riskin pienentämiseksi. Hypotensiosta johtuvia oireita tulee seurata hoidon alussa ja aikana. Annoksen pienentämistä tulee harkita, jos potilaan Adempas-annos on vähintään 1,0 mg ja ilmaantuu hypotensiosta johtuvia oireita (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Pediatriset potilaat

Riosiguaatin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla. Prekliinisissä tutkimuksissa todettiin haittavaikutuksia kasvuikäisessä

luustossa (ks. kohta 5.3). Riosiguaatin käyttöä lasten ja kasvuikäisten nuorten hoidossa on vältettävä, kunnes näiden löydösten merkityksestä saadaan enemmän tietoa.

Tupakoitsijat

Tupakoitsijoita pitää kehottaa lopettamaan tupakointi, koska heillä vaste saattaa olla tavallista pienempi. Tupakoitsijoilla riosiguaatin pitoisuudet plasmassa ovat pienemmät kuin tupakoimattomilla. Annosta on ehkä suurennettava suurimpaan mahdolliseen vuorokausiannokseen 2,5 mg kolmesti vuorokaudessa, jos potilas tupakoi tai aloittaa tupakoinnin hoidon aikana (ks. kohdat 4.5 ja 5.2). Jos potilas lopettaa tupakoinnin, annosta pitää ehkä pienentää.

Antotapa

Suun kautta.

Tablettien murskaaminen

Jos potilas ei pysty nielemään kokonaisia Adempas-tabletteja, ne voidaan juuri ennen käyttöä murskata ja sekoittaa veteen tai pehmeään ruokaan kuten omenasoseeseen ja antaa suun kautta (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- samanaikainen käyttö PDE5-estäjien (esim. sildenafili, tadalafil, vardenafiili) kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5)
- vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C)
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- raskaus (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 4.6)
- samanaikainen käyttö nitraattien tai typpioksidien luovuttajien (esim. amyylinitriitti) kanssa niiden kaikissa lääkemuoissa mukaan luettuina piristyslääkkeet eli nk. "poppersit" (ks. kohta 4.5)
- samanaikainen käyttö muiden liukoisten guanylaattisyklaasin stimulaattorien kanssa
- potilaat, joiden systolinen verenpaine on < 95 mmHg hoidon alussa.
- Potilaat, joilla on keuhkoverenpainetauti ja idiopaattinen interstitiaalikeuhkokuume (PH-IIP) (ks. kohta 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Riosiguaatilla tehdyissä tutkimuksissa on tarkasteltu etupäässä keuhkovaltimoiden verenpainetaudin niitä muotoja, jotka liittyvät idiopaattiseen tai perinnölliseen PAH-tautiin tai sidekudossairauteen liittyvään PAH-tautiin. Riosiguaatin käyttöä PAH-taudin muissa muodoissa, joita ei ole tutkittu, ei suositella (ks. kohta 5.1).

Kroonisen tromboemolisen keuhkoverenpainetaudin hoidossa keuhkovaltimoiden endarterektomia on ensisijainen vaihtoehto, sillä toimenpiteellä on mahdollisesti parantava vaikutus. Tavanomaisen hoitokäytännön mukaan erikoislääkärin pitää arvioida leikkauskelpoisuus ennen riosiguaattihoidon aloittamista.

Keuhkolaskimoita ahtauttava tauti

Keuhkoverisuonia laajentavat aineet voivat heikentää keuhkolaskimoita ahtauttavaa tautia sairastavien potilaiden kardiovaskulaarista statusta merkittävästi. Siksi riosiguaatin antamista näille potilaille ei suositella. Jos merkkejä keuhkopöhostä ilmenee, siihen liittyvän keuhkolaskimoita ahtauttavan taudin mahdollisuutta on harkittava ja riosiguaattihoito keskeytettävä.

Verenvuodot hengitysteissä

Hengitysteiden verenvuodot ovat tavallista todennäköisempiä keuhkoverenpainepotilailla, varsinkin niillä jotka saavat antikoagulanttihoitoa. Antikoagulantteja käyttävien potilaiden huolellinen seuranta tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti on suositeltavaa.

Hengitysteiden vakavien ja kuolemaan johtavien verenvuotojen riski voi kasvaa entisestään riosiguaattihoidon aikana, varsinkin jos potilaalla on riskitekijöitä, esimerkiksi äskettäin tapahtuneita vakavia veriyskösepisodeja, mukaan lukien keuhkovaltimoiden embolisaatioilla hoidetut episodit.

Riosiguaatin käyttöä pitää välttää potilailla, joilla on aiemmin ollut vakavaa veriysköstä tai joille on aiemmin tehty keuhkovaltimoiden embolisaatio. Hengitysteiden verenvuototapauksessa lääkettä määränneen lääkärin on säännöllisesti arvioitava hoidon jatkamisen riski-hyötysuhde.

Vakavaa verenvuotoa esiintyi 2,4 %:lla (12/490) riosiguaattia käyttäneistä potilaista verrattuna lumelääkepotilaisiin, joilla vastaava luku oli 0/214. Vakavaa veriysköstä esiintyi 1 %:lla (5/490) riosiguaattia käyttäneistä potilaista (mukaan lukien yksi kuolemaan johtanut tapaus) verrattuna lumelääkepotilaisiin, joilla vastaava luku oli 0/214. Vakaviin verenvuototapauksiin kuului myös kahdella potilaalla ilmennyt emätinverenvuoto ja kahdella potilaalla ilmennyt verenvuoto katetrikohdasta. Lisäksi ilmeni kovakalvonalainen verenpurkauma, verioksennus ja vatsansisäinen verenvuoto kukin yhdellä potilaalla.

Hypotensio

Riosiguaatilla on verisuonia laajentavia ominaisuuksia, mikä saattaa johtaa verenpaineen alenemiseen. Ennen riosiguaatin määräämistä on huolellisesti harkittava, voiko lääke vaikuttaa haitallisesti potilaisiin, joilla on tiettyjä perussairauksia (esim. potilaat, joilla on verenpainelääkitys tai joilla on lepotilassa hypotensiota, hypovolemiaa, vaikea ahtaus vasemman sydänkammion ulosvirtauksessa tai autonomisen hermoston toimintahäiriö).

Riosiguaattia ei saa käyttää potilailla, joiden systolinen verenpaine on alle 95 mmHg (ks. kohta 4.3). Yli 65-vuotiailla potilailla on lisääntynyt hypotensioriski. Riosiguaatin määräämisessä näille potilaille on siksi noudatettava varovaisuutta.

Munuaisten vajaatoiminta

Tietoja potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) on niukasti, eikä dialyysihoitoa saavista potilaista ole lainkaan tietoja. Sen vuoksi näille potilaille ei suositella riosiguaatin käyttöä. Pivotaalisiin tutkimuksiin otettiin mukaan potilaita, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Näillä potilailla riosiguaattialtistus on suurentunut (ks. kohta 5.2). Näillä potilailla on tavallista suurempi hypotension riski, joten erityistä varovaisuutta on noudatettava yksilöllisen annoksen titrauksen aikana.

Maksan vajaatoiminta

Kokemusta valmisteen käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh C) sairastavilla potilailla ei ole; riosiguaatti on näillä potilailla vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3). Farmakokineettiset tiedot osoittavat, että kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh B) sairastavilla potilailla havaittiin suurempia riosiguaattialtistuksia (ks. kohta 5.2). Yksilöllisen annoksen titrauksen aikana on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Riosiguaatin käytöstä ei ole kliinistä kokemusta potilailla, joilla maksan aminotransferaasit ovat koholla (> 3 x viitearvojen yläraja (ULN)) tai joilla suora bilirubiini on koholla (> 2 x ULN) ennen hoidon aloittamista; riosiguaattia ei suositella näille potilaille.

Raskaus/ehkäisy

Adempas on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Tämän vuoksi naisten, joilla on mahdollinen riski tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä. Kuukausittain on suositeltavaa tehdä raskaustesti.

Tupakoitsijat

Tupakoitsijoilla riosiguaatin pitoisuudet plasmassa ovat pienemmät kuin tupakoimattomilla. Annosta on ehkä muutettava, jos potilas aloittaa tai lopettaa tupakoinnin riosiguaattihoidon aikana (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö

- Riosiguaatin samanaikaista käyttöä voimakkaiden, useita reittejä käyttävien CYP-estäjien ja P-gp:n / BCRP:n estäjien, kuten esimerkiksi atsoli-ryhmän sienilääkkeiden (esim. ketokonatsoli, posakonatsoli, itrakonatsoli) tai HIV-proteaasin estäjien (esim. ritonaviiri) kanssa, saa aikaan riosiguaatin altistuksen selvän lisääntymisen (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).
- Kunkin potilaan hyödyt ja riskit on arvioitava yksilöllisesti ennen Adempas-valmisteen määräämistä potilaille, jotka käyttävät vakiintuneina annoksina voimakkaita, useita reittejä käyttäviä CYP-estäjiä ja P-gp:n/BCRP:n estäjiä. Hypotension riskin vähentämiseksi annoksen pienentämistä ja hypotensiosta johtuvia oireita tulisi seurata (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).
- Vakiintuneita Adempas-annoksia käyttäville potilaille ei suositella voimakkaiden, useita reittejä käyttävien CYP-estäjien ja P-gp:n/BCRP:n estäjien käytön aloittamista, koska annossuositusta ei voi antaa tietojen vähäisyyden vuoksi. Vaihtoehtoisia hoitoja tulisi harkita.
-
- Riosiguaatin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP1A1:n estäjien, kuten esimerkiksi erlotinibin (tyrosiiniinikinaasin estäjä), ja voimakkaiden P-glykoproteiinin (P-gp) / rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) estäjien, kuten esimerkiksi siklosporiini A:n (immunosuppressiivinen aine), kanssa saattaa lisätä riosiguaatin altistusta (ks. kohta 4.5 ja 5.2). Näitä lääkevalmisteita on käytettävä varoen. Verenpainetta on tarkkailtava ja riosiguaatin annoksen pienentämistä harkittava.

Adempas sisältää laktoosia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääketta.

Adempas sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Nitraatit

Eräessä kliinisessä tutkimuksessa Adempas-valmisteen suurin annos (2,5 mg kolmesti vuorokaudessa) voimisti 4 ja 8 tuntia Adempas-valmisteen jälkeen otetun sublinguaalisen nitroglyseriinin (0,4 mg) verenpainetta laskevaa vaikutusta. Siksi Adempas-valmisteen samanaikainen käyttö nitraattien tai typpioksidien luovuttajien (esim. amyliiniriitti) kanssa niiden kaikissa lääkemuodoissa, mukaan luettuina piristyslääkkeet eli nk. "poppersit", on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

PDE5-estäjät

Eläinmalleilla tehdyissä prekliinisissä tutkimuksissa todettiin additiivinen vaikutus systeemiseen verenpaineen alenemiseen, kun riosiguaattia annettiin yhdessä joko sildenafiliin tai vardenafiilin kanssa. Annoksia suurennettaessa havaittiin joissakin tapauksissa liiallisia additiivisia vaikutuksia systeemiseen verenpaineeseen.

Eksploratiivisessa yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa 7 PAH-potilasta sai vakiintunutta sildenafilihoitoa (20 mg kolmesti vuorokaudessa), riosiguaatin kerta-annokset (vuorotellen 0,5 mg ja 1 mg) aiheuttivat additiivisia hemodynaamisia vaikutuksia. Tässä tutkimuksessa ei tutkittu yli 1 mg:n riosiguaattiannoksia.

12 viikon yhdistelmä-tutkimuksessa tarkasteltiin 18:aa PAH-potilasta, jotka saivat vakiintunutta sildenafilihoitoa (20 mg kolmesti vuorokaudessa) ja riosiguaattia (1,0 mg–2,5 mg kolmesti vuorokaudessa) verrattuna pelkkään sildenafilihoitoon. Tämän tutkimuksen pitkäkestoisessa jatko-osassa (jota ei kontrolloitu), sildenafiliin ja riosiguaatin samanaikainen käyttö aiheutti suuren määrän tutkimuksen keskeyttämisiä lähinnä hypotensiosta johtuen. Tutkitussa väestössä ei ilmennyt näyttöä yhdistelmän suotuisasta kliinisestä vaikutuksesta.

Riosiguaatin samanaikainen käyttö PDE5-estäjien (esim. sildenafili, tadalafili, vardenafiili) kanssa on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

RESPITE oli 24 viikon kontrolloimaton tutkimus, jossa selvitettiin vakiintunutta PDE5-estäjähoitoa saaneen 61 aikuisen PAH-potilaan siirtymistä PDE5-estäjistä riosiguaattiin. Kaikki potilaat kuuluivat WHO-toimintakykyluokkaan III, ja 82 % sai taustahoitona endoteliinireseptorin salpaajaa (ERA). Siirryttäessä PDE5-estäjistä riosiguaattiin keskimääräinen hoidoton jakso sildenafiliin osalta oli 1 päivä ja tadalafiliin osalta 3 päivää. Kaiken kaikkiaan tutkimuksessa havaittu turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin keskeisissä tutkimuksissa havaittu, eikä vakavia haittavaikutuksia raportoitu siirtymävaiheen aikana. Kuudella potilaalla (10 %) ilmeni vähintään yksi kliininen pahenemisvaihe, ja myös 2 kuolemantapausta, jotka eivät liittyneet tutkimuslääkkeeseen. Muutokset lähtötilanteesta viittasivat valikoitua potilasryhmää koskeviin hyödyllisiin vaikutuksiin, esimerkiksi parannus 6 minuutin kävelymatkassa (+31 m), N-terminaalisen B-tyypin natriureettisen propeptidin (NT-proBNP) pitoisuuksissa (-347 pg/ml) ja WHO-toimintakykyluokissa I/II/III/IV, % (2/52/46/0), sydäniindeksissä (+0,3 l/min/m²).

Liukoiset guanylaattisyklaasin stimulaattorit

Riosiguaatin samanaikainen käyttö muiden liukoisten guanylaattisyklaasin stimulaattorien kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Varfariini/fenprokumoni

Samanaikainen riosiguaatti- ja varfariinihoito ei muuttanut antikoagulantin aikaansaamaa protrombiiniaikaa. Riosiguaatin samanaikaisen käytön muiden kumariinijohdannaisten (esim. fenprokumoni) kanssa ei myöskään oleteta muuttavan protrombiiniaikaa.

Riosiguaatin ja varfariinin, joka on CYP2C9-entsyymien substraatti, keskinäisten yhteisvaikutusten puuttuminen osoitettiin *in vivo*.

Asetyylisalisyylihappo

Riosiguaatti ei voimistanut asetyylisalisyylihapon aiheuttamaa vuoto-ajan pitkittymistä eikä vaikuttanut verihituleiden aggregaatioon ihmisillä.

Muiden aineiden vaikutukset riosiguaattiin

Riosiguaatti poistuu elimistöstä pääasiassa sytokromi P450-välitteisen (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2) oksidatiivisen metabolian kautta, erittymällä muuttumattomana riosiguaattina suoraan sapen/ulosteiden mukana ja erittymällä muuttumattomana riosiguaattina munuaisteitse glomerulussuodatuksen kautta.

Samanaikainen käyttö voimakkaiden, useita reittejä käyttävien CYP-estäjien ja P-gp:n/BCRP:n estäjien kanssa

Erittäin tehokas antiretroviraalinen hoito (HAART)

In vitro -tutkimuksissa abakaviiri, rilpiviriini, efavirentsi, ritonaviiri, kobisistaatti ja elvitegraviiri estivät CYP1A1:n ja riosiguaatin aineenvaihduntaa tässä annetussa järjestyksessä, ja abakaviiri oli vahvin estäjä. Kobisistaatti, ritonaviiri, atatsanaviiri ja darunaviiri on luokiteltu myös CYP3A:n estäjiksi. Lisäksi ritonaviirillä oli P-glykoproteiiniin kohdistuvaa estovaikutusta.

HAART-hoidon (mukaan lukien abakaviirin, atatsanaviirin, kobisistaatin, darunaviirin, dolutegraviirin, efavirentsin, elvitegraviirin, emtrisitabiinin, lamivudiinin, rilpiviriinin, ritonaviirin ja tenofoviirin eri yhdistelmien) vaikutusta riosiguaatille altistumiseen tutkittiin HIV-potilaita koskevassa tutkimuksessa. Samanaikainen HAART-yhdistelmien anto suurensi keskimääräistä AUC-arvoa jopa noin 160 % ja keskimääräistä C_{max} -arvoa noin 30 %. HIV-potilailla, jotka ottivat 0,5 mg:n kerta-annoksen riosiguaattia yhdessä HAART-hoidossa käytettävien HIV-lääkkeiden eri yhdistelmien kanssa, havaittu turvallisuusprofiili oli yleensä samanlainen kuin muilla potilasryhmillä.

Hypotension riskin vähentämiseksi tulisi harkita pienempää aloitusannosta silloin, kun Adempas-hoito aloitetaan potilaille, jotka käyttävät vakiintuneina annoksina voimakkaita, useita reittejä käyttäviä CYP-estäjiä (etenkin CYP1A1:n ja CYP3A4:n estäjiä) ja P-gp:n / BCRP:n estäjiä, esim. HAART-hoitoon kuuluvat lääkkeet. Näitä potilaita on suositeltavaa seurata hypotensiosta johtuvien oireiden ilmaantumisen varalta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Sienilääkkeet

Voimakkaaksi CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin (P-gp) estäjäksi luokitellun ketokonatsolin on *in vitro* osoitettu riosiguaatin metaboliassa ja erittymisessä olevan useita reittejä käyttävän CYP:n ja P-gp:n / rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) estäjä (ks. kohta 5.2). Kun samaan aikaan annettiin 400 mg ketokonatsolia kerran vuorokaudessa, riosiguaatin keskimääräinen AUC-arvo nousi 150 % (vaihteluväli korkeimmillaan 370 %) ja keskimääräinen C_{max} -arvo nousi 46 %. Terminaalinen puoliintumisaika pidentyi 7,3 tunnista 9,2 tuntiin ja kokonaispuhdistuma vähentyi 6,1 litrasta/h 2,4 litraan/h.

Hypotension riskin vähentämiseksi tulisi harkita pienempää aloitusannosta silloin, kun Adempas-hoito aloitetaan potilaille, jotka saavat vakiintuneina annoksina voimakkaita, useita reittejä käyttäviä CYP-estäjiä (etenkin CYP1A1:n ja CYP3A4:n estäjiä) ja P-gp:n/BCRP:n estäjiä, esim. ketokonatsoli, posakonatsoli tai itraconatsoli. Näitä potilaita on suositeltavaa seurata hypotensiosta johtuvien oireiden ilmaantumisen varalta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Samanaikainen käyttö muiden CYP- ja P-gp:n/BCRP:n estäjien kanssa

Voimakkaita P-gp/BCRP-estäjiä, kuten esimerkiksi immunosuppressiivinen siklosporiini A, on käytettävä varoen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

UDP-Glukosyyli transferaasin (UGT) 1A1 ja 1A9 estäjät saattavat lisätä altistusta riosiguaatin farmakologisesti aktiiviselle metaboliitille M-1:lle (farmakologinen vaikutus: 1/10–1/3 riosiguaatin vaikutuksesta). Näiden aineiden samanaikainen anto noudattaa annoksen titraussuosituksia (ks. kohta 4.2).

In vitro -olosuhteissa tutkituista rekombinanteista CYP-isoentsyymeistä CYP1A1 katalysoi riosiguaatin päämetaboliitin muodostumista tehokkaimmin. Tyrosiinikinaasin estäjien havaittiin olevan voimakkaita CYP1A1:n estäjiä, ja niistä erlotinibilla ja gefitinibilla estävä vaikutus *in vitro* oli suurin. Siksi CYP1A1-entsyymiä estämällä aikaan saadut lääkkeiden yhteisvaikutukset saattavat johtaa lisääntyneeseen riosiguaattialtistukseen varsinkin tupakoitsijoilla (ks. kohta 5.2). Voimakkaita CYP1A1:n estäjiä on käytettävä varoen (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö mahanesteen pH-arvoa suurentavien lääkkeiden kanssa

Riosiguaatti liukenee heikommin pH:ltaan neutraaliin aineeseen kuin happamaan aineeseen. Jos samanaikaisesti käytetään ylempään ruoansulatuskanavan pH:ta nostavia lääkevalmisteita, riosiguaatin biologinen hyötyosuus oraalisen annostelun jälkeen voi pienentyä.

Antasidin (alumiinihydroksidi/magnesiumhydroksidi) samanaikainen anto laskee riosiguaatin keskimääräistä AUC-arvoa 34 % ja keskimääräistä C_{max} -arvoa 56 % (ks. kohta 4.2). Antasidit pitää ottaa vähintään 2 tuntia ennen riosiguaattia tai 1 tunti riosiguaatin ottamisen jälkeen.

Samanaikainen käyttö CYP3A4:n indusoijien kanssa

Kohtalainen CYP3A4:n indusoija bosentaani pienensi riosiguaatin vakaan tilan pitoisuuksia plasmassa PAH-potilailla 27 % (ks. kohdat 4.1 ja 5.1). Näiden aineiden samanaikainen anto noudattaa annoksen titraussuosituksia (ks. kohta 4.2).

Riosiguaatin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A4:n indusoijien (esim. fenytoiini, karbamatsipiini, fenobarbitoni tai mäkikuisma) kanssa voi myös johtaa riosiguaatin pitoisuuden pienenemiseen plasmassa. Näiden aineiden samanaikainen anto noudattaa annoksen titraussuosituksia (ks. kohta 4.2).

Tupakointi

Savukkeita polttavilla riosiguaatin altistus vähenee 50–60 % (ks. kohta 5.2). Siksi potilaita kehoitetaan lopettamaan tupakointi (ks. kohta 4.2).

Riosiguaatin vaikutukset muihin aineisiin

Riosiguaatti ja sen päämetaboliitti ovat voimakkaita CYP1A1:n estäjiä *in vitro*. Siksi kliinisesti relevantteja lääkeaineiden yhteisvaikutuksia ei voida sulkea pois käytettäessä samanaikaisesti lääkkeitä, jotka metaboloituvat merkittävästi CYP1A1-välitteisen biotransformaation kautta, kuten esimerkiksi erlotinibi tai granisetroni.

Esiintyessään plasmassa terapeuttisina pitoisuuksina riosiguaatti tai sen päämetaboliitti eivät ole *in vitro* tärkeimpien CYP-isoentsyymien (mukaan lukien CYP 3A4) estäjiä (esim. P-gp/BCRP) tai indusoijia.

Potilaat eivät saa tulla raskaaksi Adempas-hoidon aikana (ks. kohta 4.3). Riosiguaatilla (2,5 mg kolme kertaa vuorokaudessa) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta levonorgestreelia ja etinyyliestradiolia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden plasmapitoisuuksiin kun valmisteita annettiin samanaikaisesti terveille naiskoehenkilöille. Tähän tutkimukseen perustuen ja siihen, että riosiguaatti ei ole minkään merkittävän metaboliaentsyymien induktori, farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa ei myöskään ole odotettavissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Adempas-hoidon aikana.

Raskaus

Riosiguaatin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta ja valmiste on havaittu läpäisevän istukan (ks. kohta 5.3). Siksi Adempas-valmisteiden käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Raskaustestiä suositellaan tehtäväksi kuukausittain.

Imetys

Tietoja riosiguaatin käytöstä imettäville naisille ei ole saatavilla. Eläintutkimukset osoittavat riosiguaatin erittyvän maitoon. Koska vakavien haittavaikutusten riski imeväiselle on mahdollinen, Adempas-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana. Imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava tämän lääkevalmisteen käytön ajaksi.

Hedelmällisyys

Ihmisille ei ole tehty tutkimuksia nimenomaan sen selvittämiseksi, vaikuttaako riosiguaatti hedelmällisyyteen. Rotilla tehdyssä lisääntymistoksisuustutkimuksessa huomattiin kivesten painon alentumia, mutta vaikutuksia hedelmällisyyteen ei havaittu (ks. kohta 5.3). Tämän löydöksen merkitystä ihmisille ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Adempas-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Huimausta, joka saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita, on raportoitu (ks. kohta 4.8). Ennen ajamista tai koneiden käyttämistä potilaiden on syytä olla selvillä siitä, millaisia reaktioita tämä lääkevalmiste heissä aiheuttaa.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Adempas-valmisteen turvallisuutta on arvioitu faasin III tutkimuksissa, joihin osallistui 681 kroonista tromboembolista keuhkoverenpainetautia tai keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavaa potilasta, jotka saivat vähintään yhden annoksen riosiguaattia (ks. kohta 5.1). Kun seuranta-aika oli kontrolloimattomissa pitkäaikaisissa jatkotutkimuksissa pidempi, turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin lumekontrolloiduissa faasin III tutkimuksissa.

Useimmat haittavaikutukset johtuivat verisuoniston tai maha-suolikanavan sileiden lihassolujen relaksaatiosta.

Useimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat päänsärky, huimaus, dyspepsia, perifeerinen turvotus, pahoinvointi, ripuli ja oksentelu. Näitä esiintyi $\geq 10\%$:lla potilaista Adempas-hoidon aikana, kun hoitoannos oli enintään 2,5 mg kolme kertaa vuorokaudessa.

Adempas-valmisteella hoidetuilla kroonista tromboembolista keuhkoverenpainetautia tai keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavilla potilailla on havaittu vakavaa veriysköstä ja keuhkoverenvuotoa, mukaan lukien kuolemaan johtavia tapauksia (ks. kohta 4.4).

Adempas-valmisteen turvallisuusprofiili kroonista tromboembolista keuhkoverenpainetautia tai keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavilla potilailla vaikutti olevan samanlainen, minkä vuoksi lumekontrolloiduissa 12 ja 16 viikon tutkimuksissa todettujen haittavaikutusten esiintymistiheydet esitetään alla olevassa taulukossa yhdistettyinä (ks. taulukko 1).

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Adempas-valmisteen haittavaikutukset luetellaan alla olevassa taulukossa MedDRA-elinjärjestelmäluokkien ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Adempas-valmisteen käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset faasin III tutkimuksissa.

MedDRA-elinjärjestelmä-luokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot		Gastroenteriitti	
Veri ja imukudos		Anemia (ml. siihen liittyvät laboratorioarvot)	
Hermosto	Huimaus, Päänsärky		
Sydän		Palpitaatiot	
Verisuonisto		Hypotensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Veriyskös, Nenäverenvuoto, Nenän tukkoisuus	Keuhkoverenvuoto*
Ruoansulatuselimistö	Dyspepsia, Ripuli, Pahoinvointi, Oksentelu	Gastriitti, gastroesofageaalinen refluksitauti, nielemisvaikeudet, maha-suolikanavan kivut ja vatsakivut, ummetus, vatsan pingotus	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Perifeerinen turvotus		

* kontrolloimattomissa pitkäaikaisissa jatkotutkimuksissa raportoitiin kuolemaan johtanut keuhkoverenvuoto

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tapauksia, joissa potilaalle on vahingossa annettu 9–25 mg riosiguaattia 2–32 vuorokauden ajan, on raportoitu. Haittavaikutukset olivat samanlaisia kuin pienempiä annoksia käytettäessä (ks. kohta 4.8).

Yliannostustapauksissa on tarvittaessa ryhdyttävä tavanomaisiin tukitoimenpiteisiin. Mahdollinen voimakas hypotensio voi vaatia aktiivista kardiiovaskulaarista tukihoidoa. Koska riosiguaatti sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, sen ei oleteta olevan dialysoitavissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Verenpainelääkkeet (keuhkoverenpainetaudin lääkkeet)
ATC-koodi: C02KX05

Vaikutusmekanismi

Riosiguaatti on liukoisen guanylaattisyklaasin (sGC) stimulaattori. Guanylaattisyklaasi on sydämessä ja keuhkoissa esiintyvä entsyymi ja typpioksidin (NO) reseptori. Kun NO sitoutuu sGC:hen, tämä entsyymi katalysoi signaaleja välittävän molekyylin, syklisen guanosiinimonofosfaatin (cGMP), synteesiä. Solunsisäisellä cGMP:llä on tärkeä tehtävä verisuonitonukseen, proliferaatioon, fibroosiin ja tulehduksiin vaikuttavissa säätelyprosesseissa.

Keuhkoverenpainetauti liittyy endoteelin toimintahäiriöihin, NO:n heikentyneeseen synteesiin ja NO-sGC-cGMP-reitin riittämättömään stimulaatioon.

Riosiguaatilla on kaksoisvaikutus. Se herkistää sGC-entsyymin endogeeniselle typpioksidille (NO) stabiloimalla NO-sGC-sitoutumista. Riosiguaatti stimuloi sGC-entsyymiä myös suoraan, riippumatta NO:sta.

Riosiguaatti korjaa NO-sGC-cGMP-reitin ja lisää cGMP:n muodostumista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Riosiguaatti korjaa NO-sGC-cGMP-reitin, mikä johtaa merkittävästi parempaan keuhkoverisuoniston hemodynaamiikkaan ja parantaa fyysistä toimintakykyä.

Plasman riosiguaattipitoisuuden ja hemodynaamisten arvojen, kuten esimerkiksi ison ja pienen verenkierron ääreisvastuksen, systolisen verenpaineen ja sydämen minuuttitilavuuden, välillä on suora yhteys.

Kliininen teho ja turvallisuus

Teho kroonista tromboembolista keuhkoverenpainetautiä sairastavilla potilailla

Satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, monikansalliseen, lumelääkekontrolloituun faasin III tutkimukseen (CHEST-1) osallistui 261 aikuispotilasta, joilla oli leikkauksen sopimaton krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti (72 %) tai keuhkovaltimoiden endarterektomian jälkeen jatkunut tai uusiutunut krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti (28 %). Ensimmäisten 8 viikon ajan riosiguaatti titrattiin 2 viikon välein potilaan systolisen verenpaineen ja hypotension merkkien ja oireiden perusteella optimaaliseen yksilölliseen annokseen (vaihteluväli 0,5 mg–2,5 mg kolmesti vuorokaudessa), jota ylläpidettiin sitten vielä 8 viikon ajan. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli lumeryhmän tuloksella korjattu muutos lähtötilanteesta 6 minuutin kävelymatkassa viimeisellä käynnillä (viikko 16).

Viimeisellä käynnillä 6 minuutin kävelymatkassa havaittu parannus riosiguaatilla hoidetuissa potilaissa oli 46 metriä (95 %:n luottamusväli (CI): 25 m–67 m; $p < 0,0001$) lumelääkkeeseen verrattuna. Tulokset olivat tärkeimmässä arvioituissa alaryhmissä yhdenmukaisia (ITT-analyysi, ks. taulukko 2).

Taulukko 2: Riosiguaatin vaikutukset 6 minuutin kävelymatkaan CHEST-1-tutkimuksessa viimeisellä käynnillä

Kaikki potilasryhmät	Riosiguaatti (n=173)	Lumelääke (n=88)
Lähtötilanne (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (m) 95 % CI, [p-arvo]	46 25–67 [$< 0,0001$]	
Toimintakykyluokan III potilaat	Riosiguaatti (n=107)	Lumelääke (n=60)
Lähtötilanne (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (m) 95 % CI	56 29 to 83	
Toimintakykyluokan II potilaat	Riosiguaatti (n=55)	Lumelääke (n=25)
Lähtötilanne (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (m) 95 % CI	25 -10 to 61	
Potilaat, joiden kroonista tromboembolista keuhkoverenpainetauti ei voitu leikata	Riosiguaatti (n=121)	Lumelääke (n=68)
Lähtötilanne (m) [SD]	335 [83]	351 [75]
Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (m) 95 % CI	54 29–79	
Potilaat, joilla oli keuhkovaltimoiden endarterektomian jälkeinen krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti	Riosiguaatti (n=52)	Lumelääke (n=20)
Lähtötilanne (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (m) 95 % CI	27 -10–63	

Fyysisen toimintakyvyn paranemiseen liittyi parannuksia monissa kliinisesti relevanteissa toissijaisissa päätapahtumissa. Nämä löydökset olivat yhdenmukaisia hemodynaamisissa lisäparametreissa tapahtuneiden parannusten kanssa.

Taulukko 3: Riosiguaatin vaikutukset keuhkoverisuonten vastukseen, NT-proBNP:hen ja WHO-toimintakykyluokkaan CHEST-1-tutkimuksessa viimeisellä käynnillä

Keuhkoverisuonten vastus	Riosiguaatti (n=151)	Lumelääke (n=82)
Lähtötilanne (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (dyn·s·cm ⁻⁵) 95 % CI, [p-arvo]	-246,4 -303,3 - -189,5 [$< 0,0001$]	
NT-proBNP	Riosiguaatti (n=150)	Lumelääke (n=73)
Lähtötilanne (ng/l) [SD]	1 508,3 [2 337,8]	1 705,8 [2 567,2]
Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (ng/l) [SD]	-290,7 [1 716,9]	76,4 [1 446,6]
Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (ng/l) 95 % CI, [p-arvo]	-444,0 -843,0 - -45,0 [$< 0,0001$]	
Muutos WHO- toimintakykyluokassa	Riosiguaatti (n=173)	Lumelääke (n=87)
Parantunut	57 (32,9 %)	13 (14,9 %)
Vakaa	107 (61,8 %)	68 (78,2 %)
Huonontunut	9 (5,2 %)	6 (6,9 %)
p-arvo	0,0026	

Keskeyttämiseen johtaneiden haittatapahtumien esiintyvyys oli molemmissa hoitoryhmissä samanlainen (riosiguaatin yksilöllinen annostitus [IDT] 1,0–2,5 mg, 2,9 %; lumelääke 2,3 %).

Kroonisen tromboemبولisen keuhkoverenpainetaudin pitkäaikaishoito

Avoimeen jatkotutkimukseen (CHEST-2) osallistui 237 potilasta, jotka olivat olleet mukana CHEST-1-tutkimuksessa loppuun asti. Tutkimuksen lopussa hoidon keskimääräinen [SD] kesto koko tutkimusjoukossa oli 1285 (709) vuorokautta ja mediaani kesto oli 1174 vuorokautta (15–3512 vuorokautta). Yhteensä 221 potilasta (93,2 %) jatkoi hoidon käyttöä noin yhden vuoden ajan (vähintään 48 viikkoa), 205 potilasta (86,5 %) noin kaksi vuotta (vähintään 96 viikkoa) ja 142 potilasta (59,9 %) noin kolme vuotta (vähintään 144 viikkoa). Hoitoaltistus oli yhteensä 834 henkilövuotta.

CHEST-2-tutkimuksessa turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin keskeisissä tutkimuksissa todettu profiili. Riosiguaatti-hoidon jälkeen keskimääräinen parannus lähtötilanteesta 6 minuutin kävelymatkassa koko tutkimusjoukossa oli 53 metriä yhden vuoden kohdalla (n=208), 48 metriä kahden vuoden kohdalla (n=182) ja 49 metriä kolmen vuoden kohdalla (n=117). Parannus 6 minuutin kävelymatkassa säilyi tutkimuksen loppuun saakka.

Taulukossa 4 esitetään, miten monella potilaalla* WHO-toimintakykyluokka muuttui lähtötilanteesta riosiguaatti-hoidon aikana.

Taulukko 4: CHEST-2: WHO-toimintakykyluokan muutokset

Hoidon kesto CHEST-2-tutkimuksessa	Muutokset WHO-toimintakykyluokassa (n (%) potilaista)		
	Parani	Säilyi	Heikkeni
1 vuosi (n=217)	100 (46 %)	109 (50 %)	6 (3 %)
2 vuotta (n=193)	76 (39 %)	111 (58 %)	5 (3 %)
3 vuotta (n=128)	48 (38 %)	65 (51 %)	14 (11 %)

*Potilaat osallistuivat tutkimukseen siihen saakka, että lääke sai myyntiluvan ja oli markkinoilla heidän asuinmaassaan.

Eloonjäämisen todennäköisyys oli riosiguaatti-hoitoa käytettäessä 97 % yhden vuoden kohdalla, 93 % kahden vuoden kohdalla ja 89 % kolmen vuoden kohdalla.

Teho PAH-potilailla

Satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, monikansalliseen lumelääkekontrolloituun faasin III tutkimukseen (PATENT-1) osallistui 443 aikuispotilasta, joilla oli PAH (riosiguaatin yksilöllisen annoksen titraus enintään annokseen 2,5 mg kolmesti vuorokaudessa: n=254, lumelääke: n=126, riosiguaatin rajoitetun ("capped") annoksen titraus enintään annokseen 1,5 mg (eksploratorisen annoksen haara, tilastollisia testejä ei tehty; n=63)). Potilaat eivät joko olleet aiemmin saaneet hoitoa (50 %) tai heitä oli etukäteen hoidettu ERA-lääkkeellä (43 %) tai prostasykliinianalogilla (inhaloitava (iloprosti), suun kautta otettava (beraprosti) tai subkutaaninen (treprostinili); 7 %) ja heillä oli diagnosoitu idiopaattinen tai perinnöllinen PAH (63,4 %) tai sidekudossairauteen (25,1 %) tai synnynnäiseen sydänsairauteen (7,9 %) liittyvä PAH.

Ensimmäisten 8 viikon ajan riosiguaatti titrattiin 2 viikon välein potilaan systolisen verenpaineen ja hypotension merkkien ja oireiden perusteella optimaaliseen yksilölliseen annokseen (vaihteluväli 0,5 mg–2,5 mg kolmesti vuorokaudessa), jota ylläpidettiin sitten vielä 4 viikon ajan. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli lumeryhmän tuloksella korjattu muutos lähtötilanteesta 6 minuutin kävelymatkassa viimeisellä käynnillä (viikko 12).

Viimeisellä käynnillä 6 minuutin kävelymatkassa havaittu lisäys riosiguaatin yksilöllisen annoksen titrauksen (IDT) myötä oli 36 metriä (95 % CI: 20 m–52 m; $p < 0,0001$) verrattuna lumelääkkeeseen. Aiemmin hoitamattomilla potilailla (n=189) tulos parani 38 m ja etukäteen hoitoa saaneilla potilailla (n=191) 36 m (ITT-analyysi, ks. taulukko 5). Alaryhmien eksploratorisessa lisäanalyysissä ilmeni etukäteen ERA-lääkkeillä hoidetuilla potilailla (n=167) 26 metrin hoitovaikutus, (95 % CI: 5 m–46 m) ja prostasykliinianalogeilla etukäteen hoidetuilla potilailla (n=27) ilmeni 101 metrin hoitovaikutus (95 % CI: 27 m–176 m).

Taulukko 5: Riosiguaatin vaikutukset 6 minuutin kävelymatkaan PATENT-1-tutkimuksessa viimeisellä käynnillä

Kaikki potilasryhmät	Riosiguaatti IDT (n=254)	Lumelääke (n=126)	Riosiguaatti CT (n=63)
Lähtötilanne (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (m) 95 % CI, [p-arvo]	36 20 –52 [$< 0,0001$]		
Toimintakykyluokan III potilaat	Riosiguaatti IDT (n=140)	Lumelääke (n=58)	Riosiguaatti CT (n=39)
Lähtötilanne (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (m) 95 % CI	58 35–81		
Toimintakykyluokan II potilaat	Riosiguaatti IDT (n=108)	Lumelääke (n=60)	Riosiguaatti CT (n=19)
Lähtötilanne (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (m) 95 % CI	10 -11–31		
Aiemmin hoitamattomat potilaat	Riosiguaatti IDT (n=123)	Lumelääke (n=66)	Riosiguaatti CT (n=32)
Lähtötilanne (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (m) 95 % CI	38 14–62		
Etukäteen hoitoa saaneet potilaat	Riosiguaatti IDT (n=131)	Lumelääke (n=60)	Riosiguaatti CT (n=31)
Lähtötilanne (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (m) 95 % CI	36 15 –56		

Fyysisen toimintakyvyn paranemiseen liittyi johdonmukaista parannusta monissa kliinisesti relevanteissa toissijaisissa päätetapahtumissa. Nämä löydökset olivat yhdenmukaisia hemodynaamisissa lisäparametreissa tapahtuneiden parannusten kanssa (ks. taulukko 6).

Taulukko 6: Riosiguaatin vaikutukset PATENT-1-tutkimuksessa keuhkoverisuonten vastukseen ja NT-proBNP:hen viimeisellä käynnillä

Keuhkoverisuonten vastus	Riosiguaatti IDT (n=232)	Lumelääke (n=107)	Riosiguaatti CT (n=58)
Lähtötilanne (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Keskimääräinen muutos PVR:n lähtötilanteesta (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (dyn·s·cm ⁻⁵) 95% CI, [p-arvo]	-225,7 -281,4 - -170,1 [$< 0,0001$]		
NT-proBNP	Riosiguaatti IDT (n=228)	Lumelääke (n=106)	Riosiguaatti CT (n=54)
Lähtötilanne (ng/l) [SD]	1026,7 [1799,2]	1228,1 [1774,9]	1189,7 [1404,7]
Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (ng/l) [SD]	-197,9 [1721,3]	232,4 [1011,1]	-471,5 [913,0]
Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (ng/l) 95 % CI, [p-arvo]	-431,8 -781,5 - -82,1 [$< 0,0001$]		
Muutos WHO-toimintakyky- luokassa	Riosiguaatti IDT (n=254)	Lumelääke (n=125)	Riosiguaatti CT (n=63)
Parantunut	53 (20,9 %)	18 (14,4 %)	15 (23,8 %)
Vakaa	192 (75,6 %)	89 (71,2 %)	43 (68,3 %)
Huonontunut	9 (3,6 %)	18 (14,4 %)	5 (7,9 %)
p-arvo	0,0033		

Riosiguaatilla hoidetuilla potilailla oli merkitsevä viive ajassa kliinisen tilan huononemiseen verrattuna lumelääkkeillä hoidettuihin potilaisiin (p = 0,0046; stratifioitu log-rank-testi) (ks. taulukko 7).

Taulukko 7: Riosiguaatin vaikutukset PATENT-1-tutkimuksessa kliinisen tilan huononemiseen liittyviin tapahtumiin

Kliinisen tilan huononemiseen liittyvät tapahtumat	Riosiguaatti IDT (n=254)	Lumelääke (n=126)	Riosiguaatti CT (n=63)
Potilaat, joilla ilmeni kliinisen tilan huononemista	3 (1,2 %)	8 (6,3 %)	2 (3,2 %)‡
Kuolema	2 (0,8 %)	3 (2,4 %)	1 (1,6 %)
PAH:sta johtuvia sairaalajaksoja	1 (0,4 %)	4 (3,2 %)	0
PAH:sta johtuva 6 minuutin kävelymatkan heikentyminen	1 (0,4 %)	2 (1,6 %)	1 (1,6 %)
PAH:sta johtuva toimintakykyluokan jatkuva heikkeneminen	0	1 (0,8 %)	0
PAH-hoidon aloitus	1 (0,4 %)	5 (4,0 %)	1 (1,6 %)

Riosiguaatilla hoidetuilla potilailla esiintyi merkitsevää paranemista hengenahdistusta mittaavalla Borgin CR 10 -asteikolla (keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (SD): riosiguaatti -0,4 (2), lumelääke 0,1 (2); p = 0,0022).

Keskeyttämiseen johtaneita haittatapahtumia esiintyi molemmissa riosiguaattihoitoryhmissä harvemmin kuin lumelääkeryhmässä (riosiguaatti IDT 1,0–2,5 mg, 3,1 %; riosiguaatti CT 1,6 %; lumelääke 7,1 %).

Keuhkovaltimoiden verenpainetaudin pitkäaikaishoito

Avoimeen jatkotutkimukseen (PATENT-2) osallistui 396 potilasta, jotka olivat osallistuneet PATENT-1-tutkimukseen loppuun asti. PATENT-2-tutkimuksessa hoidon keskimääräinen [SD] kesto koko tutkimusjoukossa (lukuun ottamatta PATENT-1-tutkimuksen aikana saatua hoitoa) oli 1375 (772) vuorokautta ja mediaani kesto oli 1331 vuorokautta (1–3565 vuorokautta). Potilaista 90 % jatkoi hoidon käyttöä noin yhden vuoden ajan (vähintään 48 viikkoa), 85 % noin kaksi vuotta (vähintään 96 viikkoa) ja 70 % noin kolme vuotta (vähintään 144 viikkoa). Hoitoaltistus oli yhteensä 1491 henkilövuotta.

PATENT-2-tutkimuksessa turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin keskeisissä tutkimuksissa todettu profiili. Riosiguaatti-hoidon jälkeen keskimääräinen parannus lähtötilanteesta 6 minuutin kävelymatkassa koko tutkimusjoukossa oli 50 metriä yhden vuoden kohdalla (n=347), 46 metriä kahden vuoden kohdalla (n=311) ja 46 metriä kolmen vuoden kohdalla (n=238). Parannus 6 minuutin kävelymatkassa säilyi tutkimuksen loppuun saakka. Taulukossa 8 esitetään, miten monella potilaalla* WHO-toimintakykyluokka muuttui lähtötilanteesta riosiguaatti-hoidon aikana.

Taulukko 8: PATENT-2: WHO-toimintakykyluokan muutokset

Hoidon kesto PATENT-2-tutkimuksessa	Muutokset WHO-toimintakykyluokassa (n (%) potilaista)		
	Parani	Säilyi	Heikkeni
1 vuotta (n=358)	116 (32 %)	222 (62 %)	20 (6 %)
2 vuotta (n=321)	106 (33 %)	189 (59 %)	26 (8 %)
3 vuotta (n=257)	88 (34 %)	147 (57 %)	22 (9 %)
* Potilaat osallistui tutkimukseen siihen saakka, että lääke sai myyntiluvan ja oli markkinoilla heidän asuinmaassaan.			

Eloonjäämisen todennäköisyys oli riosiguaatti-hoitoa käytettäessä 97 % yhden vuoden kohdalla, 93 % kahden vuoden kohdalla ja 88 % kolmen vuoden kohdalla.

Potilaat, joilla on keuhkoverenpainetauti ja idiopaattinen interstitiaalikeuhkokuume (PH-IIP)

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu lumelääkevertailtu vaiheen II tutkimus (RISE-IIP), jossa arvioitiin riosiguaatin tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla oli oireita aiheuttava keuhkoverenpainetauti sekä idiopaattinen interstitiaalikeuhkokuume, lopetettiin ennenaikaisesti, koska kuolleisuuden ja vakavien haittavaikutusten riski kasvoi riosiguaattihoitoa saaneilla potilailla ja koska teho ei ollut riittävä. Riosiguaattia saaneita potilaita kuoli enemmän (11 % vs. 4 %), ja heillä oli enemmän vakavia haittavaikutuksia (37 % vs. 23 %) päätutkimusvaiheessa. Pitkäaikaishoidon jatkotutkimuksessa lumelääkeryhmästä riosiguaattiryhmään siirtyneitä kuoli enemmän (21 %) kuin niitä, jotka jatkoivat riosiguaattiryhmässä (3 %).

Näin ollen riosiguaatti on vasta-aiheinen potilailla, joilla on keuhkoverenpainetauti ja idiopaattinen interstitiaalikeuhkokuume (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset riosiguaatti-valmisteen osalta yhden tai useamman pediatrisen potilasalaryhmän keuhkoverenpainetaudin hoidossa.

Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Riosiguaatin absoluuttinen hyötyosuus on suuri (94 %). Riosiguaatti imeytyy nopeasti ja sen huippupitoisuus (C_{max}) saavutetaan 1–1,5 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta. Riosiguaatin ottaminen ruoan kanssa alensi hieman sen AUC-arvoa, C_{max} aleni 35 %.

Murskatun ja omenasoseeseen tai veteen liuotetun, suun kautta annettavan riosiguaatti-tabletin hyötyosuus (AUC ja C_{max}) on verrattavissa kokonaisen tabletin hyötöosuuteen (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Ihmisellä sitoutuminen plasman proteiineihin on voimakasta, noin 95 %, ja tärkeimmät sitovat komponentit ovat seerumin albumiini ja hapan alfa-1-glykoproteiini. Jakautumistilavuus on kohtuullinen; vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 30 litraa.

Biotransformaatio

Riosiguaatin tärkein biotransformaatioreitti on CYP1A1-, CYP3A4-, CYP3A5- ja CYP2J2 -entsyymien katalysoima N-demetylaatio, joka johtaa riosiguaatin tärkeimpään verenkierrossa esiintyvään aktiiviseen metaboliittiin, M-1:een (farmakologinen vaikutus: 1/10–1/3 riosiguaatista), joka metaboloituu edelleen farmakologisesti inaktiiviseksi N-glukuronidiksi. CYP1A1 katalysoi riosiguaatin päämetaboliitin muodostumista maksassa ja keuhkoissa, ja esimerkiksi tupakansavussa esiintyvien polysyklisten aromaattisten hiilivetyjen tiedetään voivan indusoida CYP1A1:aa.

Eliminaatio

Kaikki riosiguaatti (lähtöaine ja metaboliitit) erittyy sekä munuaisteitse (33–45 %) että sapen/ulosteen mukana (48–59 %). Noin 4–19 % annoksesta poistui muuttumattomana riosiguaattina munuaisten kautta. Noin 9–44 % annoksesta päätyi muuttumattomana riosiguaattina ulosteisiin.

In vitro -tietoihin perustuen riosiguaatti ja sen päämetaboliitti ovat kuljettajaproteiinien P-gp:n (P-glykoproteiini) ja BCRP:n (rintasyövän resistenssiproteiini) substraatteja. Riosiguaatin systeeminen puhdistuma on noin 3–6 l/h, minkä vuoksi se voidaan luokitella lääkkeeksi, jolla on vähäinen puhdistuma. Eliminaation puoliintumisaika on noin 7 tuntia terveillä tutkimushenkilöillä ja noin 12 tuntia potilailla.

Lineaarisuus

Riosiguaatin farmakokinetiikka on lineaarista 0,5 mg:stä 2,5 mg:hen. Riosiguaattialtistuksen (AUC) variaatio yksilöiden välillä (CV) on kaikilla annoksilla noin 60 %.

Erityisryhmät

Sukupuoli

Farmakokineettisistä tiedoista ei ilmene merkittäviä sukupuolesta johtuvia eroja riosiguaattialtistuksessa.

Pediatriset potilaat

Lapsille ei ole tehty riosiguaattia koskevia farmakokineettisiä tutkimuksia.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla (65-vuotiaat tai vanhemmat) oli suurempi pitoisuus plasmassa kuin nuoremmilla, ja keskimääräiset AUC-arvot olivat iäkkäillä noin 40 % korkeampia pääasiassa vähentyneen (näennäisen) kokonais- ja munuaispuhdistuman vuoksi.

Etnisten ryhmien väliset erot

Farmakokineettisistä tiedoista ei ilmene merkittäviä eroja eri etnisten ryhmien välillä.

Eri painoryhmät

Farmakokineettisistä tiedoista ei ilmene merkittäviä painosta johtuvia eroja riosiguaattialtistuksessa.

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka A) sairastavilla kirroosipotilailla (tupakoimattomat) riosiguaatin keskimääräinen AUC-arvo nousi 35 % verrattuna terveisiin kontrollihenkilöihin, mikä on intra-individaalisen vaihtelevuuden rajoissa. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B) sairastavilla kirroosipotilailla (tupakoimattomat) riosiguaatin keskimääräinen AUC-arvo nousi 51 % verrattuna terveisiin kontrollihenkilöihin. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavista potilaista ei ole tietoja.

Potilaita, joiden ALAT > 3 x ULN ja bilirubiini > 2 x ULN, ei tutkittu (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Yleisesti ottaen annoksen ja painon suhteen normalisoidut riosiguaattialtistuksen keskiarvot olivat suurempia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Päämetaboliittia koskevat vastaavat arvot olivat suurempia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin tutkimushenkilöihin. Lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 80–50 ml/min) sairastavilla tupakoimattomilla henkilöillä riosiguaattipitoisuus plasmassa (AUC) kasvoi 53 %, kohtalaista vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 50–30 ml/min) sairastavilla 139 % ja vaikeaa vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavilla 54 %.

Tietoja potilaista, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, on niukasti, eikä dialyysihoitoa saavista potilaista ole lainkaan tietoja.

Koska riosiguaatti sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, sen ei oleteta olevan dialysoitavissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, kerta-annoksen aiheuttamaa toksisuutta, fototoksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Toistuvan annoksen toksisuutta koskevissa tutkimuksissa havaitut vaikutukset (hemodynaamiset vaikutukset ja sileiden lihasten relaksaatio) johtuivat pääasiassa riosiguaatin liiallisesta farmakodynaamisesta vaikutuksesta.

Kasvavissa juveniileissa ja nuorissa rotissa havaittiin vaikutuksia luunmuodostukseen. Juveniileilla rotilla muutoksia olivat trabekulaarisen luun paksuuntuminen ja hyperostoosi sekä metafysiaalisen ja diafysiaalisen luun uudelleen muotoutuminen, kun taas nuorilla rotilla havaittiin yleistä luumassan lisääntymistä. Tällaisia vaikutuksia ei havaittu aikuisilla rotilla.

Rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa esiintyi kivenstein painon alentumia systeemisen altistuksen ollessa noin 7-kertainen ihmisen altistukseen nähden, mutta vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen ei havaittu. Kohtuullista kulkeutumista istukan läpi havaittiin. Rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa on havaittu riosiguaatin lisääntymistoksisuutta. Rotilla havaittiin sydämen epämuodostumien osuuden lisääntymistä sekä gestaatioprosentin alenemista johtuen valmisteen imeytymisestä aikaisessa vaiheessa emoon systeemisen altistuksen ollessa noin 7-kertainen ihmisen altistukseen verrattuna (2,5 mg kolmesti vuorokaudessa). Kaneilla,

joilla systeeminen altistus oli alimmillaan 3-kertainen ihmisen altistukseen (2,5 mg kolmesti vuorokaudessa) verrattuna, havaittiin keskenmenoja ja sikiötoksisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

selluloosa, mikrokiteinen
krosprovidoni (tyyppi B)
hypromelloosi 5 cP
magnesiumstearaatti
laktoosimonohydraatti
natriumlauryylisulfaatti

Kalvopäällyste:

hydroksiopropyyliselluloosa
hypromelloosi 3 cP
propyleeniglykoli (E 1520)
titaanidioksidi (E 171)
keltainen rautaoksidi (E 172) (vain 1 mg, 1,5 mg, 2 mg ja 2,5 mg tableteissa)
punainen rautaoksidi (E 172) (vain 2 mg ja 2,5 mg tableteissa)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PP/alumiiniläpipainopakkaukset.
Pakkauskoot: 42, 84, 90 tai 294 kalvopäällysteistä tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Adempas 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/13/907/001
EU/1/13/907/002
EU/1/13/907/003
EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/13/907/004
EU/1/13/907/005
EU/1/13/907/006
EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/13/907/007
EU/1/13/907/008
EU/1/13/907/009
EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/13/907/010
EU/1/13/907/011
EU/1/13/907/012
EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/13/907/013
EU/1/13/907/014
EU/1/13/907/015
EU/1/13/907/020

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. maaliskuuta 2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. tammikuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksa

B. TOIMITTAMISTA JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Adempas 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Adempas 1 mg kalvopäällysteiset tabletit
Adempas 1,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Adempas 2 mg kalvopäällysteiset tabletit
Adempas 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
riociguatum

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg tai 2,5 mg riosiguaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

42 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
294 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

Bayer (logo)

12. MYYNTILUVAN NUMERO

Adempas 0,5 mg – pakkauksessa on 42 kalvopäällysteistä tablettia - EU/1/13/907/001
Adempas 0,5 mg – pakkauksessa on 84 kalvopäällysteistä tablettia - EU/1/13/907/002
Adempas 0,5 mg – pakkauksessa on 90 kalvopäällysteistä tablettia - EU/1/13/907/003
Adempas 0,5 mg – pakkauksessa on 294 kalvopäällysteistä tablettia - EU/1/13/907/016
Adempas 1 mg – pakkauksessa on 42 kalvopäällysteistä tablettia - EU/1/13/907/004
Adempas 1 mg – pakkauksessa on 84 kalvopäällysteistä tablettia - EU/1/13/907/005
Adempas 1 mg – pakkauksessa on 90 kalvopäällysteistä tablettia - EU/1/13/907/006
Adempas 1 mg – pakkauksessa on 294 kalvopäällysteistä tablettia - EU/1/13/907/017
Adempas 1,5 mg – pakkauksessa on 42 kalvopäällysteistä tablettia - EU/1/13/907/007
Adempas 1,5 mg – pakkauksessa on 84 kalvopäällysteistä tablettia - EU/1/13/907/008
Adempas 1,5 mg – pakkauksessa on 90 kalvopäällysteistä tablettia - EU/1/13/907/009
Adempas 1,5 mg – pakkauksessa on 294 kalvopäällysteistä tablettia - EU/1/13/907/018
Adempas 2 mg – pakkauksessa on 42 kalvopäällysteistä tablettia - EU/1/13/907/010
Adempas 2 mg – pakkauksessa on 84 kalvopäällysteistä tablettia - EU/1/13/907/011
Adempas 2 mg – pakkauksessa on 90 kalvopäällysteistä tablettia - EU/1/13/907/012
Adempas 2 mg – pakkauksessa on 294 kalvopäällysteistä tablettia - EU/1/13/907/019
Adempas 2,5 mg – pakkauksessa on 42 kalvopäällysteistä tablettia - EU/1/13/907/013
Adempas 2,5 mg – pakkauksessa on 84 kalvopäällysteistä tablettia - EU/1/13/907/014
Adempas 2,5 mg – pakkauksessa on 90 kalvopäällysteistä tablettia - EU/1/13/907/015
Adempas 2,5 mg – pakkauksessa on 294 kalvopäällysteistä tablettia - EU/1/13/907/020

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg tai 2,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

**LÄIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

**LÄIPAINOPAKKAUS - PAKKAUKSET, JOISSA ON 42, 84, 90,
294 KALVOPÄÄLLYSTEISTÄ TABLETTIA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Adempas 0,5 mg tabletit
Adempas 1 mg tabletit
Adempas 1,5 mg tabletit
Adempas 2 mg tabletit
Adempas 2,5 mg tabletit
riociguatum

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bayer (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

MA
TI
KE
TO
PE
LA
SU



B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Adempas 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Adempas 1 mg kalvopäällysteiset tabletit

Adempas 1,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Adempas 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

Adempas 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

riosiguaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Adempas on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Adempas-tabletteja
3. Miten Adempas-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Adempas-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Adempas on ja mihin sitä käytetään

Adempas sisältää vaikuttavana aineena riosiguaattia. Riosiguaatti on guanylaattisyklaasin (sGC) stimulaattori. Se on lääke, joka laajentaa keuhkovaltimoita (verisuonia, jotka yhdistävät sydämen ja keuhkot toisiinsa), jolloin sydämen on helpompi pumpata verta keuhkojen läpi. Adempas-tabletteja käytetään aikuisille potilaille, joilla on tietty keuhkoverenpainetauti. Keuhkoverenpainetaudissa nämä verisuonet supistuvat ja sydämen on vaikeampi pumpata verta niiden läpi ja verenpaine verisuonissa nousee. Sydämen on työskenneltävä tavallista enemmän, jolloin keuhkoverenpainetta sairastava henkilö tuntee väsymystä, huimausta ja hengenahdistusta. Supistuneita keuhkovaltimoita laajentamalla Adempas parantaa fyysisistä suorituskykyäsi.

Adempas-tabletteja käytetään jompaankumpaan kahdesta keuhkoverenpainetauti muodosta:

- **krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti**
kroonisessa tromboembolisessa keuhkoverenpainetaudissa keuhkoverisuonissa on niitä tukkivia ja ahtauttavia verihyytymiä. Adempas-valmistetta voidaan käyttää niille tätä tautia sairastaville potilaille, joille leikkaushoito ei sovellu, tai leikkauksen jälkeen potilaille, joille leikkauksesta huolimatta jää korkea verenpaine keuhkoihin tai joilla keuhkoverenpainetauti uusiutuu.
- **tietyn tyyppinen keuhkovaltimoiden verenpainetauti (PAH)**
PAH-taudissa keuhkojen verisuonten seinämät ovat paksuuntuneet ja suonet ahtautuvat. Adempas-valmistetta määrätään vain tietyn tyyppiseen PAH-tautiin, eli idiopaattiseen PAH-tautiin (taudin aiheuttaja on tuntematon), periytyvään PAH-tautiin ja PAH-tautiin, jonka aiheuttajana on sidekudossairaus. Lääkäri selvittää, voitko saada tätä hoitoa. Adempas-valmistetta voidaan käyttää yksin tai yhdessä tiettyjen muiden PAH-taudin hoidossa käytettävien lääkkeiden kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Adempas-tabletteja

Älä ota Adempas-tabletteja,

- jos käytät lääkkeitä, joita kutsutaan **PDE5-estäjiksi** (esim. sildenafili, tadalafili, vardenafiili); näitä lääkkeitä käytetään keuhkovaltimoiden korkean verenpaineen (PAH-taudin) tai erektiohäiriöiden hoitoon.
- jos sinulla on **vaikea maksasairaus** (vaikea maksan vajaatoiminta, Child-Pugh C),
- jos olet **allerginen** riosiguaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet **raskaana**.
- jos käytät **nitraatteja** tai **typpioksidin luovuttajiin kuuluvia lääkkeitä** (esimerkiksi amyylinitriitti) missä tahansa muodossa; lääkkeitä, joita usein käytetään korkean verenpaineen, rintakivun tai sydänsairauden hoitoon; näihin kuuluvat myös piristyslääkkeet eli nk. "poppersit".
- jos käytät muita liukoisia **guanylaattisyklaasin stimulaattoreita**. Kysy lääkäriltä jos et ole varma käyttätkö liukoista guanylaattisyklaasin stimulaattoria.
- jos sinulla on **matala verenpaine** (systolinen verenpaine alle 95 mmHg) ennen ensimmäisen hoidon aloittamista tällä lääkkeellä.
- jos sinulla on todettu tuntemattomasta syystä johtuvaa kohonnutta keuhkoverenkierron verenpainetta, johon liittyy keuhkojen arpeutumista (idiopaattinen keuhkokuume).

Jos jokin näistä seikoista koskee sinua, **keskustele ensin lääkärin kanssa** äläkä ota Adempas-tabletteja.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Adempas-tabletteja, jos

- sinulla on vähän aikaa sitten ollut vakavaa **verenvuotoa keuhkoista** tai jos sinua on hoidettu **veriysköksien** vuoksi (ns. keuhkovaltimoiden embolisaatiohoito)
- käytät **verenohennuslääkkeitä** (antikoagulantteja), sillä näiden käyttö voi aiheuttaa verenvuotoa keuhkoista; sinua hoitava lääkäri tarkkailee vointiasi säännöllisesti
- tunnet **hengenahdistusta** tämän lääkehoidon aikana, mikä voi johtua nesteen kertymisestä keuhkoihin; jos näin käy, keskustele lääkärin kanssa
- jos sinulla on **matalan verenpaineen** (hypotensio) oireita kuten huimaus, heikotuksen tunne tai pyöryminen tai jos käytät verenpaine- tai nesteenpoistolääkkeitä tai jos sinulla on sydän- tai verenkierto-ongelmia. Lääkäri saattaa seurata verenpainettasi. Jos olet yli 65-vuotias, sinulla on kohonnut riski matalan verenpaineen kehittymiselle.
- käytät **sienitulehdusten hoitoon** tarkoitettuja lääkkeitä (esim. ketokonatsoli, posakonatsoli, itrakonatsoli) tai **HIV-infektion hoitoon** tarkoitettuja lääkkeitä (esim. abakaviiri, atatsanaviiri, kobisistaatti, darunaviiri, dolutegraviiri, efavirentsi, elvitegraviiri, emtrisitabiini, lamivudiini, rilpiviriini, ritonaviiri ja tenofoviiri). Lääkäri seuraa terveydentilaasi, ja Adempas-hoidon aloitusannoksen pienentämistä tulee harkita.
- **munuaisesi eivät toimi kunnolla** (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai olet **dialyysihoidossa**, sillä tällöin tämän lääkkeen käyttöä ei suositella
- sinulla on kohtalainen **maksan vajaatoiminta** (Child-Pugh B)
- aloitat tai lopetat **tupakoimisen** tämän lääkehoidon aikana, sillä se voi vaikuttaa veresi riosiguaattipitoisuuteen.

Adempas-hoitoa käytetään vain tiettytyyppiseen keuhkovaltimoiden verenpainetautiin (PAH-tautiin), ks. kohta 1. Adempas-hoidon käyttämisestä muuntyyppiseen PAH-tautiin ei ole kokemusta. Sen vuoksi Adempas-hoidon käyttämistä muuntyyppiseen PAH-tautiin ei suositella. Lääkäri selvittää, sopiiko Adempas-hoito sinulle.

Lapset ja nuoret

Adempas-valmisteen käyttöä lapsille ja nuorille (alle 18-vuotiaille) pitää välttää, koska tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Adempas

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, erityisesti lääkkeitä, joita käytetään seuraavien tilojen hoitoon:

- korkean verenpaineen tai sydänsairauden hoitoon käytettävät lääkkeet kaikissa muodoissaan (esimerkiksi nitraatit ja amyylinitriitti tai muita liukoisia guanylaattisyklaasin stimulaattoreita), sillä niitä ei saa ottaa yhdessä Adempas-valmisteen kanssa
- keuhkoverisuonten (keuhkovaltimot) korkean verenpaineen hoitoon käytettävät lääkkeet, sillä tiettyjä lääkevalmisteita (sildenafilia ja tadalafilia) ei saa ottaa yhdessä Adempas-valmisteen kanssa. Muita keuhkoverisuonten korkean verenpaineen (PAH) hoitoon käytettäviä lääkevalmisteita, esimerkiksi bosentaania ja iloprostia, voidaan käyttää yhdessä Adempas-valmisteen kanssa mutta sinun tulee silti kertoa siitä lääkärille
- erektiohäiriöiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esimerkiksi sildenafili, tadalafiili, vardenafiili), sillä niitä ei saa ottaa yhdessä Adempas-valmisteen kanssa
- sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esimerkiksi ketokonatsoli, posakonatsoli, itrakonatsoli) tai HIV-infektion hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. abakaviiri, atatsanaviiri, ribonasiitti, darunaviiri, dolutegraviiri, efavirensi, elvitegraviiri, emtrisitabiini, rilpiviriini tai ritonaviriiri), koska muita hoitovaihtoehtoja saatetaan harkita. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä ja aloitat Adempas-hoidon, lääkäri seuraa terveydentilaasi ja Adempas-hoidon aloitusannoksen pienentämistä tulee harkita.
- epilepsialääkkeet (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitoni)
- masennuslääkkeet (mäkikuisma)
- elinsiirteiden hylkimisreaktioita ehkäisevät lääkkeet (siklosporiini)
- nivel- ja lihaskivun hoitoon käytettävät lääkkeet (niflumiinihappo)
- syöpälääkkeet (esim. erlotinibi, gefitinibi)
- mahalaukun sairauden tai närästyksen hoitoon käytettävät lääkkeet (antasidit, esim. alumiinihydroksidi/magnesiumhydroksidi); nämä antasidilääkkeet tulee ottaa vähintään kaksi tuntia ennen Adempas-tabletin ottamista tai yksi tunti Adempas-tabletin ottamisen jälkeen
- pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon (huonovointisuuteen tai huonovointisuuden tunteeseen) käytettävät lääkkeet (esim. granisetroni).

Tupakointi

Jos tupakoit, on suositeltavaa lopettaa, sillä tupakointi saattaa vähentää tämän lääkkeen tehoa. Kerro lääkärille, jos tupakoit tai jos lopetat tupakoinnin hoidon aikana.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Älä ota Adempas-tabletteja raskauden aikana. Jos voit tulla raskaaksi, käytä luotettavaa ehkäisyä ottaessasi näitä tabletteja. Tee myös raskaustesti kuukausittain. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Imetys

Jos imetät tai aiot imettää, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä, koska lääke saattaa vahingoittaa vauvaa. Sinun ei pidä imettää käyttäessäsi tätä lääkevalmistetta. Lääkäri päättää yhdessä kanssasi, pitäisikö sinun lopettaa joko imetys vai Adempas-hoito.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Adempas-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Se saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, esimerkiksi huimausta. Lääkkeen haittavaikutuksista tulee olla tietoinen ennen ajamista tai koneiden käyttöä (ks. kohta 4).

Adempas sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Adempas sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Adempas-tabletteja otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Hoidon saa aloittaa vain kroonisen tromboemolisen keuhkoverenpainetaudin tai keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoitoon perehtyneen lääkärin määräyksestä ja toteuttaa vain hänen valvonnassaan. Hoidon ensimmäisten viikkojen aikana lääkärin on mitattava verenpaineesi säännöllisin väliajoin. Adempas-tabletteja on saatavana eri vahvuuksina, ja mittaamalla verenpaineesi säännöllisesti hoidon alussa lääkäri varmistaa, että käyttämäsi annos on sopiva.

Tablettien murskaaminen

Jos sinulla on vaikeuksia niellä kokonainen tabletti, keskustele lääkärin kanssa muista tavoista ottaa Adempas-valmistetta. Tabletti voidaan juuri ennen käyttöä murskata ja sekoittaa veteen tai pehmeään ruokaan kuten omenasoseeseen.

Annos

Suosittelut aloitusannos on yksi 1 mg:n tabletti kolmesti vuorokaudessa 2 viikon ajan.

Tabletteja pitää ottaa kolme kertaa vuorokaudessa, suunnilleen 6–8 tunnin välein. Tabletit voi yleensä ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Jos sinulla on taipumusta matalaan verenpaineeseen (hypotensio) ja olet aikaisemmin ottanut Adempas-tabletit ruoan kanssa älä aloita ottamaan Adempas-tabletteja tyhjään mahaan sillä se voi vaikuttaa siihen miten kehosi reagoi tähän lääkkeeseen.

Lääkäri suurentaa annosta 2 viikon välein enintään 2,5 mg:aan kolmesti vuorokaudessa (suurin mahdollinen päivittäinen annos 7,5 mg), paitsi jos sinulle ilmaantuu haittavaikutuksia tai hyvin matala verenpaine. Tällöin lääkäri määrää Adempas-valmisteesta suurimman annoksen, joka tuntuu sopivan sinulle. Joillekin potilaille saattavat pienemmät annokset kolmesti vuorokaudessa riittää; lääkäri valitsee sinulle parhaan mahdollisen annoksen.

Erityisesti huomioitavaa potilaille, joilla on munuais- tai maksasairaus

Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin munuais- tai maksasairaus. Annostasi on ehkä muutettava. Jos sinulla on vaikea maksasairaus (Child-Pugh C) älä ota Adempas-valmistetta.

65-vuotiaat ja sitä vanhemmat

Jos olet 65-vuotias tai sitä vanhempi, lääkäri säätää Adempas-annoksesi erityisen tarkkaan sillä matalan verenpaineen riski voi olla suurempi.

Erityisesti huomioitavaa potilaille, jotka tupakoivat

Kerro lääkärille, jos aloitat tai lopetat tupakoinnin tämän lääkehoidon aikana; annostasi voidaan ehkä joutua muuttamaan.

Jos otat enemmän Adempas-tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän tabletteja kuin sinun pitäisi ja havaitset jonkin haittavaikutuksen (ks. kohta 4), ota yhteyttä lääkäriin. Jos verenpaineesi putoaa (jolloin voit tuntea huimausta), saatat tarvita välitöntä lääkärin hoitoa.

Jos unohtat ottaa Adempas-tabletteja

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos yksi annos jää väliin, jatka hoitoa seuraavalla annoksella suunnitelman mukaisesti.

Jos lopetat Adempas-tablettien oton

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa, sillä tämä lääke ehkäisee taudin etenemistä. Jos hoitosi on keskeytettävä 3 päiväksi tai sitä pitemmäksi ajaksi, keskustele lääkärin kanssa ennen hoidon jatkamista.

Jos siirryt sildenafiliä tai tadalafilia Adempas-valmisteseen

- Jos lopetat sildenafilin käytön, sinun tulee odottaa vähintään 24 tuntia ennen Adempas-valmisteen käytön aloittamista.
- Jos lopetat tadalafilin käytön, sinun tulee odottaa vähintään 48 tuntia ennen Adempas-valmisteen käytön aloittamista.
- Jos lopetat Adempas-valmisteen käytön lääkkeen vaihtamiseksi PDE5-estäjään (esim. sildenafili tai tadalafili), sinun tulee odottaa vähintään 24 tuntia viimeisen Adempas-annoksen ottamisen jälkeen ennen PDE5-estäjän käytön aloittamista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimpia haittavaikutuksia ovat

- **veren yskiminen** (veriyskä, hemoptyyysi) (yleinen haittavaikutus, voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)
- **äkillinen verenvuoto keuhkoista** (keuhkoverenvuoto), joka voi saada aikaan veren yskimistä, kuolemaan johtaneita tapauksia on ollut.(melko harvinainen haittavaikutus, voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

Jos näitä haittavaikutuksia ilmenee, **ota yhteyttä lääkäriin välittömästi**, sillä saatat tarvita kiireellistä lääkärin hoitoa.

Luettelo mahdollisista haittavaikutuksista:

Hyvin yleinen: voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä

- päänsärky
- huimaus
- aterianjälkeiset vatsavaivat (dyspepsia)
- raajojen turvotus (perifeerinen edeema)
- ripuli
- pahoinvointi tai oksentelu.

Yleinen: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä

- mahatulehdus (gastriitti)
- tulehdus ruoansulatuskanavassa (gastroenteriitti)
- punasolujen väheneminen (anemia), mikä ilmenee kalpeana ihona, heikkoutena tai hengästymisenä
- epäsäännöllinen, voimakas tai nopea sydämen syke (sydämentykytys)
- matala verenpaine (hypotensio)
- nenäverenvuoto (epistaksis)
- nenän kautta hengittäminen vaikeaa (nenän tukkeutuminen)
- kipua mahalaukussa, suolistossa tai vatsan alueella (maha-suolikanavan ja vastan kipu)
- närästys (refluksitauti)
- nielemisvaikeus (dysfagia)
- ummetus
- vatsan turvotus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Adempas-tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim. tai EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Adempas sisältää

- **Vaikuttava aine** on riosiguaatti.
 - Adempas 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit*
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,5 mg riosiguaattia.
 - Adempas 1 mg kalvopäällysteiset tabletit*
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg riosiguaattia.
 - Adempas 1,5 mg kalvopäällysteiset tabletit*
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1,5 mg riosiguaattia.
 - Adempas 2 mg kalvopäällysteiset tabletit*
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2 mg riosiguaattia.
 - Adempas 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit*
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg riosiguaattia.
- **Muut aineet** ovat:
 - Tabletin ydin:* mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni (tyyppi B), hypromelloosi 5 cP, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti ja natriumlauryylisulfaatti (ks. lisätietoja laktoosista kohdan 2 lopusta).
 - Kalvopäällyste:* hydroksipropyyliselluloosa, hypromelloosi 3 cP, propyleeniglykoli (E 1520) ja titaanidioksidi (E 171).
 - Adempas 1 mg, 1,5 mg tabletit sisältävät myös keltaista rautaoksidia (E 172).
 - Adempas 2 mg ja 2,5 mg tabletit sisältävät myös kaltaista rautaoksidia (E 172) ja punaista rautaoksidia (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Adempas on kalvopäällysteinen tabletti:

Adempas 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

- *0,5 mg tabletti:* valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6 mm ja joissa on toisella puolella Bayerin risti ja toisella puolella merkinnät 0.5 ja "R".

Adempas 1 mg kalvopäällysteiset tabletit

- *1 mg tabletti:* vaaleankeltaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6 mm ja joissa on toisella puolella Bayerin risti ja toisella puolella merkinnät 1 ja "R".

Adempas 1,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

- *1,5 mg tabletti:* keltaoransseja, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6 mm ja joissa on toisella puolella Bayerin risti ja toisella puolella merkinnät 1.5 ja "R".

Adempas 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

- *2 mg tabletti:* vaaleanoransseja, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6 mm ja joissa on toisella puolella Bayerin risti ja toisella puolella merkinnät 2 ja "R".

Adempas 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

- *2,5 mg tabletti:* punaoransseja, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6 mm ja joissa on toisella puolella Bayerin risti ja toisella puolella merkinnät 2.5 ja "R".

Saatavilla olevat pakkauskoot ovat

- 42 tablettia: kaksi läpinäkyvää kalenteriläpipainopakkausta, joissa on kummassakin 21 tablettia
- 84 tablettia: neljä läpinäkyvää kalenteriläpipainopakkausta, joissa on jokaisessa 21 tablettia
- 90 tablettia: viisi läpinäkyvää kalenteriläpipainopakkausta, joissa on jokaisessa 18 tablettia
- 294 tablettia: neljätoista läpinäkyvää kalenteriläpipainopakkausta, joissa on jokaisessa 21 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

Valmistaja

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België / Belgique / Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 37 37
info-msdbg@merck.com

Luxembourg / Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
email@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD FRANCE
TÉL: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: + 351 214465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: + 421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV.

Lisätietoä tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>.