|  |
| --- |
| See dokument on ravimi Adempas heakskiidetud ravimiteave, milles kuvatakse märgituna pärast eelmist menetlust (EMEA/H/C/002737/X/0041) tehtud muudatused, mis mõjutavad ravimiteavet.Lisateave on Euroopa Ravimiameti veebilehel: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/Adempas> |

**I LISA**

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Adempas 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Adempas 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Adempas 1,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Adempas 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Adempas 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

**2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Adempas 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,5 mg riotsiguaati (*riociguatum)*.

Adempas 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg riotsiguaati.

Adempas 1,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1,5 mg riotsiguaati.

Adempas 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2 mg riotsiguaati.

Adempas 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg riotsiguaati.

Teadaolevat toimet omavad abiained

*Adempas 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Üks 0,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 37,8 mg laktoosi (monohüdraadina).

*Adempas 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Üks 1 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 37,2 mg laktoosi (monohüdraadina).

*Adempas 1,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Üks 1,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 36,8 mg laktoosi (monohüdraadina).

*Adempas 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Üks 2 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 36,3 mg laktoosi (monohüdraadina).

*Adempas 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Üks 2,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 35,8 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

**3. RAVIMVORM**

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

* *0,5 mg tablett*: valge, ümmargune, kaksikkumer 6 mm läbimõõduga tablett, mille ühel küljel on märgistus BAYER’i logoga ja teisel küljel 0.5 ning R.
* *1 mg tablett*: helekollane, ümmargune, kaksikkumer 6 mm läbimõõduga tablett, mille ühel küljel on märgistus BAYER’i logoga ja teisel küljel 1 ning R.
* *1,5 mg tablett*: kollakas-oranž, ümmargune, kaksikkumer 6 mm läbimõõduga tablett, mille ühel küljel on märgistus BAYER’i logoga ja teisel küljel 1.5 ning R.
* *2 mg tablett*: heleoranž, ümmargune, kaksikkumer 6 mm läbimõõduga tablett, mille ühel küljel on märgistus BAYER’i logoga ja teisel küljel 2 ning R.
* *2,5 mg tablett*: punakas-oranž, ümmargune, kaksikkumer 6 mm läbimõõduga tablett, mille ühel küljel on märgistus BAYER’i logoga ja teisel küljel 2.5 ning R.

**4. KLIINILISED ANDMED**

**4.1 Näidustused**

Krooniline trombembooliline pulmonaalne hüpertensioon (*chronic thromboembolic pulmonary hypertension* - CTEPH)

Adempas on näidustatud koormustaluvuse parandamiseks WHO II kuni III funktsionaalsesse klassi kuuluvatele täiskasvanud patsientidele, kellel on

* mitteopereeritav CTEPH,
* kirurgilise ravi järgselt püsiv või korduv CTEPH (vt lõik 5.1).

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH)

*Täiskasvanud*

Adempas monoteraapiana või kombinatsioonis endoteliini retseptori antagonistidega on näidustatud WHO II kuni III funktsionaalsesse klassi kuuluvate PAH-iga täiskasvanud patsientidele koormustaluvuse parandamiseks (vt lõik 5.1).

*Lapsed*

Adempas kombinatsioonis endoteliini retseptori antagonistidega on näidustatud WHO II kuni III funktsionaalsesse klassi kuuluvatele PAH‑iga lastele vanuses 6 kuni < 18 aastat (vt lõik 5.1).

**4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi tohib alustada ja patsienti peab jälgima CTEPH-i või PAH-i ravi kogemusega arst.

Annustamine

*Algannus*

Soovitatav algannus on 1 mg 3 korda ööpäevas kahe nädala vältel. Tablette tuleb võtta 3 korda ööpäevas ligikaudu 6…8‑tunniste vahedega (vt lõik 5.2).

*Tiitrimine*

Täiskasvanud patsiendid

Kui patsiendi süstoolne vererõhk on ≥ 95 mmHg ja tal ei esine hüpotensiooni nähtusid või sümptomeid, tuleb annust suurendada kahenädalaste vahedega 0,5 mg kaupa 3 korda ööpäevas, kuni maksimaalse annuseni 2,5 mg 3 korda ööpäevas. Mõnedel PAH-iga patsientidel võib piisava ravivastuse (6-minuti jooksul kõnnitud vahemaa) saavutada annusega 1,5 mg 3 korda ööpäevas (vt lõik 5.1). Kui süstoolne vererõhk langeb alla 95 mmHg, tuleb annust säilitada, eeldusel, et patsiendil ei esine hüpotensiooni nähtusid või sümptomeid. Kui annuse suurendamise faasis langeb süstoolne vererõhk ükskõik millisel ajahetkel alla 95 mmHg ja patsiendil esinevad hüpotensiooni nähud või sümptomid, tuleb hetkel kasutatavat annust vähendada 0,5 mg võrra, manustatuna 3 korda ööpäevas.

PAH‑iga lapsed vanuses 6 kuni < 18 aastat ja kehakaaluga ≥ 50 kg

Lastele kehakaaluga ≥ 50 kg on Adempas saadaval tableti kujul.

Riotsiguaadi annuse tiitrimise otsustab raviarst/tervishoiutöötaja, arvestades patsiendi süstoolset vererõhku ja üldist ravi taluvust. Kui patsiendil ei esine hüpotensiooni nähte ega sümptomeid ja süstoolne vererõhk on vanuserühmas 6 kuni < 12 aastat ≥ 90 mmHg või vanuserühmas 12 kuni < 18 aastat ≥ 95 mmHg, tuleb annust suurendada kahenädalaste vahedega 0,5 mg kaupa 3 korda ööpäevas kuni maksimaalse annuseni 2,5 mg 3 korda ööpäevas.

Kui süstoolne vererõhk langeb alla eespool nimetatud väärtuste, tuleb annust säilitada, eeldusel, et patsiendil ei esine hüpotensiooni nähtusid ega sümptomeid. Kui annuse suurendamise faasis langeb süstoolne vererõhk ükskõik millisel ajahetkel alla eespool nimetatud väärtuste ja patsiendil esinevad hüpotensiooni nähud või sümptomid, tuleb kasutatavat annust vähendada 0,5 mg võrra (3 korda ööpäevas).

*Säilitusannus*

Kindlaks tehtud individuaalset annust tuleb säilitada, v.a juhul, kui ilmnevad hüpotensiooni nähud ja sümptomid.

Täiskasvanutel ja lastel kehakaaluga vähemalt 50 kg on maksimaalne ööpäevane koguannus 7,5 mg (st 2,5 mg 3 korda ööpäevas).

Kui annus jääb võtmata, tuleb vastavalt kavandatule jätkata ravi järgmise annusega.

Ravi talumatuse korral tuleb mis tahes ajal kaaluda annuse vähendamist.

PAH‑iga lapsed kehakaaluga alla 50 kg

Vähemalt 6‑aastaste ja alla 50 kg kehakaaluga PAH‑iga laste raviks on saadaval Adempase suukaudse suspensiooni graanulid – täpsed juhised vt Adempase suukaudse suspensiooni graanulite ravimi omaduste kokkuvõte. Kehakaalu muutuste tõttu võivad patsiendid ravi ajal üle minna tablettidelt suukaudse suspensiooni kasutamisele ja vastupidi.

*Ravi katkestamine*

Kui ravi tuleb katkestada kolmeks või enamaks päevaks, tuleb ravi alustada uuesti annusega 1 mg 3 korda ööpäevas kahe nädala vältel, seejärel jätkata ravi ülalkirjeldatud annuse suurendamise skeemi alusel.

*Üleminek fosfodiesteraas‑5 (PDE 5) inhibiitoritelt riotsiguaadile ja riotsiguaadilt PDE 5 inhibiitoritele*

Täiskasvanutel ja lastel tuleb sildenafiili võtmine lõpetada vähemalt 24 tundi enne riotsiguaadi manustamist.

Täiskasvanutel tuleb tadalafiili võtmine lõpetada vähemalt 48 tundi ja lastel 72 tundi enne riotsiguaadi manustamist.

Täiskasvanutel ja lastel tuleb riotsiguaadi võtmine lõpetada vähemat 24 tundi enne PDE 5 inhibiitori manustamist.

Ravi üleminekul on soovitatav patsienti jälgida hüpotensiooni nähtude ja sümptomite suhtes (vt lõigud 4.3, 4.5 ja 5.1).

Patsientide erirühmad

Annuse individuaalne tiitrimine ravi alustamisel võimaldab kohandada annust vastavalt patsiendi vajadustele.

*Eakad*

Eakatel patsientidel (65-aastased või vanemad) on suurem risk hüpotensiooni tekkeks. Seetõttu tuleb annuse individuaalsel tiitrimisel olla eriti ettevaatlik (vt lõik 5.2).

*Maksafunktsiooni kahjustus*

Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh’ C) patsiente ei ole uuritud ja seetõttu on riotsiguaadi kasutamine nendel patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh’ B) patsientidel ilmnes ravimi suurem plasmakontsentratsioon (vt lõik 5.2). Annuse individuaalsel tiitrimisel tuleb olla eriti ettevaatlik.

Maksafunktsiooni kahjustusega laste ja alla 18‑aastaste noorukite kohta kliinilised andmed puuduvad.

*Neerufunktsiooni kahjustus*

Andmeid on piiratud hulgal raske neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientide kohta. Andmed dialüüsi saavate patsientide kohta puuduvad. Seetõttu ei soovitata riotsiguaati nendel patsientidel kasutada (vt lõik 4.4).

Kerge ja mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens < 80…30 ml/min) patsientidel ilmnes ravimi suurem plasmakontsentratsioon (vt lõik 5.2). Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on suurem risk hüpotensiooni tekkeks, mistõttu tuleb annuse individuaalsel tiitrimisel olla eriti ettevaatlik.

Neerufunktsiooni kahjustusega laste ja alla 18‑aastaste noorukite kohta kliinilised andmed puuduvad.

*Patsiendid, kes saavad püsiannustes tugevaid mitme rajaga CYP/P‑glükoproteiini (P‑gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (breast cancer resistance protein, BCRP) inhibiitoreid*

Riotsiguaadi koosmanustamine tugevate mitme rajaga CYP ja P‑gp/BCRP inhibiitoritega, nagu asooli tüüpi antimükootikumide (nt ketokonasool, itrakonasool) või HIV proteaasi inhibiitoritega (nt ritonaviir), suurendab riotsiguaadi ekspositsiooni (vt lõik 4.5). Riotsiguaadi ravi määramisel patsientidele, kes saavad püsiannustes tugevaid mitme rajaga CYP ja P‑gp/BCRP inhibiitoreid, tuleb hüpotensiooni riski vähendamiseks kaaluda algannust 0,5 mg 3 korda ööpäevas. Patsienti tuleb ravi alustamisel ja selle ajal jälgida hüpotensiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Kui patsiendil, kes saab riotsiguaati annuses ≥ 1 mg, tekivad hüpotensiooni nähud või sümptomid, tuleb kaaluda annuse vähendamist (vt lõik 4.5).

Tugevate CYP/P‑gp ja BCRP inhibiitoritega süsteemset ravi saavate laste ja alla 18‑aastaste noorukite kohta kliinilised andmed puuduvad.

*Lapsed*

Riotsiguaadi ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud järgmistel laste rühmadel.

* Lapsed vanuses < 6 aastat (vt lõik 4.1), ohutuse kaalutlustel. Mittekliinilised andmed näitavad kõrvaltoimet kasvavatele luudele (vt lõik 5.3).
* PAH‑iga lapsed vanuses 6 kuni < 12 aastat, kellel on ravi alustamise ajal süstoolne vererõhk < 90 mmHg (vt lõik 4.3).
* PAH‑iga lapsed ja noorukid vanuses 12 kuni < 18 aastat, kellel on ravi alustamise ajal süstoolne vererõhk < 95 mmHg (vt lõik 4.3).
* CTEPH‑iga lapsed ja noorukid vanuses < 18 aastat (vt lõik 4.1).

Kliiniliste uuringute andmed puuduvad. Seetõttu ei soovitata riotsiguaati kasutada nendes patsiendi rühmades.

*Suitsetajad*

Väiksema ravivastuse riski tõttu tuleb suitsetajatele soovitada suitsetamise lõpetamist. Suitsetajatel on riotsiguaadi plasmakontsentratsioon väiksem kui mittesuitsetajatel. Patsientidel, kes suitsetavad või hakkavad ravi ajal suitsetama, võib osutuda vajalikuks ööpäevase annuse suurendamine maksimaalse annuseni 2,5 mg 3 korda ööpäevas (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Patsientidel kes lõpetavad suitsetamise, võib osutuda vajalikuks annuse vähendamine.

Manustamisviis

Suukaudne.

*Toit*

Riotsiguaati võib üldiselt võtta kas koos toiduga või ilma. Hüpotensiooni kalduvusega patsientidel soovitatakse ettevaatusabinõuna võtta riotsiguaati alati ühtemoodi (kas koos toiduga või ilma), kuna ilma toiduta manustades on riotsiguaadi maksimaalne kontsentratsioon plasmas suurem, kui koos toiduga võttes (vt lõik 5.2).

*Purustatud tabletid*

Patsientidele, kes ei ole suutelised tablette tervelt alla neelama, võib Adempase tablette vahetult enne kasutamist purustada ja segada kas vee või pehme toiduga ning manustada suu kaudu (vt lõik 5.2).

**4.3 Vastunäidustused**

* Manustamine koos PDE 5 inhibiitoritega (nt sildenafiil, tadalafiil, vardenafiil) (vt lõigud 4.2 ja 4.5).
* Raske maksafunktsiooni kahjustus (Childi-Pugh’ C).
* Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
* Rasedus (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 4.6).
* Manustamine koos mis tahes ravimvormis nitraatide või lämmastikoksiidi doonoritega (nt amüülnitrit), sh lõõgastusravimid ehk nn *poppers* (vt lõik 4.5).
* Kasutamine koos teiste lahustuva guanülaattsüklaasi stimulaatoritega.
* Ravi alustamine:
* lastel vanuses 6 kuni < 12 aastat, kelle süstoolne vererõhk on < 90 mmHg;
	+ patsientidel vanuses ≥ 12 kuni < 18 aastat, kelle süstoolne vererõhk on < 95 mmHg.
* Idiopaatilise interstitsiaalse pneumooniaga seotud pulmonaalse hüpertensiooniga (IIP‑PH) patsiendid (vt lõik 5.1).

**4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Riotsiguaadi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni uuringuid on peamiselt läbi viidud idiopaatilise või päriliku PAH-i vormide ja sidekoe haigusega seonduva PAH-iga. Riotsiguaadi kasutamine PAH-i muude mitteuuritud vormide korral ei ole soovitatav (vt lõik 5.1).

Kroonilise trombemboolilise pulmonaalse hüpertensiooni puhul on üheks ravivõimaluseks ka pulmonaalse endarterektoomia teostamine. Enne riotsiguaadiga ravi määramist tuleb vastavalt meditsiini tavapraktikale hinnata patsiendi opereeritavust.

Pulmonaalne veno-oklusiivne haigus (*pulmonary veno-occlusive disease,* PVOD)

Pulmonaalsed vasodilaatorid võivad märkimisväärselt halvendada PVOD-ga patsientide südame-veresoonkonna seisundit. Seetõttu ei ole riotsiguaadi kasutamine nendel patsientidel soovitatav. Kopsuturse nähtude ilmnemisel tuleb arvestada võimaliku seonduva PVOD-ga ning katkestada riotsiguaadiga ravi.

Veritsus hingamisteedes

Pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel on suurem tõenäosus hingamisteede veritsuse tekkimiseks, seda eriti antikoagulandiga ravi saavatel patsientidel. Antikoagulante võtvaid patsiente on soovitatav hoolikalt jälgida vastavalt meditsiini tavapraktikale.

Riotsiguaadiga ravi ajal võib tõsiste ja surmaga lõppevate hingamisteede veritsuste tekkerisk veelgi suurendada, eriti juhul kui esineb riskiteguritena nt hiljutisi raskeid hemoptüüsi episoode (sh mille korral on tehtud bronhiaalarteri embolisatsioon). Riotsiguaadi kasutamist tuleb vältida raske hemoptüüsi anamneesiga patsientidel või nendel, kellele on eelnevalt tehtud bronhiaalarteri embolisatsioon. Hingamisteede veritsuse esinemisel peab ravimi määranud arst korrapäraselt kontrollima ravi jätkamise kasu/riski.

Tugev veritsus tekkis 2,4% (12/490) riotsiguaati võtvatest patsientidest, võrrelduna tulemusega 0/214 platseebot saanud patsientide hulgas. Raske hemoptüüs tekkis 1% (5/490) riotsiguaati võtvatest patsientidest (sh üks surmajuhtum), võrrelduna tulemusega 0/214 platseebot saanud patsientide hulgas. Tõsise hemorraagia hulka kuulusid ka kaks vaginaalse verejooksuga patsienti, kaks kateetri paigalduskoha verejooksu, üks subduraalhematoom, üks veriokse juhtum ja üks kõhusisene verejooks.

Hüpotensioon

Riotsiguaadil on veresooni laiendav toime, mis võib põhjustada vererõhu langust. Enne riotsiguaadi määramist peab arst hoolikalt hindama, kas vasodilatoorsed toimed võivad teatud seisundites patsientidele (nt patsiendid, kes saavad antihüpertensiivset ravi või kellel on puhkeoleku hüpotensioon, hüpovoleemia, raskekujuline vasaku vatsakese väljavoolutakistus või autonoomne funktsioonihäire) mõjuda negatiivselt.

Riotsiguaati ei tohi kasutada patsiendid, kelle süstoolne vererõhk on alla 95 mmHg (vt lõik 4.3). Üle 65-aastastel patsientidel on suurem risk hüpotensiooni tekkeks. Seetõttu tuleb riotsiguaadi manustamisel nendele patsientidele olla ettevaatlik.

Neerufunktsiooni kahjustus

Andmeid raske neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) täiskasvanud patsientide kohta on piiratud hulgal. Dialüüsi saavate patsientide kohta andmed puuduvad. Seetõttu ei ole riotsiguaadi kasutamine nendel patsientidel soovitatav. Kesksetesse uuringutesse olid kaasatud kerge ja mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid. Riotsiguaadi plasmakontsentratsioon oli nendel patsientidel suurem (vt lõik 5.2). Kuna neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on hüpotensiooni tekkerisk suurem, tuleb annuse individuaalsel tiitrimisel olla eriti ettevaatlik.

Maksafunktsiooni kahjustus

Puudub kogemus raske maksafunktsiooni kahjustusega (Childi-Pugh’ C) täiskasvanud patsientide ravimisel; riotsiguaat on nendel patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Farmakokineetilised andmed näitavad, et mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Childi-Pugh’ B) patsientidel oli kõrgem riotsiguaadi plasmasisaldus (vt lõik 5.2). Annuse individuaalsel tiitrimisel tuleb olla eriti ettevaatlik.

Puudub kliiniline kogemus riotsiguaadi kasutamise kohta patsientidel, kellel on enne ravi alustamist maksa aminotransferaaside aktiivsus suurenenud (> 3x normi ülemine piir (*upper limit of normal,* ULN)) või otsese bilirubiini sisaldus suurenenud (> 2x ULN); riotsiguaadi kasutamine nendel patsientidel ei ole soovitatav.

Rasedus/kontratseptsioon

Riotsiguaadi kasutamine raseduse ajal on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Seetõttu peavad naispatsiendid, kes võivad rasestuda, kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Iga kuu on soovitatav teha rasedustesti.

Suitsetajad

Riotsiguaadi plasmakontsentratsioon on suitsetajatel vähenenud, võrrelduna mittesuitsetajatega. Patsientidel, kes hakkavad riotsiguaadiga ravi ajal suitsetama, või lõpetavad suitsetamise, võib olla vajalik annuse kohandamine (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Teadaolevat toimet omavad abiained

*Adempas sisaldab laktoosi*

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

*Adempas sisaldab naatriumi*

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

**4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel. Seetõttu ei ole koostoimete absoluutne ulatus lastel teada. Laste puhul tuleb arvesse võtta täiskasvanutelt saadud andmeid koostoimete kohta ja lõigus 4.4 toodud hoiatusi.

Farmakodünaamilised koostoimed

*Nitraadid*

Kliinilises uuringus tugevdas riotsiguaadi suurim annus (2,5 mg tabletid 3 korda ööpäevas) keelealuselt manustatava nitroglütseriini (0,4 mg; 4 ja 8 tundi pärast riotsiguaadi manustamist) vererõhku langetavat toimet. Seetõttu on riotsiguaadi manustamine vastunäidustatud koos mis tahes ravimvormis nitraatide või lämmastikoksiidi doonoritega (nt amüülnitrit), sh lõõgastusravimid ehk nn *poppers* (vt lõik 4.3).

*PDE 5 inhibiitorid*

Prekliinilistes uuringutes ilmnes katseloomadel lisanduv süsteemse vererõhu langus, kui riotsiguaati kombineeriti kas sildenafiili või vardenafiiliga. Annuste suurendamisel täheldati mõnedel juhtudel täiendavalt lisanduvaid toimeid süsteemsele vererõhule.

Koostoimeuuringus PAH-i põdeva 7 patsiendiga, kes said stabiilset ravi sildenafiiliga (20 mg 3 korda ööpäevas), ilmnesid riotsiguaadi üksikannuste (0,5 mg ja seejärel 1 mg) manustamisel täiendavad hemodünaamilised toimed. Riotsiguaadi 1 mg-st suuremaid annuseid selles uuringus ei uuritud.

12‑nädalases kombineeritud uuringus 18 PAH-i põdeva patsiendiga uuriti stabiilset sildenafiiliga ravi (20 mg 3 korda ööpäevas) kombinatsioonis riotsiguaadiga (1,0 mg kuni 2,5 mg 3 korda ööpäevas) võrdluses ainult sildenafiiliga raviga. Uuringu pikaajalises jätkufaasis (ilma kontrollrühmata) oli ravi katkestajate hulk (valdavalt tekkinud hüpotensiooni tõttu) sildenafiili ja riotsiguaadi koosmanustajate seas kõrge. Uuritud populatsioonis ei ilmnenud kombinatsioonil ühtegi positiivset kliinilist toimet.

Riotsiguaadi kasutamine koos PDE 5 inhibiitoritega (nt sildenafiil, tadalafiil, vardenafiil) on vastunäidustatud (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

24‑nädalases kontrollrühmata uuringus RESPITE hinnati ravi üleminekut PDE 5 inhibiitoritelt riotsiguaadile. Uuringusse kaasati 61 PAH-iga täiskasvanud patsienti, kes said püsiannuses PDE 5 inhibiitorit. Kõik patsiendid kuulusid WHO III funktsionaalsesse klassi, neist 82% said kaasuvat ravi endoteliiniretseptori antagonistiga (ERA). PDE 5 inhibiitoritelt riotsiguaadile üleminekul oli ravivaba aja mediaan sildenafiili puhul 1 päev ja tadalafiili puhul 3 päeva. Selles uuringus täheldatud ohutusprofiil oli sarnane kesksete uuringutega, ravi üleminekuperioodil ei teatatud tõsistest kõrvaltoimetest. Kuuel patsiendil (10%) esines vähemalt üks kliinilise seisundi halvenemise episood, sh 2 surmajuhtu, mis ei olnud seotud uuringuravimi kasutamisega. Teatud patsientidel täheldati positiivseid muutusi näitajate algväärtustest, nt paranesid 6MWD tulemused (+31 m), aju natriureetilise peptiidi N-terminaalse propeptiidi (NT‑proBNP) kontsentratsioon (‑347 pg/ml), protsentuaalne jagunemine WHO I/II/III/IV funktsionaalsetesse klassidesse (2%/52%/46%/0%) ja südameindeks (+0,3 l/min/m2).

*Lahustuva guanülaattsüklaasi stimulaatorid*

Riotsiguaadi kasutamine koos teiste lahustuva guanülaattsüklaasi stimulaatoritega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

*Varfariin/fenprokumoon*

Samaaegne ravi riotsiguaadi ja varfariiniga ei muutnud antikoagulandi poolt indutseeritavat protrombiiniaega. Ka riotsiguaadi kasutamine koos teiste kumariini derivaatidega (nt fenprokumoon) ei muuda eeldatavasti protrombiiniaega.

*In vivo* ilmnes riotsiguaadi ja CYP2C9 substraadi varfariini vaheliste farmakokineetiliste koostoimete puudumine.

*Atsetüülsalitsüülhape*

Riotsiguaat ei võimenda atsetüülsalitsüülhappest põhjustatud veritsemisaja pikenemist ega mõjuta inimeste trombotsüütide agregatsiooni.

Teiste ainete toimed riotsiguaadile

Riotsiguaat eritub peamiselt tsütokroom P450 vahendatud (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2) oksüdatiivse ainevahetuse kaudu, otseselt muutumatul kujul riotsiguaadina sapiteede/rooja kaudu ja muutumatul kujul riotsiguaadina neerude kaudu glomerulaarfiltratsiooni teel.

*Kasutamine koos tugevate mitme rajaga CYP ja P‑gp/BCRP inhibiitoritega*

Riotsiguaadi kasutamisel koos tugevate mitme rajaga CYP‑i ja P‑gp / BCRP inhibiitoritega, nt asooli tüüpi antimükootikumide (nt ketokonasool, posakonasool, itrakonasool) või HIV proteaasi inhibiitoritega (nt ritonaviir), suureneb riotsiguaadi plasmakontsentratsioon. Samaaegne kõrge aktiivsusega antiretroviirusravi *(highly active antiretroviral therapy, HAART)* kombinatsiooni manustamine suurendas riotsiguaadi keskmist AUC‑d ligikaudu 160% ja keskmist Cmax-i ligikaudu 30%. HIV patsientide, kes said erinevates kombinatsioonides HAART‑i ja ühekordse annusena 0,5 mg riotsiguaati, ohutusprofiil oli üldiselt sarnane teiste patsiendirühmadega. Ketokonasooli samaaegne manustamine annuses 400 mg üks kord ööpäevas põhjustas riotsiguaadi keskmise AUC suurenemise 150% (ulatus kuni 370%‑ni) ja keskmise Cmax‑i suurenemise 46% võrra. Lõplik poolväärtusaeg pikenes 7,3 tunnilt 9,2 tunnini ja organismi kogukliirens vähenes 6,1 l/h-lt 2,4 l/h-ni.

Enne riotsiguaadi määramist patsientidele, kes saavad püsiannuses tugevaid mitme rajaga CYP ja P‑gp/BCRP inhibiitoreid, tuleb hinnata individuaalset ravi kasu/riski suhet.

Riotsiguaadiga ravi alustamisel patsientidel, kes saavad püsiannuses tugevaid mitme rajaga CYP (eriti CYP1A1 ja CYP3A4) ja P‑gp/BCRP inhibiitoreid, tuleb hüpotensiooni riski tõttu kaaluda algannuse vähendamist. Neid patsiente soovitatakse jälgida hüpotensiooni nähtude ja sümptomite suhtes (vt lõik 4.2).

Püsiannuses riotsiguaadiga ravi saavatel patsientidel ei soovitata alustada ravi tugevate mitme rajaga CYP ja P‑gp/BCRP inhibiitoritega, kuna piiratud andmete tõttu ei ole annustamissoovituste andmine võimalik. Kaaluda tuleb teisi ravivõimalusi.

*Kasutamine koos CYP1A1, UGT1A1 ja UGT1A9 inhibiitoritega*

*In vitro* uuritud rekombinantsetest CYP-i isovormidest katalüüsis riotsiguaadi põhimetaboliidi moodustumist kõige efektiivsemalt CYP1A1. Türosiinkinaasi inhibiitorite klassi kuuluvad ained osutusid CYP1A1 tugevateks inhibiitoriteks, millest *in vitro* tingimustes ilmnes kõige tugevam inhibeeriv võime erlotiniibil ja gefitiniibil. Seetõttu võib ravimitevaheline koostoime CYP1A1 inhibeerimisel põhjustada riotsiguaadi suuremat plasmakontsentratsiooni, seda eriti suitsetajatel (vt lõik 5.2). Tugevaid CYP1A1 inhibiitoreid tuleb kasutada ettevaatusega.

UDP-glükosüültransferaasi (UGT) 1A1 ja 1A9 inhibiitorid võivad suurendada farmakoloogiliselt aktiivse riotsiguaadi metaboliidi M-1 (omab 1/10 kuni 1/3 riotsiguaadi farmakoloogilisest aktiivsusest) plasmakontsentratsiooni. Nende ainete samaaegsel manustamisel järgida annuse tiitrimise soovitusi (vt lõik 4.2).

*Kasutamine koos teiste CYP ja P‑gp/BCRP inhibiitoritega*

Ettevaatusega tuleb kasutada ravimeid, mis inhibeerivad tugevalt P‑gp/BCRP-d (nt immunosupressant tsüklosporiin A) (vt lõik 5.2).

*Kasutamine koos mao pH-d suurendavate ravimitega*

Neutraalse pH tingimustes on riotsiguaadil väiksem lahustuvus, kui happelises keskkonnas. Koosmanustamine ravimitega, mis suurendavad ülemise seedetrakti pH-d võib vähendada riotsiguaadi suukaudset biosaadavust.

Manustamine koos antatsiidi alumiiniumhüdroksiid/magneesiumhüdroksiidiga vähendas riotsiguaadi keskmist AUC-d 34% võrra ja keskmist Cmax–i 56% võrra (vt lõik 4.2). Antatsiide tuleb võtta vähemalt 2 tundi enne või 1 tund pärast riotsiguaadi võtmist.

*Kasutamine koos CYP3A4 indutseerijatega*

Bosentaan osutus CYP3A4 mõõdukaks indutseerijaks, mis vähendas PAH-iga patsientidel riotsiguaadi tasakaalukontsentratsiooni plasmas 27% võrra (vt lõigud 4.1 ja 5.1). Bosentaani samaaegsel manustamisel järgige annuse tiitrimise soovitusi (vt lõik 4.2).

Riotsiguaadi samaaegne kasutamine koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal või harilik naistepuna) võib samuti põhjustada riotsiguaadi plasmakontsentratsiooni vähenemist. Tugevate CYP3A4 indutseerijate samaaegsel manustamisel järgige annuse tiitrimise soovitusi (vt lõik 4.2).

*Suitsetamine*

Suitsetajatel väheneb riotsiguaadi plasmakontsentratsioon 50…60% võrra (vt lõik 5.2). Seetõttu soovitatakse patsientidel suitsetamine lõpetada (vt lõik 4.2).

Riotsiguaadi toimed teistele ainetele

Riotsiguaat ja selle põhimetaboliit on *in vitro* tugevad CYP1A1 inhibiitorid. Seetõttu ei saa välistada kliiniliselt olulisi ravimitevahelisi koostoimeid samaaegselt manustatavate ravimitega, mille eliminatsioonis on märkimisväärne roll CYP1A1 vahendatud biotransformatsioonil (nt erlotiniib või granisetroon).

Riotsiguaat ja selle põhimetaboliit ei ole *in vitro* tingimustes plasma terapeutiliste kontsentratsioonide juures peamiste CYP‑i isovormide (sh CYP3A4) või transporterite (nt P‑gp/BCRP) inhibiitorid ega indutseerijad.

Patsiendid ei tohi riotsiguaadiga ravi ajal rasestuda (vt lõik 4.3). Riotsiguaadi (2,5 mg 3 korda ööpäevas) manustamisel suukaudseid kontraseptiive kasutavatele tervetele naissoost vabatahtlikele, ei ilmnenud kliiniliselt olulist toimet kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide (sisaldasid levonorgestreeli/etünüülöstradiooli) vereplasma tasemetele. Tuginedes selle uuringu tulemustele ja võttes arvesse, et riotsiguaat ei indutseeri vastavaid metaboolseid ensüüme, ei ole oodata farmakokineetilisi koostoimeid ka teiste hormonaalsete kontratseptiividega.

**4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon

Rasestumisvõimelised naised ja neiud peavad riotsiguaadiga ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Rasedus

Riotsiguaadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele ja platsentaarbarjääri läbimist (vt lõik 5.3). Seetõttu on riotsiguaadi kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Iga kuu on soovitatav teha rasedustesti.

Imetamine

Riotsiguaadi kasutamise kohta rinnaga toitvatel naistel andmed puuduvad. Loomkatsetest saadud andmed näitavad, et riotsiguaat eritub rinnapiima. Võimalike raskete kõrvaltoimete tõttu rinnapiimaga toidetavatele imikutele, ei tohi riotsiguaati imetamise ajal kasutada. Riski rinnapiima saavale lapsele ei saa välistada. Ravi ajaks tuleb rinnaga toitmine katkestada.

Fertiilsus

Konkreetseid uuringuid inimestel, hindamaks riotsiguaadi toimeid fertiilsusele, ei ole läbi viidud. Rottidega läbi viidud reproduktsioonitoksilisuse uuringus ilmnes munandite kaalu vähenemine, kuid toimed fertiilsusele puudusid (vt lõik 5.3). Selle leiu olulisus inimestele on teadmata.

**4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Riotsiguaat mõjutab mõõdukalt jalgrattaga sõitmise, autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Teatatud on pearinglusest, mis võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet (vt lõik 4.8). Enne jalgrattaga sõitmist, auto juhtimist või masinatega töötamist peavad patsiendid teadma oma reaktsiooni sellele ravimile.

**4.8 Kõrvaltoimed**

Ohutusprofiili kokkuvõte

Riotsiguaadi ohutust täiskasvanutel hinnati III faasi uuringutes 650 patsiendil, kes põdesid CTEPH-i ja PAH-i ning said vähemalt ühe annuse riotsiguaati (vt lõik 5.1). Pikemaajalisel jälgimisel kontrollrühmata pikaajalistes jätku-uuringutes oli ravimi ohutusprofiil sarnane platseebokontrolliga III faasi uuringutes täheldatuga.

Enamik kõrvaltoimetest on põhjustatud silelihasrakkude lõõgastumisest veresoontes või seedetraktis.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed, mis esinesid ≥ 10% riotsiguaadiga ravi saanud patsientidel (annuses kuni 2,5 mg 3 korda ööpäevas) olid peavalu, pearinglus, düspepsia, perifeerne turse, iiveldus, kõhulahtisus ja oksendamine.

CTEPH-i või PAH-i põdevatel riotsiguaadiga ravi saanud patsientidel esines rasket hemoptüüsi ja kopsuverejooksu, sh surmaga lõppenud juhtusid (vt lõik 4.4).

Riotsiguaadi ohutusprofiil CTEPH-i ja PAH-i põdevatel patsientidel oli sarnane. Seetõttu on platseeboga kontrollitud 12-nädalases ja 16-nädalases kliinilistes uuringutes ilmnenud kõrvaltoimed toodud koondatud esinemissagedustena (vt allolev tabel 1).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allolevas tabelis on loetletud riotsiguaadi kasutamisel teatatud kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000) ja teadmata (esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata).

**Tabel 1.** III faasi uuringutes riotsiguaadi kasutamisel täiskasvanud patsientidel teatatud kõrvaltoimed (uuringute CHEST 1 ja PATENT 1 koondandmed)

| MedDRAorgansüsteemi klass | Väga sage | Sage | Aeg-ajalt |
| --- | --- | --- | --- |
| Infektsioonid ja infestatsioonid |  | Gastroenteriit |  |
| Vere ja lümfisüsteemi häired |  | Aneemia (k.a vastavad laboratoorsete analüüside näitajad) |  |
| Närvisüsteemi häired | PearinglusPeavalu |  |  |
| Südame häired |  | Südamepekslemine |  |
| Vaskulaarsed häired |  | Hüpotensioon |  |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired |  | HemoptüüsNinaverejooksNinakinnisus | Kopsuverejooks\* |
| Seedetrakti häired | DüspepsiaKõhulahtisusIiveldusOksendamine | GastriitGastroösofageaalne refluksDüsfaagiaSeedetrakti- ja kõhuvaluKõhukinnisusKõhupuhitus |  |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Perifeerne turse |  |  |

\* Kontrollrühmata pikaajalises jätku-uuringus teatati surmaga lõppenud kopsuverejooksust.

Lapsed

Riotsiguaadi ohutust on uuritud 24 lapsel vanuses 6 kuni < 18 aastat 24 nädala jooksul avatud kontrollrühmata uuringus (PATENT‑CHILD), mis koosnes 8-nädalasest individuaalse annuse tiitrimise faasist (algannus 1 mg, kohandatud kehakaalu järgi) ja kuni 16‑nädalasest säilitusfaasist (vt lõik 4.2), millele järgnes vabatahtlik pikaajaline jätkufaas. Kõige sagedamini (sh pikaajalises jätkufaasis) teatatud kõrvaltoimed olid hüpotensioon (4 patsiendil 24‑st) ja peavalu (2 patsiendil 24‑st).

Üldiselt on ohutusandmed sarnased täiskasvanute ohutusprofiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)) kaudu.

**4.9 Üleannustamine**

Täiskasvanutel on teatatud riotsiguaadi tahtmatust üleannustamisest 2 kuni 32 päeva jooksul ööpäevase koguannusega 9…25 mg. Kõrvaltoimed olid sarnased väiksemate annuste juures ilmnenud kõrvaltoimetega (vt lõik 4.8).

Üleannustamise korral tuleb rakendada vastavalt vajadusele standardseid toetavaid meetmeid.

Tugeva hüpotensiooni korral võivad osutuda vajalikuks aktiivsed kardiovaskulaarsüsteemi toetavad meetmed.

Suure plasmavalkudega seondumise tõttu ei ole riotsiguaat eeldatavalt dialüüsitav.

**5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

**5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: hüpertensioonivastased ained (kopsu arteriaalse hüpertensiooni vastased ained), ATC-kood: C02KX05.

Toimemehhanism

Riotsiguaat on lahustuva guanülaattsüklaasi (sGC) (kardiopulmonaalse süsteemi ensüüm ja lämmastikoksiidi (NO) retseptor) stimulaator. Kui NO seondub sGC-ga, katalüüsib ensüüm signaalmolekuli – tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) – sünteesi. Intratsellulaarsel cGMP-l on oluline osa reguleerivates protsessides, mis mõjutavad veresoonte toonust, proliferatsiooni, fibroosi ja põletikku.

Pulmonaalset hüpertensiooni seostatakse endoteeli funktsioonihäirete, puuduliku NO sünteesi ja NO‑sGC‑cGMP‑tee ebapiisava stimulatsiooniga.

Riotsiguaadil on kaks toimemehhanismi. Stabiliseerides NO-sGC vahelist seondumist muudab riotsiguaat sGC endogeense NO suhtes tundlikuks. Riotsiguaat stimuleerib sGC-d ka otse, NO-st sõltumatult.

Riotsiguaat taastab NO-sGC-cGMP-tee ja suurendab cGMP moodustumist.

Farmakodünaamilised toimed

Riotsiguaat taastab NO-sGC-cGMP-tee, mis parendab märkimisväärselt kopsude vaskulaarset hemodünaamikat ja tõstab koormustaluvust.

Riotsiguaadi plasmasisalduse ja hemodünaamiliste näitajate (nt süsteemne ja pulmonaalne vaskulaarne resistentsus, süstoolne vererõhk ja südame minutimaht) vahel on otsene seos.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

*Efektiivsus CTEPH-iga täiskasvanud patsientidel*

Randomiseeritud topeltpime rahvusvaheline platseebokontrolliga III faasi uuring (CHEST‑1) viidi läbi 261 täiskasvanud patsiendil, kellel esines mitteopereeritav CTEPH (72%) või pulmonaalse endarterektoomia (PEA, 28%) järgne püsiv või korduv CTEPH. Esimese kaheksa nädala vältel muudeti riotsiguaadi annust iga kahe nädala järel vastavalt patsiendi süstoolsele vererõhule ja hüpotensiooni nähtudele või sümptomitele, kuni optimaalse individuaalse annuse (vahemikus 0,5 mg‑st kuni 2,5 mg-ni 3 korda ööpäevas) saavutamiseni, mida säilitati seejärel järgmised kaheksa nädalat. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli platseebo suhtes korrigeeritud muutus algväärtusest 6 minuti jooksul kõnnitud vahemaas (*6-minute walk distance,* 6MWD) võrrelduna viimase visiidi (16. nädal) tulemusega.

Viimasel viisidil pikenes 6MWD riotsiguaadiga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga 46 m võrra (usaldusintervall (CI) 95%): 25 m kuni 67 m; p < 0,0001). Tulemused olid hinnatud alamrühmades omavahel kooskõlas (ravikavatsuslik analüüs, vt tabel 2).

**Tabel 2.** Riotsiguaadi toimed 6MWD-le viimasel visiidil uuringus CHEST‑1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kõik patsiendid** | **Riotsiguaat****(n = 173)** | **Platseebo****(n = 88)** |
| Algväärtus (m)[standardhälve] | 342[82] | 356[75] |
| Keskmine muutus algväärtusest (m)[standardhälve] | 39[79] | -6[84] |
| Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (m)95% CI, [p‑väärtus] | 4625 kuni 67 [< 0,0001] |
| **III funktsionaalsesse klassi kuuluvad patsiendid** | **Riotsiguaat****(n = 107)** | **Platseebo****(n = 60)** |
| Algväärtus (m)[standardhälve] | 326[81] | 345[73] |
| Keskmine muutus algväärtusest (m)[standardhälve] | 38[75] | -17[95] |
| Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (m)95% CI | 5629 kuni 83 |
| **II funktsionaalsesse klassi kuuluvad patsiendid** | **Riotsiguaat****(n = 55)** | **Platseebo****(n = 25)** |
| Algväärtus (m)[standardhälve] | 387[59] | 386[64] |
| Keskmine muutus algväärtusest (m)[standardhälve] | 45[82] | 20[51] |
| Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (m)95% CI | 25-10 kuni 61 |
|  **Mitteopereeritavad patsiendid** | **Riotsiguaat****(n = 121)** | **Platseebo****(n = 68)** |
| Algväärtus (m)[standardhälve] | 335[83] | 351[75] |
| Keskmine muutus algväärtusest (m)[standardhälve] | 44[84] | -8[88] |
| Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (m)95% CI | 5429 kuni 79 |
|  **PEA-järgse CTEPH-iga patsiendid** | **Riotsiguaat****(n = 52)** | **Platseebo****(n = 20)** |
| Algväärtus (m)[standardhälve] | 360[78] | 374[72] |
| Keskmine muutus algväärtusest (m) [standardhälve] | 27[68] | 1,8[73] |
| Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (m)95% CI | 27‑10 kuni 63 |

Koormustaluvuse tõusuga kaasnes ka mitme kliiniliselt olulise sekundaarse tulemusnäitaja paranemine. Need leiud vastasid paranemistele täiendavates hemodünaamilistes näitajates.

**Tabel 3.** Riotsiguaadi toimed PVR-ile, NT‑proBNP-le ja WHO funktsionaalsele klassile viimasel visiidil uuringus CHEST‑1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **PVR** | **Riotsiguaat****(n = 151)** | **Platseebo****(n = 82)** |
| Algväärtus (düüni·s·cm-5) [standardhälve] | 790,7[431,6] | 779,3[400,9] |
| Keskmine muutus algväärtusest (düüni·s·cm-5) [standardhälve] | –225,7[247,5] | 23,1[273,5] |
| Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (düüni·s·cm-5)95% CI, [p‑väärtus] | –246,4–303,3 kuni –189,5 [< 0,0001] |
| **NT‑proBNP** | **Riotsiguaat****(n = 150)** | **Platseebo****(n = 73)** |
| Algväärtus (ng/l)[standardhälve] | 1508,3[2337,8] | 1705,8[2567,2] |
| Keskmine muutus algväärtusest (ng/l) [standardhälve] | –290,7[1716,9] | 76,4[1446,6] |
| Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (ng/l)95% CI, [p‑väärtus] | -444,0-843,0 kuni -45,0 [< 0,0001] |
| **Muutus WHO funktsionaalses klassis** | **Riotsiguaat****(n = 173)** | **Platseebo****(n = 87)** |
| Paranenud | 57 (32,9%) | 13 (14,9%) |
| Stabiilne | 107 (61,8%) | 68 (78,2%) |
| Halvenenud | 9 (5,2%) | 6 (6,9%) |
| p-väärtus | 0,0026 |

PVR (*pulmonary vascular resistance*) - kopsuringe vaskulaarne resistentsus

Ravi katkestamist põhjustanud kõrvaltoimed esinesid mõlemas ravirühmas sarnase esinemissagedusega (riotsiguaadi individuaalselt kohaldatud 1,0…2,5 mg annus 2,9%; platseebo 2,3%).

Pikaajaline CTEPH‑i ravi

Avatud jätku-uuringusse (CHEST‑2) kaasati 237 täiskasvanud patsienti, kes olid läbinud uuringu CHEST‑1. Uuringu lõpus oli kogu rühma keskmine (standardhälve) ravi kestus 1285 (709) päeva ja mediaanne kestus 1174 päeva (vahemik 15…3512 päeva). Kokku oli ravi kestuseks 221 patsiendil (93,2%) ligikaudu 1 aasta (vähemalt 48 nädalat), 205 patsiendil (86,5%) ligikaudu 2 aastat (vähemalt 96 nädalat) ja 142 patsiendil (59,9%) ligikaudu 3 aastat (vähemalt 144 nädalat). Ravi kestus kokku oli 834 patsiendiaastat.

CHEST‑2 uuringus täheldatud ohutusprofiil oli sarnane kesksete uuringutega. Pärast ravi riotsiguaadiga oli kogu uuringu populatsioonis keskmine 6MWD paranenud 12. kuul 53 m (n = 208), 24. kuul 48 m (n = 182) ja 36. kuul 49 m (n = 117) võrreldes algväärtustega. Paranenud 6MWD tulemused püsisid kuni uuringu lõpuni.

Tabelis 4 on toodud ülevaade patsientidest\*, kelle WHO funktsionaalne klass muutus riotsiguaadiga ravi ajal võrreldes uuringueelsega.

**Tabel 4.** WHO funktsionaalse klassi muutused uuringus CHEST‑2

|  |  |
| --- | --- |
|  | Muutus WHO funktsionaalses klassis (patsientide hulk (%)) |
| Ravi kestus uuringus CHEST‑2 | Paranes | Jäi samaks | Halvenes |
| 1 aasta (n = 217) | 100 (46%) | 109 (50%) | 6 (3%) |
| 2 aastat (n = 193) | 76 (39%) | 111 (58%) | 5 (3%) |
| 3 aastat (n = 128) | 48 (38%) | 65 (51%) | 14 (11%) |
| \* Patsiendid osalesid uuringus seni, kuni ravim sai riigis heakskiidu ja muutus kaubanduslikult kättesaadavaks. |

Pärast 1‑aastast riotsiguaadiga ravi oli elulemuse tõenäosus 97%, pärast 2‑aastast ravi 93% ja pärast 3‑aastast ravi 89%.

*Efektiivsus PAH-iga täiskasvanud patsientidel*

Randomiseeritud topeltpime rahvusvaheline platseebokontrolliga III faasi uuring (PATENT‑1) viidi läbi 443 täiskasvanud patsiendiga, kes põdesid PAH-i (riotsiguaadi individuaalne annus kuni 2,5 mg 3 korda ööpäevas: n = 254, platseebo: n = 126, riotsiguaadi “piiristatud” annuse tiitrimine (*capped dose titration,* CT) kuni 1,5 mg-ni (uuritav annuserühm, statistilist analüüsi ei tehtud; n = 63)). Patsiendid kas ei olnud varem ravi saanud (50%) või olid saanud ravi ERA‑ga (43%) või prostatüskliini analoogiga (inhaleeritult (iloprost), suukaudselt (beraprost) või subkutaanselt (treprostiniil); 7%) ja kellel oli diagnoositud idiopaatiline või pärilik PAH (63,4%); PAH-iga seotud sidekoe haigus (25,1%) ja kaasasündinud südamehaigus (7,9%).

Esimese kaheksa nädala vältel muudeti riotsiguaadi annust iga kahe nädala järel vastavalt patsiendi süstoolsele vererõhule ja hüpotensiooni nähtudele või sümptomitele kuni optimaalse individuaalse annuse saavutamiseni (vahemikus 0,5…2,5 mg 3 korda ööpäevas), mida säilitati seejärel järgmised neli nädalat. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli platseebo suhtes korrigeeritud muutus algväärtusest 6MWD-s võrrelduna viimase visiidi (12. nädalal) tulemusega.

Viimasel visiidil ilmnes võrdluses platseeboga, et riotsiguaadi individuaalselt kohaldatud annusega oli 6MWD pikenenud 36 m võrra (95% CI: 20 m kuni 52 m; p < 0,0001). Varem ravi mitte saanud patsientidel (n = 189) paranes tulemus 38 m võrra ja eelnevalt ravitud patsientidel (n= 191) 36 m võrra (ravikavatsuslik analüüs, vt tabel 5). Edasine alamrühma analüüs näitas ERA-dega eelnevalt ravitud patsientidel (n = 167) ravitoimet 26 m (95% CI: 5 m kuni 46 m) ja eelnevalt prostatsükliini analoogidega ravitud patsientidel (n = 27) ravitoimet 101 m (95% CI: 27 m kuni 176 m).

**Tabel 5.** Riotsiguaadi toimed 6MWD-le viimasel visiidil uuringus PATENT‑1

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kõik patsiendid** | **Riotsiguaat IDT****(n = 254)** | **Platseebo****(n = 126)** | **Riotsiguaat CT****(n = 63)** |
| Algväärtus (m)[standardhälve] | 361[68] | 368[75] | 363[67] |
| Keskmine muutus algväärtusest (m)[standardhälve] | 30[66] | –6[86] | 31[79] |
| Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (m)95% CI, [p-väärtus] | 3620 kuni 52 [< 0,0001] |  |
| **III funktsionaalsesse klassi kuuluvad patsiendid** | **Riotsiguaat IDT****(n = 140)** | **Platseebo****(n = 58)** | **Riotsiguaat CT****(n = 39)** |
| Algväärtus (m)[standardhälve] | 338[70] | 347[78] | 351[68] |
| Keskmine muutus algväärtusest (m)[standardhälve] | 31[64] | –27[98] | 29[94] |
| Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (m)95% CI | 5835 kuni 81 |  |
| **II funktsionaalsesse klassi kuuluvad patsiendid** | **Riotsiguaat IDT****(n = 108)** | **Platseebo****(n = 60)** | **Riotsiguaat CT****(n = 19)** |
| Algväärtus (m)[standardhälve] | 392[51] | 393[61] | 378[64] |
| Keskmine muutus algväärtusest (m)[standardhälve] | 29[69] | 19[63] | 43[50] |
| Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (m)95% CI | 10-11 kuni 31 |  |
| **Varem ravi mitte saanud patsiendid**  | **Riotsiguaat IDT****(n = 123)** | **Platseebo****(n = 66)** | **Riotsiguaat CT****(n = 32)** |
| Algväärtus (m)[standardhälve] | 370[66] | 360[80] | 347[72] |
| Keskmine muutus algväärtusest (m)[standardhälve] | 32[74] | –6[88] | 49[47] |
| Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (m)95% CI | 3814  kuni 62  |  |
| **Varem ravi saanud patsiendid** | **Riotsiguaat IDT****(n = 131)** | **Platseebo****(n = 60)** | **Riotsiguaat CT****(n = 31)** |
| Algväärtus (m)[standardhälve] | 353[69] | 376[68] | 380[57] |
| Keskmine muutus algväärtusest (m)[standardhälve] | 27[58] | –5[83] | 12[100] |
| Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (m)95% CI | 3615 kuni 56  |  |

IDT (*individual dose titration*) – individuaalselt kohaldatud annus

CT (*capped titration*) – “piiristatud” annuse tiitrimine

Koormustaluvuse tõusuga kaasnes ka mitmete kliiniliselt oluliste teiseste tulemusnäitajate pidev paranemine. Need leiud vastasid paranemistele täiendavates hemodünaamilistes näitajates (vt tabel 6).

**Tabel 6.** Riotsiguaadi toimed PVR-ile ja NT‑proBNP-le viimasel visiidil uuringus PATENT‑1

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **PVR** | **Riotsiguaat IDT****(n = 232)** | **Platseebo****(n = 107)** | **Riotsiguaat CT****(n = 58)** |
| Algväärtus (düüni·s·cm-5) [standardhälve] | 791[452,6] | 834,1[476,7] | 847,8[548,2] |
| Keskmine muutus PVR-i algväärtusest (düüni·s·cm-5)[standardhälve] | –223[260,1] | –8,9[316,6] | –167,8[320,2] |
| Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (düüni·s·cm-5)95% CI, [p‑väärtus] | –225,7–281,4 kuni –170,1 [< 0,0001] |  |
| **NT‑proBNP** | **Riotsiguaat IDT****(n = 228)** | **Platseebo****(n = 106)** | **Riotsiguaat CT****(n = 54)** |
| Algväärtus (ng/l)[standardhälve] | 1026,7[1799,2] | 1228,1[1774,9] | 1189,7[1404,7] |
| Keskmine muutus algväärtusest (ng/l) [standardhälve] | –197,9[1721,3] | 232,4[1011,1] | –471,5[913,0] |
| Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (ng/l)95% CI, [p‑väärtus] | –431,8–781,5 kuni –82,1 [< 0,0001] |  |
| **Muutus WHO funktsionaalses klassis** | **Riotsiguaat IDT****(n = 254)** | **Platseebo****(n = 125)** | **Riotsiguaat CT****(n = 63)** |
| Paranenud | 53 (20,9%) | 18 (14,4%) | 15 (23,8%) |
| Stabiilne | 192 (75,6%) | 89 (71,2%) | 43 (68,3%) |
| Halvenenud | 9 (3,6%) | 18 (14,4%) | 5 (7,9%) |
| p‑väärtus | 0,0033 |  |

Riotsiguaadiga ravitud patsientidel tekkis kliinilise seisundi halvenemine märkimisväärselt hiljem kui platseeboga ravitud patsientidel (p = 0,0046; stratifitseeritud hüpoteesanalüüs) (vt tabel 7).

**Tabel 7.** Riotsiguaadi toimed kliinilise seisundi halvenemise juhtudele uuringus PATENT‑1

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kliinilise seisundi halvenemise juhud** | **Riotsiguaat IDT****(n = 254)** | **Platseebo****(n = 126)** | **Riotsiguaat CT****(n = 63)** |
| Patsiendid mis tahes kliinilise seisundi halvenemisega | 3 (1,2%) | 8 (6,3%) | 2 (3,2%) |
|  Surm | 2 (0,8%) | 3 (2,4%) | 1 (1,6%) |
|  Hospitaliseerimine pulmonaalse hüpertensiooni tõttu | 1 (0,4%) | 4 (3,2%) | 0 |
|  6MWD lühenemine pulmonaalse hüpertensiooni tõttu | 1 (0,4%) | 2 (1,6%) | 1 (1,6%) |
|  Funktsionaalse klassi pidev halvenemine pulmonaalse hüpertensiooni tõttu | 0 | 1 (0,8%) | 0 |
|  Uue pulmonaalse hüpertensiooni raviga alustamine | 1 (0,4%) | 5 (4,0%) | 1 (1,6%) |

Riotsiguaadiga ravitud patsientidel vähenes düspnoe tugevus Borg’i CR 10 skaalal märkimisväärselt (keskmine muutus algväärtusest (standardhälve): riotsiguaat –0,4 (2), platseebo 0,1 (2); p = 0,0022).

Ravi katkestamist põhjustanud kõrvaltoimeid esines mõlemas ravirühmas harvemini kui platseebot saavas rühmas (riotsiguaat IDT 1,0…2,5 mg 3,1%; riotsiguaat CT 1,6%; platseebo 7,1%).

Pikaajaline PAH‑i ravi

Avatud jätku-uuringusse (PATENT‑2) kaasati 396 täiskasvanud patsienti, kes olid lõpetanud uuringu PATENT‑1.

Uuringus PATENT‑2 oli kogu rühma keskmine (standardhälve) ravi kestus (ei sisalda ravi kestust uuringus PATENT‑1) 1375 (772) päeva ja mediaanne kestus 1331 päeva (vahemik 1…3565 päeva). Kokku oli ravi kestuseks 90% patsientidest ligikaudu 1 aasta (vähemalt 48 nädalat), 85% patsientidest ligikaudu 2 aastat (vähemalt 96 nädalat) ja 70% patsientidest ligikaudu 3 aastat (vähemalt 144 nädalat). Ravi kestus kokku oli 1491 patsiendiaastat.

PATENT‑2 uuringus täheldatud ohutusprofiil oli sarnane kesksete uuringutega. Pärast ravi riotsiguaadiga oli kogu uuringu populatsioonis keskmine 6MWD paranenud 12. kuul 50 m (n = 347), 24. kuul 46 m (n = 311) ja 36. kuul 46 m (n = 238) võrreldes algväärtustega. Paranenud 6MWD tulemused püsisid kuni uuringu lõpuni.

Tabelis 8 on toodud ülevaade patsientidest\*, kelle WHO funktsionaalne klass muutus riotsiguaadiga ravi ajal võrreldes uuringueelsega.

**Tabel 8.** WHO funktsionaalse klassi muutused uuringus PATENT‑2

|  |  |
| --- | --- |
|  | Muutus WHO funktsionaalses klassis (patsientide hulk (%)) |
| Ravi kestus uuringus PATENT‑2 | Paranes | Jäi samaks | Halvenes |
| 1 aasta (n = 358) | 116 (32%) | 222 (62%) | 20 (6%) |
| 2 aastat (n = 321) | 106 (33%) | 189 (59%) | 26 (8%) |
| 3 aastat (n = 257) | 88 (34%) | 147 (57%) | 22 (9%) |
| \* Patsiendid osalesid uuringus seni, kuni ravim sai riigis heakskiidu ja muutus kaubanduslikult kättesaadavaks. |

Pärast 1‑aastast riotsiguaadiga ravi oli elulemuse tõenäosus 97%, pärast 2‑aastast ravi 93% ja pärast 3‑aastast ravi 88%.

*Efektiivsus PAH‑iga lastel*

PATENT‑CHILD

Riotsiguaadi (manustatuna 3 korda ööpäevas) ohutust ja taluvust hinnati 24 nädala jooksul avatud kontrollrühmata uuringus 24 PAH‑iga lapsel vanuses 6 kuni < 18 aastat (mediaanvanus 9,5 aastat). Uuringusse kaasati ainult patsiendid, kes said püsiannuses ERA‑d (n = 15; 62,5%) või ERA‑d koos prostatsükliini analoogiga (n = 9; 37,5%) ja nad jätkasid uuringu ajal oma PAH‑i ravi. Uuringu peamiseks efektiivsuse tulemusnäitajaks oli koormustaluvus (6MWD).

PAH‑i etioloogia oli: idiopaatiline (n = 18; 75,0%), kaasasündinud püsiv PAH hoolimata šundi sulgemisest (n = 4; 16,7%), pärilik (n = 1; 4,2%) ja arenguhäirega seostatav pulmonaalne hüpertensioon (n = 1; 4,2%). Kaasati kaks selgelt piiritletud vanuserühma (≥ 6 kuni < 12 aastased [n = 6] ja ≥ 12 kuni < 18 aastased [n = 18]).

Uuringueelselt kuulus enamik patsientidest WHO II funktsionaalsesse klassi (n = 18, 75%), üks patsient (4,2%) kuulus WHO I funktsionaalsesse klassi ja viis patsienti (20,8%) WHO III funktsionaalsesse klassi. Uuringu alguses mõõdetud keskmine 6MWD oli 442,12 m.

24-nädalase raviperioodi lõpetas 21 patsienti, 3 patsienti katkestasid uuringus olemise kõrvaltoimete tõttu.

Patsientidel täheldatud muutused (algne *vs* 24. nädal):

* keskmine muutus 6MWD‑s võrreldes uuringu algusega oli +23,01 m (standardhälve 68,8) (n = 19);
* WHO funktsionaalne klass ei muutunud võrreldes uuringu alguses määratuga (n = 21);
* NT‑proBNP kontsentratsiooni mediaanmuutus oli –12,05 pg/ml (n = 14).

Kaks patsienti hospitaliseeriti südame parema poole puudulikkuse tõttu.

Pikaajalised andmed saadi 21 patsiendilt, kes lõpetasid uuringus PATENT‑CHILD esimese 24‑nädalase raviperioodi. Kõik patsiendid jätkasid riotsiguaadi manustamist kombinatsioonis kas ERA‑ga või ERA + prostatsükliini analoogidega. Keskmine ravi kestus riotsiguaadiga oli 109,79 ± 80,38 nädalat (kuni 311,9 nädalat); 37,5% (n = 9) patsientidest said ravi vähemalt 104 nädalat ja 8,3% (n = 2) vähemalt 208 nädalat.

Pikaajalises jätkufaasis ravi saanud patsientidel püsis 6MWD väärtus stabiilsena või paranes. Täheldatud keskmine muutus võrreldes uuringu algusega (enne ravi algust [uuring PATENT‑CHILD]) oli 6. kuul +5,86 m, 12. kuul –3,43 m, 18. kuul +28,98 m ja 24. kuul –11,80 m.

Uuringu algusega võrreldes ei muutunud enamikul patsientidest 24 kuu jooksul WHO II funktsionaalne klass. Kliinilist halvenemist (sh uuringu põhifaasi ajal) täheldati kokku 8 patsiendil (33,3%). 5 patsienti (20,8%) hospitaliseeriti südame parema poole puudulikkuse tõttu. Vaatlusperioodil ei teatatud ühestki surmajuhtumist.

*Idiopaatilise interstitsiaalse pneumooniaga seotud pulmonaalse hüpertensiooniga (IIP-PH) patsiendid*

Randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga II faasi uuring (RISE-IIP), mille eesmärk oli hinnata riotsiguaadi efektiivsust ja ohutust idiopaatilise interstitsiaalse pneumooniaga seotud pulmonaalse hüpertensiooniga (IIP-PH) täiskasvanud patsientidel, katkestati enne uuringu kavandatud lõppu, kuna riotsiguaati saanud patsientidel esines suurem suremuse ja raskete kõrvaltoimete risk ning ravimi oodatavat toimet ei saavutatud. Uuringu peamises faasis esines riotsiguaati saavatel patsientidel rohkem suremust (11% *vs* 4%) ja tõsiseid kõrvaltoimeid (37% *vs* 23%). Pikaajalises jätku-uuringus esines suremust enam patsientidel, kes läksid platseeborühmast üle riotsiguaadiga ravile (21%), kui neil kes jätkasid riotsiguaadi ravirühmas (3%).

Seetõttu on riotsiguaat idiopaatilise interstitsiaalse pneumooniaga seotud pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

**5.2 Farmakokineetilised omadused**

Imendumine

*Täiskasvanud*

Riotsiguaadi absoluutne biosaadavus on kõrge (94%). Riotsiguaat imendub kiiresti, maksimaalne kontsentratsioon (Cmax) saavutatakse 1…1,5 tunni jooksul pärast tableti sissevõtmist. Võtmine koos toiduga vähendas riotsiguaadi AUC-d vähesel määral, Cmax vähenes 35% võrra.

Purustatud ning vees või pehmes toidus suspendeeritud ja suu kaudu manustatud riotsiguaadi biosaadavus (AUC ja Cmax) sarnaneb tervelt manustatud tableti omale (vt lõik 4.2).

*Lapsed*

Lapsed said riotsiguaadi tabletti või suukaudset suspensiooni koos toiduga või ilma. Populatsiooni farmakokineetiline (FK) modelleerimine näitas, et pärast suukaudset manustamist tableti või suukaudse suspensioonina imendus riotsiguaat lastel sama hästi kui täiskasvanutel. Erinevusi tableti ja suukaudse suspensiooni imendumise kiiruses ega ulatuses ei täheldatud.

Jaotumine

*Täiskasvanud*

Täiskasvanutel on plasmavalkudega seondumine suur (ligikaudu 95%); peamised siduvad komponendid on seerumi albumiin ja alfa-1-happeline glükoproteiin. Jaotusruumala on mõõdukas - tasakaalukontsentratsiooni tingimustes ligikaudu 30 l.

*Lapsed*

Riotsiguaadi plasmavalkudega seondumise kohta lastel andmed puuduvad. Laste (vanusevahemikus 6 kuni < 18 aastat) populatsiooni farmakokineetika modelleerimise abil saadud hinnanguline jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni tingimustes (Vss) pärast riotsiguaadi suukaudset manustamist on keskmiselt 26 l.

Biotransformatsioon

*Täiskasvanud*

CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 ja CYP2J2 poolt katalüseeritav N-desmetüleerimine on riotsiguaadi peamine biotransformatsiooni tee, mille tulemusena tekib selle peamine tsirkuleeriv aktiivne metaboliit M‑1 (omab 1/10 kuni 1/3 riotsiguaadi farmakoloogilisest aktiivsusest), mis metaboliseeritakse järgnevalt farmakoloogiliselt inaktiivseks N-glükuroniidiks.

CYP1A1 katalüüsib riotsiguaadi põhimetaboliidi tekkimist maksas ja kopsudes ning seda indutseerivad teadaolevalt polütsüklilised aromaatsed süsivesinikud, mis sisalduvad näiteks sigaretisuitsus.

*Lapsed*

Laste ja alla 18‑aastaste noorukite kohta spetsiifilised metabolismi andmed puuduvad.

Eritumine

*Täiskasvanud*

Kogu riotsiguaat (lähteaine ja metaboliidid) väljutatakse nii neerude (33…45%) kui ka sapiteede/rooja kaudu (48…59%). Ligikaudu 4…19% manustatud annusest eritus muutumatul kujul neerude kaudu. Ligikaudu 9…44% manustatud annusest leiti roojast muutumatu riotsiguaadina.

*In vitro* andmete kohaselt on riotsiguaat ja selle põhimetaboliit transportvalkude P-gp (P‑glükoproteiin) ja BCRP (rinnavähi resistentsusvalk) substraadid. Süsteemse kliirensi 3…6 l/h alusel võib riotsiguaati lugeda madala kliirensiga ravimiks. Eritumise poolväärtusaeg on tervetel vabatahtlikel ligikaudu 7 tundi ja patsientidel ligikaudu 12 tundi.

*Lapsed*

Lastel ja alla 18‑aastastel noorukitel ei ole massitasakaalu uuringut tehtud ja andmed metabolismi kohta puuduvad. Laste (vanusevahemikus 6 kuni < 18 aastat) FK modelleerimise abil saadud hinnanguline kliirens (*clearance*, CL) pärast riotsiguaadi suukaudset manustamist on keskmiselt 2,48 l/h. Populatsiooni FK modelleerimise abil saadud poolväärtusaegade (t1/2) geomeetriline keskmine oli 8,24 h.

Lineaarsus

Riotsiguaadi farmakokineetilised omadused on annusevahemikus 0,5…2,5 mg lineaarsed. Riotsiguaadi plasmakontsentratsiooni (AUC) indiviididevaheline varieerumine (CV) on kõikide annuste lõikes ligikaudu 60%.

Farmakokineetiline profiil on lastel ja täiskasvanutel sarnane.

Erirühmad

*Sugu*

Farmakokineetiliste andmete alusel ei ole riotsiguaadi plasmatasemes soost tulenevaid olulisi erinevusi.

*Eakad*

Eakatel patsientidel (65-aastased ja vanemad) ilmnesid võrreldes nooremate patsientidega kõrgemad plasmakontsentratsioonid – AUC keskmised väärtused olid eakatel ligikaudu 40% suuremad, peamiselt vähenenud kogukliirensi ja neerukliirensi tõttu.

*Etniliste gruppide vahelised erinevused*

Täiskasvanutel ei osuta farmakokineetika andmed olulistele erinevustele etniliste gruppide vahel.

*Erinevad kehakaalu kategooriad*

Täiskasvanutel ei osuta farmakokineetika andmed ühelegi olulisele erinevusele riotsiguaadi plasmakontsentratsioonides, mis tuleneksid patsiendi kehakaalust.

*Maksafunktsiooni kahjustus*

Kerge maksafunktsiooni kahjustusega (klassifitseeritud kui Childi-Pugh’ A) tsirroosiga täiskasvanud patsientidel (mittesuitsetajad) oli riotsiguaadi keskmine AUC 35% võrra suurem, kui tervetel kontrollisikutel, mis mahub normaalse indiviididevahelise varieeruvuse piiridesse. Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (klassifitseeritud kui Childi-Pugh’ B) tsirroosiga patsientidel (mittesuitsetajad) oli riotsiguaadi keskmine AUC 51% võrra suurem kui tervetel kontrollisikutel. Andmed raske maksafunktsiooni kahjustusega (klassifitseeritud kui Childi-Pugh’ C) patsientide kohta puuduvad.

Maksafunktsiooni kahjustusega laste ja alla 18‑aastaste noorukite kohta kliinilised andmed puuduvad.

Patsiente, kelle ALAT oli > 3x ULN ja bilirubiin > 2x ULN, ei uuritud (vt lõik 4.4).

*Neerufunktsiooni kahjustus*

Üldiselt olid riotsiguaadi keskmised annusele ja kaalule normaliseeritud plasmakontsentratsiooni väärtused neerukahjustusega patsientidel kõrgemad kui normaalse neerufunktsiooni korral. Põhimetaboliidi vastavad väärtused olid neerukahjustusega patsientidel suuremad kui tervetel vabatahtlikel. Kerge (kreatiniini kliirens 80…50 ml/min), mõõduka (kreatiniini kliirens < 50…30 ml/min) või raske (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) neerukahjustusega mittesuitsetavatel inimestel suurenes riotsiguaadi plasmakontsentratsioon (AUC) vastavalt 53%, 139% või 54% võrra.

Andmeid on piiratud hulgal patsientide kohta, kelle kreatiniini kliirens on < 30 ml/min. Dialüüsi saavate patsientide kohta andmed puuduvad.

Eeldatakse, et riotsiguaat ei ole dialüüsitav, kuna ta seondub ulatuslikult plasmavalkudega.

Neerufunktsiooni kahjustusega laste ja alla 18‑aastaste noorukite kohta kliinilised andmed puuduvad.

**5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse annuse toksilisuse, fototoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvtoksilisuse uuringutes täheldatud toimed olid peamiselt põhjustatud riotsiguaadi ülemäärasest farmakodünaamilisest aktiivsusest (hemodünaamilised ja silelihaseid lõõgastavad toimed).

Rotipoegadel ja noortel kasvufaasis rottidel täheldati toimeid luude moodustumisele. Rotipoegadel olid muutusteks trabekulaarluu tihenemine ja hüperostoos ning metafüseaalse ja diafüseaalse luu ümberkujunemine. Rotipoegadel täheldati annuste puhul, mis on 10 korda suuremad kui seondumata AUC lastel, luumassi üldist suurenemist. Selle leiu kliiniline olulisus ei ole teada. Noortel kasvufaasis rottidel (annuste puhul, mis on ≤ 2 korda suuremad kui seondumata AUC lastel) ega täiskasvanud rottidel selliseid toimeid ei täheldatud. Ühtegi uut sihtorganit ei tuvastatud.

Rottide fertiilsuse uuringus ilmnes süsteemse plasmakontsentratsiooni juures, mis vastas ligikaudu 7‑kordsele inimeste kliinilisele annusele, munandite kaalu vähenemine. Samas ei ilmnenud toimeid isas- ja emasloomade fertiilsusele. Täheldati platsentabarjääri läbimist mõõdukal määral. Rottide ja küülikute arengutoksilisuse uuringud on näidanud riotsiguaadi reproduktsioonitoksilisust. Rottidel ilmnes südame väärarengute suurem esinemissagedus ja ka tiinusemäära vähenemine varajase ravimiga kokkupuute tõttu (emaslooma süsteemne plasmakontsentratsioon vastas ligikaudu 8‑kordsele inimese kliinilisele annusele - 2,5 mg 3 korda ööpäevas). Küülikutel ilmnes tiinuse katkemine ja lootetoksilisus alates süsteemsest plasmakontsentratsioonist, mis vastab ligikaudu 4‑kordsele inimese kliinilisele annusele (2,5 mg 3 korda ööpäevas).

**6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

**6.1 Abiainete loetelu**

Tableti sisu:

mikrokristalliline tselluloos

krospovidoon (tüüp B)

hüpromelloos 5 cP

laktoosmonohüdraat

magneesiumstearaat

naatriumlaurüülsulfaat

Tableti kate:

hüdroksüpropüültselluloos

hüpromelloos 3 cP

propüleenglükool (E 1520)

titaandioksiid (E 171)

kollane raudoksiid (E 172) (ainult 1 mg; 1,5 mg; 2 mg ja 2,5 mg tablettides)

punane raudoksiid (E 172) (ainult 2 mg ja 2,5 mg tablettides)

**6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

**6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

**6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

**6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PP/alumiiniumfooliumist blister.

Pakendi suurused: 42, 84, 90 või 294 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Saksamaa

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

Adempas 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. märts 2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. jaanuar 2019

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Adempas 0,15 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid

**2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Pärast veega manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab suukaudne suspensioon 0,15 mg riotsiguaati ühes milliliitris.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks milliliiter *s*uukaudset suspensiooni sisaldab 1,8 mg naatriumbensoaati (E 211) (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

**3. RAVIMVORM**

Suukaudse suspensiooni graanulid

Valged või valkjad graanulid.

**4. KLIINILISED ANDMED**

**4.1 Näidustused**

Adempas kombinatsioonis endoteliini retseptori antagonistidega on näidustatud WHO II kuni III funktsionaalsesse klassi kuuluvatele pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (PAH) lastele vanuses 6 kuni < 18 aastat (vt lõik 5.1).

**4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi tohib alustada ja patsienti peab jälgima PAH-i ravi kogemusega arst. Regulaarselt tuleb jälgida lapse kehakaalu ja süstoolset vererõhku ning kontrollida annust.

Annustamine

PAH‑iga lapsed (vanuses 6 kuni < 18 aastat ja kehakaaluga alla 50 kg)

*Algannus*

Ravi alustatakse kehakaalu järgi kohandatud riotsiguaadi annusega, mida manustatakse patsientidele suukaudse suspensioonina (vt tabel 1), et saavutada süsteemne ekspositsioon, mis vastab täiskasvanutel algannusega (1 mg 3 korda ööpäevas) saavutatule. Suukaudset suspensiooni tuleb võtta 3 korda ööpäevas ligikaudu 6…8‑tunniste vahedega.

*Tiitrimine*

Tiitrimisskeem

Riotsiguaadi annuse tiitrimise otsustab raviarst, arvestades patsiendi süstoolset vererõhku.

Suukaudse suspensiooni annust tuleb suurendada 2‑nädalaste perioodide järel annuste kaupa, mis vastavad kehakaalu järgi kohandatud annusele 0,5 mg 3 korda ööpäevas, kuni kehakaalu järgi kohandatud maksimaalse annuseni 2,5 mg 3 korda ööpäevas, tingimusel, et patsiendil ei ole hüpotensiooni nähte ega sümptomeid ja kui patsiendi süstoolne vererõhk on:

* ≥ 90 mmHg vanuserühmas 6 kuni < 12 aastat,
* ≥ 95 mmHg vanuserühmas 12 kuni < 18 aastat.

Kui süstoolne vererõhk langeb alla eespool nimetatud väärtuste, tuleb annust säilitada, eeldusel, et patsiendil ei esine hüpotensiooni nähtusid ega sümptomeid. Kui annuse suurendamise faasis langeb süstoolne vererõhk ükskõik millisel ajahetkel alla eespool nimetatud väärtuste ja patsiendil esinevad hüpotensiooni nähud või sümptomid, tuleb kasutatavat annust järk-järgult vähendada annuste kaupa, mis vastavad kehakaalu järgi kohandatud annusele 0,5 mg 3 korda ööpäevas.

*Säilitusannus*

Kindlaks tehtud individuaalset annust tuleb säilitada, v.a juhul, kui ilmnevad hüpotensiooni nähud ja sümptomid.

Maksimaalne annus oleneb kehakaalust ja on esitatud tabelis 1.

Ravi talumatuse korral tuleb mis tahes ajal kaaluda annuse vähendamist.

**Tabel 1.** Kehakaalu järgi kohandatud Adempase annused lastele kehakaaluga alla 50 kg, saavutamaks täiskasvanutega samaväärseid ekspositsioone

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Kehakaal (kg)** | **vastab****1,0** **mg‑le\*****(ml)** | **vastab****1,5** **mg‑le\*****(ml)** | **vastab****2,0** **mg‑le\*****(ml)** | **vastab****2,5** **mg‑le\*****(ml)** |
| 12 kg kuni < 14 kg | 1,8 | 2,6 | 3,4 | 4,2 |
| 14 kg kuni < 16 kg | 1,8 | 2,8 | 3,8 | 4,6 |
| 16 kg kuni < 18 kg | 2,0 | 3,2 | 4,2 | 5,0 |
| 18 kg kuni < 20 kg | 2,2 | 3,4 | 4,4 | 5,5 |
| 20 kg kuni < 25 kg | 2,6 | 3,8 | 5,0 | 6,5 |
| 25 kg kuni < 30 kg | 3,0 | 4,4 | 6,0 | 7,5 |
| 30 kg kuni < 35 kg | 3,4 | 5,0 | 6,5 | 8,5 |
| 35 kg kuni < 40 kg | 3,8 | 5,5 | 7,5 | 9,5 |
| 40 kg kuni < 50 kg | 4,4 | 6,5 | 9,0 | 11,0 |

*\** üks annus (ml) manustatuna 3 korda ööpäevas

*Vahelejäänud annus*

Kui annus jääb võtmata, tuleb vastavalt kavandatule jätkata ravi järgmise annusega.

*Ravi katkestamine*

Kui ravi tuleb katkestada kolmeks või enamaks päevaks, peab ravi alustama uuesti annusega, mis vastab kehakaalu järgi kohandatud annusele 1 mg 3 korda ööpäevas, mida manustatakse kahe nädala vältel. Seejärel tuleb annust suurendada ülaltoodud tiitrimisskeemi alusel.

*Üleminek fosfodiesteraas‑5 (PDE 5) inhibiitoritelt riotsiguaadile ja riotsiguaadilt PDE 5 inhibiitoritele*

Sildenafiili võtmine tuleb lõpetada vähemalt 24 tundi enne riotsiguaadi manustamist.

Tadalafiili võtmine tuleb lõpetada vähemalt 72 tundi enne riotsiguaadi manustamist.

Riotsiguaadi võtmine tuleb lõpetada vähemat 24 tundi enne PDE 5 inhibiitori manustamist.

Ravi üleminekul on soovitatav patsienti jälgida hüpotensiooni nähtude ja sümptomite suhtes (vt lõigud 4.3, 4.5 ja 5.1).

*PAH‑iga patsiendid kehakaaluga 50* *kg ja rohkem*

Lastele kehakaaluga 50 kg ja rohkem, on saadaval ka Adempase tabletid – täpsed juhised vt Adempas tablettide ravimi omaduste kokkuvõte. Kehakaalu muutuste tõttu võivad patsiendid ravi ajal üle minna tablettidelt suukaudse suspensiooni kasutamisele ja vastupidi.

Patsientide erirühmad

Annuse individuaalne tiitrimine ravi alustamisel võimaldab kohandada annust vastavalt patsiendi vajadustele.

*Maksafunktsiooni kahjustus*

Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh’ C) patsiente ei ole uuritud ja seetõttu on riotsiguaadi kasutamine nendel patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh’ B) patsientidel ilmnes ravimi suurem plasmakontsentratsioon (vt lõik 5.2). Annuse individuaalsel tiitrimisel tuleb olla eriti ettevaatlik.

Maksafunktsiooni kahjustusega laste ja alla 18‑aastaste noorukite kohta kliinilised andmed puuduvad.

*Neerufunktsiooni kahjustus*

Andmeid on piiratud hulgal raske neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientide kohta. Andmed dialüüsi saavate patsientide kohta puuduvad. Seetõttu ei soovitata riotsiguaati nendel patsientidel kasutada (vt lõik 4.4).

Kerge ja mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens < 80…30 ml/min) patsientidel ilmnes ravimi suurem plasmakontsentratsioon (vt lõik 5.2). Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on suurem risk hüpotensiooni tekkeks, mistõttu tuleb annuse individuaalsel tiitrimisel olla eriti ettevaatlik.

Neerufunktsiooni kahjustusega laste ja alla 18‑aastaste noorukite kohta kliinilised andmed puuduvad.

*Patsiendid, kes saavad püsiannustes tugevaid mitme rajaga CYP/P‑glükoproteiini (P‑gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (breast cancer resistance protein, BCRP) inhibiitoreid*

Riotsiguaadi koosmanustamine tugevate mitme rajaga CYP ja P‑gp/BCRP inhibiitoritega, nagu asooli tüüpi antimükootikumide (nt ketokonasool, itrakonasool) või HIV proteaasi inhibiitoritega (nt ritonaviir), suurendab riotsiguaadi ekspositsiooni (vt lõik 4.5). Riotsiguaadi ravi määramisel patsientidele, kes saavad püsiannustes tugevaid mitme rajaga CYP ja P‑gp/BCRP inhibiitoreid, tuleb hüpotensiooni riski vähendamiseks kaaluda algannust, mis vastab suukaudse suspensiooni kehakaalu järgi kohandatud annusele 0,5 mg 3 korda ööpäevas (vt tabel 2). Patsienti tuleb ravi alustamisel ja selle ajal jälgida hüpotensiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Kui patsiendil, kes saab riotsiguaati annuses, mis vastab suukaudse suspensiooni kehakaalu järgi kohandatud annusele ≥ 1 mg, tekivad hüpotensiooni nähud või sümptomid (vt lõik 4.5), tuleb kaaluda annuse vähendamist (vt tabel 1 ja tabel 2).

Tugevate CYP/P‑gp ja BCRP inhibiitoritega süsteemset ravi saavate laste ja alla 18‑aastaste noorukite kohta kliinilised andmed puuduvad.

**Tabel 2.** Kehakaalu järgi kohandatud Adempase annused lastele kehakaaluga alla 50 kg, saavutamaks ekspositsiooni, mis vastab täiskasvanutel 0,5 mg-ga saavutatule

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Kehakaal (kg)** | 12 kg kuni < 20 kg | 20 kg kuni < 25 kg | 25 kg kuni < 30 kg | 30 kg kuni < 40 kg | 40 kg kuni < 50 kg |
| **vastab 0,5 ml-le (ml)\*** | 1,0 | 1,2 | 1,4 | 1,8 | 2,2 |

*\** üks annus (ml) manustatuna 3 korda ööpäevas

*Suitsetajad*

Väiksema ravivastuse riski tõttu tuleb suitsetajatele soovitada suitsetamise lõpetamist. Suitsetajatel on riotsiguaadi plasmakontsentratsioon väiksem kui mittesuitsetajatel. Patsientidel, kes suitsetavad või hakkavad ravi ajal suitsetama, võib osutuda vajalikuks ööpäevase annuse suurendamine maksimaalse kehakaalu järgi kohandatud annuseni 2,5 mg 3 korda ööpäevas (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Patsientidel kes lõpetavad suitsetamise, võib osutuda vajalikuks annuse vähendamine.

*Lapsed*

Riotsiguaadi ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud järgmistel laste rühmadel.

* Lapsed vanuses < 6 aastat (vt lõik 4.1), ohutuse kaalutlustel. Mittekliinilised andmed näitavad kõrvaltoimet kasvavatele luudele (vt lõik 5.3).
* PAH‑iga lapsed vanuses 6 kuni < 12 aastat, kellel on ravi alustamise ajal süstoolne vererõhk < 90 mmHg (vt lõik 4.3).
* PAH‑iga lapsed ja noorukid vanuses 12 kuni < 18 aastat, kellel on ravi alustamise ajal süstoolne vererõhk < 95 mmHg (vt lõik 4.3).
* Kroonilise trombemboolilise pulmonaalse hüpertensiooniga (*chronic thromboembolic pulmonary hypertension* – CTEPH) lapsed ja noorukid vanuses < 18 aastat (vt lõik 4.1).

Manustamisviis

Suukaudne.

Tervishoiutöötaja peab individuaalse annuse (milliliitrites) märkima ravimi väliskarbile, pärast märget „Annus:“.

Täpse annustamise tagamiseks peab tervishoiutöötaja patsienti või hooldajat juhendama, millist sinist süstalt (ilma luer-lukuta vedelike annustamissüstlad) manustamiseks kasutada:

* kuni 5 ml annused tuleb manustada kasutades 5 ml süstalt,
* üle 5 ml annused tuleb manustada kasutades 10 ml süstalt,
* 11 ml annus tuleb manustada kasutades 10 ml süstalt (2 x 5,5 ml).

Suukaudse suspensiooni manustamiskõlblikuks muutmise juhised, vt lõik 6.6.

Patsiente, lapsevanemaid ja/või hooldajaid tuleb juhendada, et enne Adempase esmakordset kasutamist ja enne iga annuse manustamist tuleb hoolikalt lugeda kasutusjuhendit. Patsient peab kogu annuse alla neelama.

Pakendi infolehe lõpus on üksikasjalik kasutusjuhend.

*Toit*

Riotsiguaati võib üldiselt võtta kas koos toiduga või ilma. Hüpotensiooni kalduvusega patsientidel soovitatakse ettevaatusabinõuna võtta riotsiguaati alati ühtemoodi (kas koos toiduga või ilma), kuna ilma toiduta manustades on riotsiguaadi maksimaalne kontsentratsioon plasmas suurem, kui koos toiduga võttes (vt lõik 5.2).

**4.3 Vastunäidustused**

* Manustamine koos PDE 5 inhibiitoritega (nt sildenafiil, tadalafiil, vardenafiil) (vt lõigud 4.2 ja 4.5).
* Raske maksafunktsiooni kahjustus (Childi-Pugh’ C).
* Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
* Rasedus (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 4.6).
* Manustamine koos mis tahes ravimvormis nitraatide või lämmastikoksiidi doonoritega (nt amüülnitrit), sh lõõgastusravimid ehk nn *poppers* (vt lõik 4.5).
* Kasutamine koos teiste lahustuva guanülaattsüklaasi stimulaatoritega.
* Ravi alustamine:
* lastel vanuses 6 kuni < 12 aastat, kelle süstoolne vererõhk on < 90 mmHg;
	+ patsientidel vanuses ≥ 12 kuni < 18 aastat, kelle süstoolne vererõhk on < 95 mmHg.
* Idiopaatilise interstitsiaalse pneumooniaga seotud pulmonaalse hüpertensiooniga (IIP‑PH) patsiendid (vt lõik 5.1).

**4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Riotsiguaadi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni uuringuid on peamiselt läbi viidud idiopaatilise või päriliku PAH-i vormide ja sidekoe haigusega seonduva PAH-iga. Riotsiguaadi kasutamine PAH-i muude mitteuuritud vormide korral ei ole soovitatav (vt lõik 5.1).

Pulmonaalne veno-oklusiivne haigus (*pulmonary veno-occlusive disease,* PVOD)

Pulmonaalsed vasodilaatorid võivad märkimisväärselt halvendada PVOD-ga patsientide südame-veresoonkonna seisundit. Seetõttu ei ole riotsiguaadi kasutamine nendel patsientidel soovitatav. Kopsuturse nähtude ilmnemisel tuleb arvestada võimaliku seonduva PVOD-ga ning katkestada riotsiguaadiga ravi.

Veritsus hingamisteedes

Pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel on suurem tõenäosus hingamisteede veritsuse tekkimiseks, seda eriti antikoagulandiga ravi saavatel patsientidel. Antikoagulante võtvaid patsiente on soovitatav hoolikalt jälgida vastavalt meditsiini tavapraktikale.

Riotsiguaadiga ravi ajal võib tõsiste ja surmaga lõppevate hingamisteede veritsuste tekkerisk veelgi suurendada, eriti juhul kui esineb riskiteguritena nt hiljutisi raskeid hemoptüüsi episoode (sh mille korral on tehtud bronhiaalarteri embolisatsioon).Riotsiguaadi kasutamist tuleb vältida raske hemoptüüsi anamneesiga patsientidel või nendel, kellele on eelnevalt tehtud bronhiaalarteri embolisatsioon. Hingamisteede veritsuse esinemisel peab ravimi määranud arst korrapäraselt kontrollima ravi jätkamise kasu/riski.

Tugev veritsus tekkis 2,4% (12/490) riotsiguaati võtvatest patsientidest, võrrelduna tulemusega 0/214 platseebot saanud patsientide hulgas. Raske hemoptüüs tekkis 1% (5/490) riotsiguaati võtvatest patsientidest (sh üks surmajuhtum), võrrelduna tulemusega 0/214 platseebot saanud patsientide hulgas. Tõsise hemorraagia hulka kuulusid ka kaks vaginaalse verejooksuga patsienti, kaks kateetri paigalduskoha verejooksu, üks subduraalhematoom, üks veriokse juhtum ja üks kõhusisene verejooks.

Hüpotensioon

Riotsiguaadil on veresooni laiendav toime, mis võib põhjustada vererõhu langust. Enne riotsiguaadi määramist peab arst hoolikalt hindama, kas vasodilatoorsed toimed võivad teatud seisundites patsientidele (nt patsiendid, kes saavad antihüpertensiivset ravi või kellel on puhkeoleku hüpotensioon, hüpovoleemia, raskekujuline vasaku vatsakese väljavoolutakistus või autonoomne funktsioonihäire) mõjuda negatiivselt.

Riotsiguaati ei tohi kasutada patsiendid, kelle süstoolne vererõhk on alla 95 mmHg (vt lõik 4.3).

Neerufunktsiooni kahjustus

Andmeid raske neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) täiskasvanud patsientide kohta on piiratud hulgal. Dialüüsi saavate patsientide kohta andmed puuduvad. Seetõttu ei ole riotsiguaadi kasutamine nendel patsientidel soovitatav. Kesksetesse uuringutesse olid kaasatud kerge ja mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid. Riotsiguaadi plasmakontsentratsioon oli nendel patsientidel suurem (vt lõik 5.2). Kuna neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on hüpotensiooni tekkerisk suurem, tuleb annuse individuaalsel tiitrimisel olla eriti ettevaatlik.

Maksafunktsiooni kahjustus

Puudub kogemus raske maksafunktsiooni kahjustusega (Childi-Pugh’ C) patsientide ravimisel; riotsiguaat on nendel patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Farmakokineetilised andmed näitavad, et mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Childi-Pugh’ B) patsientidel oli kõrgem riotsiguaadi plasmasisaldus (vt lõik 5.2). Annuse individuaalsel tiitrimisel tuleb olla eriti ettevaatlik.

Puudub kliiniline kogemus riotsiguaadi kasutamise kohta patsientidel, kellel on enne ravi alustamist maksa aminotransferaaside aktiivsus suurenenud (> 3x normi ülemine piir (*upper limit of normal,* ULN)) või otsese bilirubiini sisaldus suurenenud (> 2x ULN); riotsiguaadi kasutamine nendel patsientidel ei ole soovitatav.

Rasedus/kontratseptsioon

Adempase kasutamine raseduse ajal on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Seetõttu peavad naispatsiendid, kes võivad rasestuda, kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Iga kuu on soovitatav teha rasedustesti.

Suitsetajad

Riotsiguaadi plasmakontsentratsioon on suitsetajatel vähenenud, võrrelduna mittesuitsetajatega. Patsientidel, kes hakkavad riotsiguaadiga ravi ajal suitsetama, või lõpetavad suitsetamise, võib olla vajalik annuse kohandamine (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Teadaolevat toimet omavad abiained

*Adempas sisaldab naatriumbensoaati*

Suukaudse suspensiooni graanulid sisaldavad 1,8 mg naatriumbensoaati (E 211) ühes ml‑s suukaudses suspensioonis.

*Adempas sisaldab naatriumi*

Suukaudse suspensiooni graanulid sisaldavad 0,5 mg naatriumi ühes ml‑s suukaudses suspensioonis. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi suukaudse suspensiooni ml‑s, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

**4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel. Seetõttu ei ole koostoimete absoluutne ulatus lastel teada. Laste puhul tuleb arvesse võtta täiskasvanutelt saadud andmeid koostoimete kohta ja lõigus 4.4 toodud hoiatusi.

Farmakodünaamilised koostoimed

*Nitraadid*

Kliinilises uuringus tugevdas riotsiguaadi suurim annus (2,5 mg tabletid 3 korda ööpäevas) keelealuselt manustatava nitroglütseriini (0,4 mg; 4 ja 8 tundi pärast riotsiguaadi manustamist) vererõhku langetavat toimet. Seetõttu on riotsiguaadi manustamine vastunäidustatud koos mis tahes ravimvormis nitraatide või lämmastikoksiidi doonoritega (nt amüülnitrit), sh lõõgastusravimid ehk nn *poppers* (vt lõik 4.3).

*PDE 5 inhibiitorid*

Prekliinilistes uuringutes ilmnes katseloomadel lisanduv süsteemse vererõhu langus, kui riotsiguaati kombineeriti kas sildenafiili või vardenafiiliga. Annuste suurendamisel täheldati mõnedel juhtudel täiendavalt lisanduvaid toimeid süsteemsele vererõhule.

Koostoimeuuringus PAH-i põdeva 7 patsiendiga, kes said stabiilset ravi sildenafiiliga (20 mg 3 korda ööpäevas), ilmnesid riotsiguaadi üksikannuste (0,5 mg ja seejärel 1 mg) manustamisel täiendavad hemodünaamilised toimed. Riotsiguaadi 1 mg-st suuremaid annuseid selles uuringus ei uuritud.

12‑nädalases kombineeritud uuringus 18 PAH-i põdeva patsiendiga uuriti stabiilset sildenafiiliga ravi (20 mg 3 korda ööpäevas) kombinatsioonis riotsiguaadiga (1,0 mg kuni 2,5 mg 3 korda ööpäevas) võrdluses ainult sildenafiiliga raviga. Uuringu pikaajalises jätkufaasis (ilma kontrollrühmata) oli ravi katkestajate hulk (valdavalt tekkinud hüpotensiooni tõttu) sildenafiili ja riotsiguaadi koosmanustajate seas kõrge. Uuritud populatsioonis ei ilmnenud kombinatsioonil ühtegi positiivset kliinilist toimet.

Riotsiguaadi kasutamine koos PDE 5 inhibiitoritega (nt sildenafiil, tadalafiil, vardenafiil) on vastunäidustatud (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

24‑nädalases kontrollrühmata uuringus RESPITE hinnati ravi üleminekut PDE 5 inhibiitoritelt riotsiguaadile. Uuringusse kaasati 61 PAH-iga täiskasvanud patsienti, kes said püsiannuses PDE 5 inhibiitorit. Kõik patsiendid kuulusid WHO III funktsionaalsesse klassi, neist 82% said kaasuvat ravi endoteliiniretseptori antagonistiga (ERA). PDE 5 inhibiitoritelt riotsiguaadile üleminekul oli ravivaba aja mediaan sildenafiili puhul 1 päev ja tadalafiili puhul 3 päeva. Selles uuringus täheldatud ohutusprofiil oli sarnane kesksete uuringutega, ravi üleminekuperioodil ei teatatud tõsistest kõrvaltoimetest. Kuuel patsiendil (10%) esines vähemalt üks kliinilise seisundi halvenemise episood, sh 2 surmajuhtu, mis ei olnud seotud uuringuravimi kasutamisega. Teatud patsientidel täheldati positiivseid muutusi näitajate algväärtustest, nt paranesid 6MWD tulemused (+31 m), aju natriureetilise peptiidi N-terminaalse propeptiidi (NT‑proBNP) kontsentratsioon (‑347 pg/ml), protsentuaalne jagunemine WHO I/II/III/IV funktsionaalsetesse klassidesse (2%/52%/46%/0%) ja südameindeks (+0,3 l/min/m2).

*Lahustuva guanülaattsüklaasi stimulaatorid*

Riotsiguaadi kasutamine koos teiste lahustuva guanülaattsüklaasi stimulaatoritega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

*Varfariin/fenprokumoon*

Samaaegne ravi riotsiguaadi ja varfariiniga ei muutnud antikoagulandi poolt indutseeritavat protrombiiniaega. Ka riotsiguaadi kasutamine koos teiste kumariini derivaatidega (nt fenprokumoon) ei muuda eeldatavasti protrombiiniaega.

*In vivo* ilmnes riotsiguaadi ja CYP2C9 substraadi varfariini vaheliste farmakokineetiliste koostoimete puudumine.

*Atsetüülsalitsüülhape*

Riotsiguaat ei võimenda atsetüülsalitsüülhappest põhjustatud veritsemisaja pikenemist ega mõjuta inimeste trombotsüütide agregatsiooni.

Teiste ainete toimed riotsiguaadile

Riotsiguaat eritub peamiselt tsütokroom P450 vahendatud (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2) oksüdatiivse ainevahetuse kaudu, otseselt muutumatul kujul riotsiguaadina sapiteede/rooja kaudu ja muutumatul kujul riotsiguaadina neerude kaudu glomerulaarfiltratsiooni teel.

*Kasutamine koos tugevate mitme rajaga CYP ja P‑gp/BCRP inhibiitoritega*

Riotsiguaadi kasutamisel koos tugevate mitme rajaga CYP‑i ja P‑gp / BCRP inhibiitoritega, nt asooli tüüpi antimükootikumide (nt ketokonasool, posakonasool, itrakonasool) või HIV proteaasi inhibiitoritega (nt ritonaviir), suureneb riotsiguaadi plasmakontsentratsioon. Samaaegne kõrge aktiivsusega antiretroviirusravi *(highly active antiretroviral therapy, HAART)* kombinatsiooni manustamine suurendas riotsiguaadi keskmist AUC‑d ligikaudu 160% ja keskmist Cmax-i ligikaudu 30%. HIV patsientide, kes said erinevates kombinatsioonides HAART‑i ja ühekordse annusena 0,5 mg riotsiguaati, ohutusprofiil oli üldiselt sarnane teiste patsiendirühmadega. Ketokonasooli samaaegne manustamine annuses 400 mg üks kord ööpäevas põhjustas riotsiguaadi keskmise AUC suurenemise 150% (ulatus kuni 370%‑ni) ja keskmise Cmax‑i suurenemise 46% võrra. Lõplik poolväärtusaeg pikenes 7,3 tunnilt 9,2 tunnini ja organismi kogukliirens vähenes 6,1 l/h-lt 2,4 l/h-ni.

Enne riotsiguaadi määramist patsientidele, kes saavad püsiannuses tugevaid mitme rajaga CYP ja P‑gp/BCRP inhibiitoreid, tuleb hinnata individuaalset ravi kasu/riski suhet.

Riotsiguaadiga ravi alustamisel patsientidel, kes saavad püsiannuses tugevaid mitme rajaga CYP (eriti CYP1A1 ja CYP3A4) ja P‑gp/BCRP inhibiitoreid, tuleb hüpotensiooni riski tõttu kaaluda algannuse vähendamist. Neid patsiente soovitatakse jälgida hüpotensiooni nähtude ja sümptomite suhtes (vt lõik 4.2).

Püsiannuses riotsiguaadiga ravi saavatel patsientidel ei soovitata alustada ravi tugevate mitme rajaga CYP ja P‑gp/BCRP inhibiitoritega, kuna piiratud andmete tõttu ei ole annustamissoovituste andmine võimalik. Kaaluda tuleb teisi ravivõimalusi.

*Kasutamine koos CYP1A1, UGT1A1 ja UGT1A9 inhibiitoritega*

*In vitro* uuritud rekombinantsetest CYP-i isovormidest katalüüsis riotsiguaadi põhimetaboliidi moodustumist kõige efektiivsemalt CYP1A1. Türosiinkinaasi inhibiitorite klassi kuuluvad ained osutusid CYP1A1 tugevateks inhibiitoriteks, millest *in vitro* tingimustes ilmnes kõige tugevam inhibeeriv võime erlotiniibil ja gefitiniibil. Seetõttu võib ravimitevaheline koostoime CYP1A1 inhibeerimisel põhjustada riotsiguaadi suuremat plasmakontsentratsiooni, seda eriti suitsetajatel (vt lõik 5.2). Tugevaid CYP1A1 inhibiitoreid tuleb kasutada ettevaatusega.

UDP-glükosüültransferaasi (UGT) 1A1 ja 1A9 inhibiitorid võivad suurendada farmakoloogiliselt aktiivse riotsiguaadi metaboliidi M-1 (omab 1/10 kuni 1/3 riotsiguaadi farmakoloogilisest aktiivsusest) plasmakontsentratsiooni. Nende ainete samaaegsel manustamisel järgige annuse tiitrimise soovitusi (vt lõik 4.2).

*Kasutamine koos teiste CYP ja P‑gp/BCRP inhibiitoritega*

Ettevaatusega tuleb kasutada ravimeid, mis inhibeerivad tugevalt P‑gp/BCRP-d (nt immunosupressant tsüklosporiin A) (vt lõik 5.2).

*Kasutamine koos mao pH-d suurendavate ravimitega*

Neutraalse pH tingimustes on riotsiguaadil väiksem lahustuvus, kui happelises keskkonnas. Koosmanustamine ravimitega, mis suurendavad ülemise seedetrakti pH-d võib vähendada riotsiguaadi suukaudset biosaadavust.

Manustamine koos antatsiidi alumiiniumhüdroksiid/magneesiumhüdroksiidiga vähendas riotsiguaadi keskmist AUC-d 34% võrra ja keskmist Cmax–i 56% võrra (vt lõik 4.2). Antatsiide tuleb võtta vähemalt 2 tundi enne või 1 tund pärast riotsiguaadi võtmist.

*Kasutamine koos CYP3A4 indutseerijatega*

Bosentaan osutus CYP3A4 mõõdukaks indutseerijaks, mis vähendas PAH-iga patsientidel riotsiguaadi tasakaalukontsentratsiooni plasmas 27% võrra (vt lõigud 4.1 ja 5.1). Bosentaani samaaegsel manustamisel järgige annuse tiitrimise soovitusi (vt lõik 4.2).

Riotsiguaadi samaaegne kasutamine koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal või harilik naistepuna) võib samuti põhjustada riotsiguaadi plasmakontsentratsiooni vähenemist. Tugevate CYP3A4 indutseerijate samaaegsel manustamisel järgige annuse tiitrimise soovitusi (vt lõik 4.2).

*Suitsetamine*

Suitsetajatel väheneb riotsiguaadi plasmakontsentratsioon 50…60% võrra (vt lõik 5.2). Seetõttu soovitatakse patsientidel suitsetamine lõpetada (vt lõik 4.2).

Riotsiguaadi toimed teistele ainetele

Riotsiguaat ja selle põhimetaboliit on *in vitro* tugevad CYP1A1 inhibiitorid. Seetõttu ei saa välistada kliiniliselt olulisi ravimitevahelisi koostoimeid samaaegselt manustatavate ravimitega, mille eliminatsioonis on märkimisväärne roll CYP1A1 vahendatud biotransformatsioonil (nt erlotiniib või granisetroon).

Riotsiguaat ja selle põhimetaboliit ei ole *in vitro* tingimustes plasma terapeutiliste kontsentratsioonide juures peamiste CYP‑i isovormide (sh CYP3A4) või transporterite (nt P‑gp/BCRP) inhibiitorid ega indutseerijad.

Patsiendid ei tohi riotsiguaadiga ravi ajal rasestuda (vt lõik 4.3). Riotsiguaadi (2,5 mg 3 korda ööpäevas) manustamisel suukaudseid kontraseptiive kasutavatele tervetele naissoost vabatahtlikele, ei ilmnenud kliiniliselt olulist toimet kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide (sisaldasid levonorgestreeli/etünüülöstradiooli) vereplasma tasemetele. Tuginedes selle uuringu tulemustele ja võttes arvesse, et riotsiguaat ei indutseeri vastavaid metaboolseid ensüüme, ei ole oodata farmakokineetilisi koostoimeid ka teiste hormonaalsete kontratseptiividega.

**4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon

Rasestumisvõimelised naised ja neiud peavad riotsiguaadiga ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Rasedus

Riotsiguaadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele ja platsentaarbarjääri läbimist (vt lõik 5.3). Seetõttu on riotsiguaadi kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Iga kuu on soovitatav teha rasedustesti.

Imetamine

Riotsiguaadi kasutamise kohta rinnaga toitvatel naistel andmed puuduvad. Loomkatsetest saadud andmed näitavad, et riotsiguaat eritub rinnapiima. Võimalike raskete kõrvaltoimete tõttu rinnapiimaga toidetavatele imikutele, ei tohi riotsiguaati imetamise ajal kasutada. Riski rinnapiima saavale lapsele ei saa välistada. Ravi ajaks tuleb rinnaga toitmine katkestada.

Fertiilsus

Konkreetseid uuringuid inimestel, hindamaks riotsiguaadi toimeid fertiilsusele, ei ole läbi viidud. Rottidega läbi viidud reproduktsioonitoksilisuse uuringus ilmnes munandite kaalu vähenemine, kuid toimed fertiilsusele puudusid (vt lõik 5.3). Selle leiu olulisus inimestele on teadmata.

**4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Riotsiguaat mõjutab mõõdukalt jalgrattaga sõitmise, autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Teatatud on pearinglusest, mis võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet (vt lõik 4.8). Enne jalgrattaga sõitmist, auto juhtimist või masinatega töötamist peavad patsiendid teadma oma reaktsiooni sellele ravimpreparaadile.

**4.8 Kõrvaltoimed**

Ohutusprofiili kokkuvõte

Riotsiguaadi ohutust täiskasvanutel hinnati III faasi uuringutes 650 patsiendil, kes põdesid CTEPH-i ja PAH-i ning said vähemalt ühe annuse riotsiguaati (vt lõik 5.1). Pikemaajalisel jälgimisel kontrollrühmata pikaajalistes jätku-uuringutes oli ravimi ohutusprofiil sarnane platseebokontrolliga III faasi uuringutes täheldatuga.

Enamik kõrvaltoimetest on põhjustatud silelihasrakkude lõõgastumisest veresoontes või seedetraktis.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed, mis esinesid ≥ 10% riotsiguaadiga ravi saanud patsientidel (annuses kuni 2,5 mg 3 korda ööpäevas) olid peavalu, pearinglus, düspepsia, perifeerne turse, iiveldus, kõhulahtisus ja oksendamine.

CTEPH-i või PAH-i põdevatel riotsiguaadiga ravi saanud patsientidel esines rasket hemoptüüsi ja kopsuverejooksu, sh surmaga lõppenud juhtusid (vt lõik 4.4).

Riotsiguaadi ohutusprofiil CTEPH-i ja PAH-i põdevatel patsientidel oli sarnane. Seetõttu on platseeboga kontrollitud 12-nädalases ja 16-nädalases kliinilistes uuringutes ilmnenud kõrvaltoimed toodud koondatud esinemissagedustena (vt allolev tabel 3).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allolevas tabelis on loetletud riotsiguaadi kasutamisel teatatud kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000) ja teadmata (esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata).

**Tabel 3.** III faasi uuringutes riotsiguaadi kasutamisel täiskasvanud patsientidel teatatud kõrvaltoimed (uuringute CHEST 1 ja PATENT 1 koondandmed)

| MedDRAorgansüsteemi klass | Väga sage | Sage | Aeg-ajalt |
| --- | --- | --- | --- |
| Infektsioonid ja infestatsioonid |  | Gastroenteriit |  |
| Vere ja lümfisüsteemi häired |  | Aneemia (k.a vastavad laboratoorsete analüüside näitajad) |  |
| Närvisüsteemi häired | PearinglusPeavalu |  |  |
| Südame häired |  | Südamepekslemine |  |
| Vaskulaarsed häired |  | Hüpotensioon |  |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired |  | HemoptüüsNinaverejooksNinakinnisus | Kopsuverejooks\* |
| Seedetrakti häired | DüspepsiaKõhulahtisusIiveldusOksendamine | GastriitGastroösofageaalne refluksDüsfaagiaSeedetrakti- ja kõhuvaluKõhukinnisusKõhupuhitus |  |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Perifeerne turse |  |  |

\* Kontrollrühmata pikaajalises jätku-uuringus teatati surmaga lõppenud kopsuverejooksust.

Lapsed

Riotsiguaadi ohutust on uuritud 24 lapsel vanuses 6 kuni < 18 aastat 24 nädala jooksul avatud kontrollrühmata uuringus (PATENT‑CHILD), mis koosnes 8-nädalasest individuaalse annuse tiitrimise faasist (algannus 1 mg, kohandatud kehakaalu järgi) ja kuni 16‑nädalasest säilitusfaasist (vt lõik 4.2), millele järgnes vabatahtlik pikaajaline jätkufaas. Kõige sagedamini (sh pikaajalises jätkufaasis) teatatud kõrvaltoimed olid hüpotensioon (4 patsiendil 24‑st) ja peavalu (2 patsiendil 24‑st).

Üldiselt on ohutusandmed sarnased täiskasvanute ohutusprofiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)) kaudu.

**4.9 Üleannustamine**

Täiskasvanutel on teatatud riotsiguaadi tahtmatust üleannustamisest 2 kuni 32 päeva jooksul ööpäevase koguannusega 9…25 mg. Kõrvaltoimed olid sarnased väiksemate annuste juures ilmnenud kõrvaltoimetega (vt lõik 4.8).

Üleannustamise korral tuleb rakendada vastavalt vajadusele standardseid toetavaid meetmeid.

Tugeva hüpotensiooni korral võivad osutuda vajalikuks aktiivsed kardiovaskulaarsüsteemi toetavad meetmed.

Suure plasmavalkudega seondumise tõttu ei ole riotsiguaat eeldatavalt dialüüsitav.

**5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

**5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: hüpertensioonivastased ained (kopsu arteriaalse hüpertensiooni vastased ained), ATC-kood: C02KX05.

Toimemehhanism

Riotsiguaat on lahustuva guanülaattsüklaasi (sGC) (kardiopulmonaalse süsteemi ensüüm ja lämmastikoksiidi (NO) retseptor) stimulaator. Kui NO seondub sGC-ga, katalüüsib ensüüm signaalmolekuli – tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) – sünteesi. Intratsellulaarsel cGMP-l on oluline osa reguleerivates protsessides, mis mõjutavad veresoonte toonust, proliferatsiooni, fibroosi ja põletikku.

Pulmonaalset hüpertensiooni seostatakse endoteeli funktsioonihäirete, puuduliku NO sünteesi ja NO‑sGC‑cGMP‑tee ebapiisava stimulatsiooniga.

Riotsiguaadil on kaks toimemehhanismi. Stabiliseerides NO-sGC vahelist seondumist muudab riotsiguaat sGC endogeense NO suhtes tundlikuks. Riotsiguaat stimuleerib sGC-d ka otse, NO-st sõltumatult.

Riotsiguaat taastab NO-sGC-cGMP-tee ja suurendab cGMP moodustumist.

Farmakodünaamilised toimed

Riotsiguaat taastab NO-sGC-cGMP-tee, mis parendab märkimisväärselt kopsude vaskulaarset hemodünaamikat ja tõstab koormustaluvust.

Riotsiguaadi plasmasisalduse ja hemodünaamiliste näitajate (nt süsteemne ja pulmonaalne vaskulaarne resistentsus, süstoolne vererõhk ja südame minutimaht) vahel on otsene seos.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

*Efektiivsus PAH-iga täiskasvanud patsientidel*

Randomiseeritud topeltpime rahvusvaheline platseebokontrolliga III faasi uuring (PATENT‑1) viidi läbi 443 täiskasvanud patsiendiga, kes põdesid PAH-i (riotsiguaadi individuaalne annus kuni 2,5 mg 3 korda ööpäevas: n = 254, platseebo: n = 126, riotsiguaadi “piiristatud” annuse tiitrimine (*capped dose titration,* CT) kuni 1,5 mg-ni (uuritav annuserühm, statistilist analüüsi ei tehtud; n = 63)). Patsiendid kas ei olnud varem ravi saanud (50%) või olid saanud ravi ERA‑ga (43%) või prostatüskliini analoogiga (inhaleeritult (iloprost), suukaudselt (beraprost) või subkutaanselt (treprostiniil); 7%) ja kellel oli diagnoositud idiopaatiline või pärilik PAH (63,4%); PAH-iga seotud sidekoe haigus (25,1%) ja kaasasündinud südamehaigus (7,9%).

Esimese kaheksa nädala vältel muudeti riotsiguaadi annust iga kahe nädala järel vastavalt patsiendi süstoolsele vererõhule ja hüpotensiooni nähtudele või sümptomitele kuni optimaalse individuaalse annuse saavutamiseni (vahemikus 0,5…2,5 mg 3 korda ööpäevas), mida säilitati seejärel järgmised neli nädalat. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli platseebo suhtes korrigeeritud muutus algväärtusest 6MWD-s võrrelduna viimase visiidi (12. nädalal) tulemusega.

Viimasel visiidil ilmnes võrdluses platseeboga, et riotsiguaadi individuaalselt kohaldatud annusega oli 6MWD pikenenud 36 m võrra (95% CI: 20 m kuni 52 m; p < 0,0001). Varem ravi mitte saanud patsientidel (n = 189) paranes tulemus 38 m võrra ja eelnevalt ravitud patsientidel (n= 191) 36 m võrra (ravikavatsuslik analüüs, vt tabel 4). Edasine alamrühma analüüs näitas ERA-dega eelnevalt ravitud patsientidel (n = 167) ravitoimet 26 m (95% CI: 5 m kuni 46 m) ja eelnevalt prostatsükliini analoogidega ravitud patsientidel (n = 27) ravitoimet 101 m (95% CI: 27 m kuni 176 m).

**Tabel 4.** Riotsiguaadi toimed 6MWD-le viimasel visiidil uuringus PATENT‑1

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kõik patsiendid** | **Riotsiguaat IDT****(n = 254)** | **Platseebo****(n = 126)** | **Riotsiguaat CT****(n = 63)** |
| Algväärtus (m)[standardhälve] | 361[68] | 368[75] | 363[67] |
| Keskmine muutus algväärtusest (m)[standardhälve] | 30[66] | –6[86] | 31[79] |
| Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (m)95% CI, [p-väärtus] | 3620 kuni 52 [< 0,0001] |  |
| **III funktsionaalsesse klassi kuuluvad patsiendid** | **Riotsiguaat IDT****(n = 140)** | **Platseebo****(n = 58)** | **Riotsiguaat CT****(n = 39)** |
| Algväärtus (m)[standardhälve] | 338[70] | 347[78] | 351[68] |
| Keskmine muutus algväärtusest (m)[standardhälve] | 31[64] | –27[98] | 29[94] |
| Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (m)95% CI | 5835 kuni 81 |  |
| **II funktsionaalsesse klassi kuuluvad patsiendid** | **Riotsiguaat IDT****(n = 108)** | **Platseebo****(n = 60)** | **Riotsiguaat CT****(n = 19)** |
| Algväärtus (m)[standardhälve] | 392[51] | 393[61] | 378[64] |
| Keskmine muutus algväärtusest (m)[standardhälve] | 29[69] | 19[63] | 43[50] |
| Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (m)95% CI | 10-11 kuni 31 |  |
| **Varem ravi mitte saanud patsiendid**  | **Riotsiguaat IDT****(n = 123)** | **Platseebo****(n = 66)** | **Riotsiguaat CT****(n = 32)** |
| Algväärtus (m)[standardhälve] | 370[66] | 360[80] | 347[72] |
| Keskmine muutus algväärtusest (m)[standardhälve] | 32[74] | –6[88] | 49[47] |
| Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (m)95% CI | 3814  kuni 62 |  |
| **Varem ravi saanud patsiendid** | **Riotsiguaat IDT****(n = 131)** | **Platseebo****(n = 60)** | **Riotsiguaat CT****(n = 31)** |
| Algväärtus (m)[standardhälve] | 353[69] | 376[68] | 380[57] |
| Keskmine muutus algväärtusest (m)[standardhälve] | 27[58] | –5[83] | 12[100] |
| Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (m)95% CI | 3615 kuni 56 |  |

IDT (*individual dose titration*) – individuaalselt kohaldatud annus

CT (*capped titration*) – “piiristatud” annuse tiitrimine

Koormustaluvuse tõusuga kaasnes ka mitmete kliiniliselt oluliste teiseste tulemusnäitajate pidev paranemine. Need leiud vastasid paranemistele täiendavates hemodünaamilistes näitajates (vt tabel 5).

**Tabel 5.** Riotsiguaadi toimed PVR-ile ja NT‑proBNP-le viimasel visiidil uuringus PATENT‑1

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **PVR** | **Riotsiguaat IDT****(n = 232)** | **Platseebo****(n = 107)** | **Riotsiguaat CT****(n = 58)** |
| Algväärtus (düüni·s·cm-5) [standardhälve] | 791[452,6] | 834,1[476,7] | 847,8[548,2] |
| Keskmine muutus PVR-i algväärtusest (düüni·s·cm-5)[standardhälve] | –223[260,1] | –8,9[316,6] | –167,8[320,2] |
| Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (düüni·s·cm-5)95% CI, [p‑väärtus] | –225,7–281,4 kuni –170,1 [< 0,0001] |  |
| **NT‑proBNP** | **Riotsiguaat IDT****(n = 228)** | **Platseebo****(n = 106)** | **Riotsiguaat CT****(n = 54)** |
| Algväärtus (ng/l)[standardhälve] | 1026,7[1799,2] | 1228,1[1774,9] | 1189,7[1404,7] |
| Keskmine muutus algväärtusest (ng/l) [standardhälve] | –197,9[1721,3] | 232,4[1011,1] | –471,5[913,0] |
| Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (ng/l)95% CI, [p‑väärtus] | –431,8–781,5 kuni –82,1 [< 0,0001] |  |
| **Muutus WHO funktsionaalses klassis** | **Riotsiguaat IDT****(n = 254)** | **Platseebo****(n = 125)** | **Riotsiguaat CT****(n = 63)** |
| Paranenud | 53 (20,9%) | 18 (14,4%) | 15 (23,8%) |
| Stabiilne | 192 (75,6%) | 89 (71,2%) | 43 (68,3%) |
| Halvenenud | 9 (3,6%) | 18 (14,4%) | 5 (7,9%) |
| p‑väärtus | 0,0033 |  |

PVR (*pulmonary vascular resistance*) - kopsuringe vaskulaarne resistentsus

Riotsiguaadiga ravitud patsientidel tekkis kliinilise seisundi halvenemine märkimisväärselt hiljem kui platseeboga ravitud patsientidel (p = 0,0046; stratifitseeritud hüpoteesanalüüs) (vt tabel 6).

**Tabel 6.** Riotsiguaadi toimed kliinilise seisundi halvenemise juhtudele uuringus PATENT‑1

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kliinilise seisundi halvenemise juhud** | **Riotsiguaat IDT****(n = 254)** | **Platseebo****(n = 126)** | **Riotsiguaat CT****(n = 63)** |
| Patsiendid mis tahes kliinilise seisundi halvenemisega | 3 (1,2%) | 8 (6,3%) | 2 (3,2%) |
|  Surm | 2 (0,8%) | 3 (2,4%) | 1 (1,6%) |
|  Hospitaliseerimine pulmonaalse hüpertensiooni tõttu | 1 (0,4%) | 4 (3,2%) | 0 |
|  6MWD lühenemine pulmonaalse hüpertensiooni tõttu | 1 (0,4%) | 2 (1,6%) | 1 (1,6%) |
|  Funktsionaalse klassi pidev halvenemine pulmonaalse hüpertensiooni tõttu | 0 | 1 (0,8%) | 0 |
|  Uue pulmonaalse hüpertensiooni raviga alustamine | 1 (0,4%) | 5 (4,0%) | 1 (1,6%) |

Riotsiguaadiga ravitud patsientidel vähenes düspnoe tugevus Borg’i CR 10 skaalal märkimisväärselt (keskmine muutus algväärtusest (standardhälve): riotsiguaat –0,4 (2), platseebo 0,1 (2); p = 0,0022).

Ravi katkestamist põhjustanud kõrvaltoimeid esines mõlemas ravirühmas harvemini kui platseebot saavas rühmas (riotsiguaat IDT 1,0…2,5 mg 3,1%; riotsiguaat CT 1,6%; platseebo 7,1%).

*Pikaajaline PAH‑i ravi*

Avatud jätku-uuringusse (PATENT‑2) kaasati 396 täiskasvanud patsienti, kes olid lõpetanud uuringu PATENT‑1.

Uuringus PATENT‑2 oli kogu rühma keskmine (standardhälve) ravi kestus (ei sisalda ravi kestust uuringus PATENT‑1) 1375 (772) päeva ja mediaanne kestus 1331 päeva (vahemik 1…3565 päeva). Kokku oli ravi kestuseks 90% patsientidest ligikaudu 1 aasta (vähemalt 48 nädalat), 85% patsientidest ligikaudu 2 aastat (vähemalt 96 nädalat) ja 70% patsientidest ligikaudu 3 aastat (vähemalt 144 nädalat). Ravi kestus kokku oli 1491 patsiendiaastat.

PATENT‑2 uuringus täheldatud ohutusprofiil oli sarnane kesksete uuringutega. Pärast ravi riotsiguaadiga oli kogu uuringu populatsioonis keskmine 6MWD paranenud 12. kuul 50 m (n = 347), 24. kuul 46 m (n = 311) ja 36. kuul 46 m (n = 238) võrreldes algväärtustega. Paranenud 6MWD tulemused püsisid kuni uuringu lõpuni.

Tabelis 7 on toodud ülevaade patsientidest\*, kelle WHO funktsionaalne klass muutus riotsiguaadiga ravi ajal võrreldes uuringueelsega.

**Tabel 7.** WHO funktsionaalse klassi muutused uuringus PATENT‑2

|  |  |
| --- | --- |
|  | Muutus WHO funktsionaalses klassis (patsientide hulk (%)) |
| Ravi kestus uuringus PATENT‑2 | Paranes | Jäi samaks | Halvenes |
| 1 aasta (n = 358) | 116 (32%) | 222 (62%) | 20 (6%) |
| 2 aastat (n = 321) | 106 (33%) | 189 (59%) | 26 (8%) |
| 3 aastat (n = 257) | 88 (34%) | 147 (57%) | 22 (9%) |
| \* Patsiendid osalesid uuringus seni, kuni ravim sai riigis heakskiidu ja muutus kaubanduslikult kättesaadavaks. |

Pärast 1‑aastast riotsiguaadiga ravi oli elulemuse tõenäosus 97%, pärast 2‑aastast ravi 93% ja pärast 3‑aastast ravi 88%.

*Efektiivsus PAH‑iga lastel*

*PATENT‑CHILD*

Riotsiguaadi (manustatuna 3 korda ööpäevas) ohutust ja taluvust hinnati 24 nädala jooksul avatud kontrollrühmata uuringus 24 PAH‑iga lapsel vanuses 6 kuni < 18 aastat (mediaanvanus 9,5 aastat). Uuringusse kaasati ainult patsiendid, kes said püsiannuses ERA‑d (n = 15; 62,5%) või ERA‑d koos prostatsükliini analoogiga (n = 9; 37,5%) ja nad jätkasid uuringu ajal oma PAH‑i ravi. Uuringu peamiseks efektiivsuse tulemusnäitajaks oli koormustaluvus (6MWD).

PAH‑i etioloogia oli: idiopaatiline (n = 18; 75,0%), kaasasündinud püsiv PAH hoolimata šundi sulgemisest (n = 4; 16,7%), pärilik (n = 1; 4,2%) ja arenguhäirega seostatav pulmonaalne hüpertensioon (n = 1; 4,2%). Kaasati kaks selgelt piiritletud vanuserühma (≥ 6 kuni < 12 aastased [n = 6] ja ≥ 12 kuni < 18 aastased [n = 18]).

Uuringueelselt kuulus enamik patsientidest WHO II funktsionaalsesse klassi (n = 18, 75%), üks patsient (4,2%) kuulus WHO I funktsionaalsesse klassi ja viis patsienti (20,8%) WHO III funktsionaalsesse klassi. Uuringu alguses mõõdetud keskmine 6MWD oli 442,12 m.

24-nädalase raviperioodi lõpetas 21 patsienti, 3 patsienti katkestasid uuringus olemise kõrvaltoimete tõttu.

Patsientidel täheldatud muutused (algne *vs* 24. nädal):

* keskmine muutus 6MWD‑s võrreldes uuringu algusega oli +23,01 m (standardhälve 68,8) (n = 19);
* WHO funktsionaalne klass ei muutunud võrreldes uuringu alguses määratuga (n = 21);
* NT‑proBNP kontsentratsiooni mediaanmuutus oli –12,05 pg/ml (n = 14).

Kaks patsienti hospitaliseeriti südame parema poole puudulikkuse tõttu.

Pikaajalised andmed saadi 21 patsiendilt, kes lõpetasid uuringus PATENT‑CHILD esimese 24‑nädalase raviperioodi. Kõik patsiendid jätkasid riotsiguaadi manustamist kombinatsioonis kas ERA‑ga või ERA + prostatsükliini analoogidega. Keskmine ravi kestus riotsiguaadiga oli 109,79 ± 80,38 nädalat (kuni 311,9 nädalat); 37,5% (n = 9) patsientidest said ravi vähemalt 104 nädalat ja 8,3% (n = 2) vähemalt 208 nädalat.

Pikaajalises jätkufaasis ravi saanud patsientidel püsis 6MWD väärtus stabiilsena või paranes. Täheldatud keskmine muutus võrreldes uuringu algusega (enne ravi algust [uuring PATENT‑CHILD]) oli 6. kuul +5,86 m, 12. kuul –3,43 m, 18. kuul +28,98 m ja 24. kuul –11,80 m.

Uuringu algusega võrreldes ei muutunud enamikul patsientidest 24 kuu jooksul WHO II funktsionaalne klass. Kliinilist halvenemist (sh uuringu põhifaasi ajal) täheldati kokku 8 patsiendil (33,3%). 5 patsienti (20,8%) hospitaliseeriti südame parema poole puudulikkuse tõttu. Vaatlusperioodil ei teatatud ühestki surmajuhtumist.

*Idiopaatilise interstitsiaalse pneumooniaga seotud pulmonaalse hüpertensiooniga (IIP-PH) patsiendid*

Randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga II faasi uuring (RISE-IIP), mille eesmärk oli hinnata riotsiguaadi efektiivsust ja ohutust idiopaatilise interstitsiaalse pneumooniaga seotud pulmonaalse hüpertensiooniga (IIP-PH) täiskasvanud patsientidel, katkestati enne uuringu kavandatud lõppu, kuna riotsiguaati saanud patsientidel esines suurem suremuse ja raskete kõrvaltoimete risk ning ravimi oodatavat toimet ei saavutatud. Uuringu peamises faasis esines riotsiguaati saavatel patsientidel rohkem suremust (11% *vs* 4%) ja tõsiseid kõrvaltoimeid (37% *vs* 23%). Pikaajalises jätku-uuringus esines suremust enam patsientidel, kes läksid platseeborühmast üle riotsiguaadiga ravile (21%), kui neil kes jätkasid riotsiguaadi ravirühmas (3%).

Seetõttu on riotsiguaat idiopaatilise interstitsiaalse pneumooniaga seotud pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

**5.2 Farmakokineetilised omadused**

Imendumine

*Täiskasvanud*

Riotsiguaadi absoluutne biosaadavus on kõrge (94%). Riotsiguaat imendub kiiresti, maksimaalne kontsentratsioon (Cmax) saavutatakse 1…1,5 tunni jooksul pärast tableti sissevõtmist. Võtmine koos toiduga vähendas riotsiguaadi AUC-d vähesel määral, Cmax vähenes 35% võrra.

Purustatud ning vees või pehmes toidus suspendeeritud ja suu kaudu manustatud riotsiguaadi biosaadavus (AUC ja Cmax) sarnaneb tervelt manustatud tableti omale (vt lõik 4.2).

*Lapsed*

Lapsed said riotsiguaadi tabletti või suukaudset suspensiooni koos toiduga või ilma. Populatsiooni farmakokineetiline (FK) modelleerimine näitas, et pärast suukaudset manustamist tableti või suukaudse suspensioonina imendus riotsiguaat lastel sama hästi kui täiskasvanutel. Erinevusi tableti ja suukaudse suspensiooni imendumise kiiruses ega ulatuses ei täheldatud.

Jaotumine

*Täiskasvanud*

Täiskasvanutel on plasmavalkudega seondumine suur (ligikaudu 95%); peamised siduvad komponendid on seerumi albumiin ja alfa-1-happeline glükoproteiin. Jaotusruumala on mõõdukas - tasakaalukontsentratsiooni tingimustes ligikaudu 30 l.

*Lapsed*

Riotsiguaadi plasmavalkudega seondumise kohta lastel andmed puuduvad. Laste (vanusevahemikus 6 kuni < 18 aastat) populatsiooni farmakokineetika modelleerimise abil saadud hinnanguline jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni tingimustes (Vss) pärast riotsiguaadi suukaudset manustamist on keskmiselt 26 l.

Biotransformatsioon

*Täiskasvanud*

CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 ja CYP2J2 poolt katalüseeritav N-desmetüleerimine on riotsiguaadi peamine biotransformatsiooni tee, mille tulemusena tekib selle peamine tsirkuleeriv aktiivne metaboliit M‑1 (omab 1/10 kuni 1/3 riotsiguaadi farmakoloogilisest aktiivsusest), mis metaboliseeritakse järgnevalt farmakoloogiliselt inaktiivseks N-glükuroniidiks.

CYP1A1 katalüüsib riotsiguaadi põhimetaboliidi tekkimist maksas ja kopsudes ning seda indutseerivad teadaolevalt polütsüklilised aromaatsed süsivesinikud, mis sisalduvad näiteks sigaretisuitsus.

*Lapsed*

Laste ja alla 18‑aastaste noorukite kohta spetsiifilised metabolismi andmed puuduvad.

Eritumine

*Täiskasvanud*

Kogu riotsiguaat (lähteaine ja metaboliidid) väljutatakse nii neerude (33…45%) kui ka sapiteede/rooja kaudu (48…59%). Ligikaudu 4…19% manustatud annusest eritus muutumatul kujul neerude kaudu. Ligikaudu 9…44% manustatud annusest leiti roojast muutumatu riotsiguaadina.

*In vitro* andmete kohaselt on riotsiguaat ja selle põhimetaboliit transportvalkude P-gp (P‑glükoproteiin) ja BCRP (rinnavähi resistentsusvalk) substraadid. Süsteemse kliirensi 3…6 l/h alusel võib riotsiguaati lugeda madala kliirensiga ravimiks. Eritumise poolväärtusaeg on tervetel vabatahtlikel ligikaudu 7 tundi ja patsientidel ligikaudu 12 tundi.

*Lapsed*

Lastel ja alla 18‑aastastel noorukitel ei ole massitasakaalu uuringut tehtud ja andmed metabolismi kohta puuduvad. Laste (vanusevahemikus 6 kuni < 18 aastat) FK modelleerimise abil saadud hinnanguline kliirens (*clearance*, CL) pärast riotsiguaadi suukaudset manustamist on keskmiselt 2,48 l/h. Populatsiooni FK modelleerimise abil saadud poolväärtusaegade (t1/2) geomeetriline keskmine oli 8,24 h.

Lineaarsus

Riotsiguaadi farmakokineetilised omadused on annusevahemikus 0,5…2,5 mg lineaarsed. Riotsiguaadi plasmakontsentratsiooni (AUC) indiviididevaheline varieerumine (CV) on kõikide annuste lõikes ligikaudu 60%.

Farmakokineetiline profiil on lastel ja täiskasvanutel sarnane.

Erirühmad

*Sugu*

Farmakokineetiliste andmete alusel ei ole riotsiguaadi plasmatasemes soost tulenevaid olulisi erinevusi.

*Etniliste gruppide vahelised erinevused*

Täiskasvanutel ei osuta farmakokineetika andmed olulistele erinevustele etniliste gruppide vahel.

*Erinevad kehakaalu kategooriad*

Täiskasvanutel ei osuta farmakokineetika andmed ühelegi olulisele erinevusele riotsiguaadi plasmakontsentratsioonides, mis tuleneksid patsiendi kehakaalust.

*Maksafunktsiooni kahjustus*

Kerge maksafunktsiooni kahjustusega (klassifitseeritud kui Childi-Pugh’ A) tsirroosiga täiskasvanud patsientidel (mittesuitsetajad) oli riotsiguaadi keskmine AUC 35% võrra suurem, kui tervetel kontrollisikutel, mis mahub normaalse indiviididevahelise varieeruvuse piiridesse. Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (klassifitseeritud kui Childi-Pugh’ B) tsirroosiga patsientidel (mittesuitsetajad) oli riotsiguaadi keskmine AUC 51% võrra suurem kui tervetel kontrollisikutel. Andmed raske maksafunktsiooni kahjustusega (klassifitseeritud kui Childi-Pugh’ C) patsientide kohta puuduvad.

Maksafunktsiooni kahjustusega laste ja alla 18‑aastaste noorukite kohta kliinilised andmed puuduvad.

Patsiente, kelle ALAT oli > 3x ULN ja bilirubiin > 2x ULN, ei uuritud (vt lõik 4.4).

*Neerufunktsiooni kahjustus*

Üldiselt olid riotsiguaadi keskmised annusele ja kaalule normaliseeritud plasmakontsentratsiooni väärtused neerukahjustusega patsientidel kõrgemad kui normaalse neerufunktsiooni korral. Põhimetaboliidi vastavad väärtused olid neerukahjustusega patsientidel suuremad kui tervetel vabatahtlikel. Kerge (kreatiniini kliirens 80…50 ml/min), mõõduka (kreatiniini kliirens < 50…30 ml/min) või raske (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) neerukahjustusega mittesuitsetavatel inimestel suurenes riotsiguaadi plasmakontsentratsioon (AUC) vastavalt 53%, 139% või 54% võrra.

Andmeid on piiratud hulgal patsientide kohta, kelle kreatiniini kliirens on < 30 ml/min. Dialüüsi saavate patsientide kohta andmed puuduvad.

Eeldatakse, et riotsiguaat ei ole dialüüsitav, kuna ta seondub ulatuslikult plasmavalkudega.

Neerufunktsiooni kahjustusega laste ja alla 18‑aastaste noorukite kohta kliinilised andmed puuduvad.

**5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse annuse toksilisuse, fototoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvtoksilisuse uuringutes täheldatud toimed olid peamiselt põhjustatud riotsiguaadi ülemäärasest farmakodünaamilisest aktiivsusest (hemodünaamilised ja silelihaseid lõõgastavad toimed).

Rotipoegadel ja noortel kasvufaasis rottidel täheldati toimeid luude moodustumisele. Rotipoegadel olid muutusteks trabekulaarluu tihenemine ja hüperostoos ning metafüseaalse ja diafüseaalse luu ümberkujunemine. Rotipoegadel täheldati annuste puhul, mis on 10 korda suuremad kui seondumata AUC lastel, luumassi üldist suurenemist. Selle leiu kliiniline olulisus ei ole teada. Noortel kasvufaasis rottidel (annuste puhul, mis on ≤ 2 korda suuremad kui seondumata AUC lastel) ega täiskasvanud rottidel selliseid toimeid ei täheldatud. Ühtegi uut sihtorganit ei tuvastatud.

Rottide fertiilsuse uuringus ilmnes süsteemse plasmakontsentratsiooni juures, mis vastas ligikaudu 7‑kordsele inimeste kliinilisele annusele, munandite kaalu vähenemine. Samas ei ilmnenud toimeid isas- ja emasloomade fertiilsusele. Täheldati platsentabarjääri läbimist mõõdukal määral. Rottide ja küülikute arengutoksilisuse uuringud on näidanud riotsiguaadi reproduktsioonitoksilisust. Rottidel ilmnes südame väärarengute suurem esinemissagedus ja ka tiinusemäära vähenemine varajase ravimiga kokkupuute tõttu (emaslooma süsteemne plasmakontsentratsioon vastas ligikaudu 8‑kordsele inimese kliinilisele annusele - 2,5 mg 3 korda ööpäevas). Küülikutel ilmnes tiinuse katkemine ja lootetoksilisus alates süsteemsest plasmakontsentratsioonist, mis vastab ligikaudu 4‑kordsele inimese kliinilisele annusele (2,5 mg 3 korda ööpäevas).

**6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

**6.1 Abiainete loetelu**

* veevaba sidrunhape (E 330)
* maasika lõhna- ja maitseaine (koostis: maltodekstriin, propüleenglükool (E 1520), trietüültsitraat (E 1505), lõhna- ja maitseained))
* hüpromelloos
* mannitool (E 421)
* mikrokristalliline tselluloos ja naatriumkarmelloos
* naatriumbensoaat (E 211)
* sukraloos (E 955)
* ksantaankummi (E 415)

**6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

**6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on suspensioon stabiilne toatemperatuuril 14 päeva.

Manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni tuleb hoida püstiasendis.

**6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist, vt lõik 6.3.

**6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Ühes karbis on:

* + üks 250 ml merevaigukollasest klaasist (III tüüpi) pudel, suletud lastekindla keeratava korgiga (polüpropüleenist);
	+ üks 100 ml veesüstal (polüpropüleenist);
	+ üks pudeliadapter (polüpropüleen/polüetüleen/silikoon);
	+ kaks 5 ml gradueeringuga sinist süstalt (polüpropüleenist) suukaudseks annustamiseks.

5 ml süstla skaala algab 1 ml-st, skaalajaotis on 0,2 ml;

* + kaks 10 ml gradueeringuga sinist süstalt (polüpropüleenist) suukaudseks annustamiseks.

10 ml süstla skaala algab 2 ml-st, skaalajaotis on 0,5 ml.

**6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Pakendi infolehe lõpus on kasutusjuhend, milles on toodud üksikasjalikud juhised käsitsemiseks ning suukaudse suspensiooni valmistamiseks ja manustamiseks.

Manustamiskõlblikuks muutmine

Enne suspensiooni valmistamist peab patsient, lapsevanem ja/või hooldaja pesema käed korralikult vee ja seebiga ning kuivatama.

Enne manustamist tuleb graanulitele lisada karboniseerimata joogivett, et moodustuks homogeenne suspensioon. Täpsed juhised on pakendi infolehe lõpus olevas kasutusjuhendis.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Saksamaa

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/907/021

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. märts 2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. jaanuar 2019

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

**II LISA**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

* **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

* **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

* Euroopa Ravimiameti nõudel;
* kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**

**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

A. PAKENDI MÄRGISTUS

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP**

|  |
| --- |
| **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS** |

Adempas 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Adempas 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Adempas 1,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Adempas 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Adempas 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

riociguatum

|  |
| --- |
| **2. TOIMEAINE SISALDUS** |

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg või 2,5 mg riotsiguaati.

|  |
| --- |
| **3. ABIAINED** |

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt pakendi infolehest.

|  |
| --- |
| **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS** |

42 õhukese polümeerikattega tabletti

84 õhukese polümeerikattega tabletti

90 õhukese polümeerikattega tabletti

294 õhukese polümeerikattega tabletti

|  |
| --- |
| **5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE** |

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

|  |
| --- |
| **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS** |

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

|  |
| --- |
| **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)** |

|  |
| --- |
| **8. KÕLBLIKKUSAEG** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED** |

|  |
| --- |
| **10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE** |

|  |
| --- |
| **11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Saksamaa

Bayer (logo)

|  |
| --- |
| **12. MÜÜGILOA NUMBER** |

Adempas0,5 mg – 42 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/001

Adempas0,5 mg – 84 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/002

Adempas0,5 mg – 90 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/003

Adempas0,5 mg – 294 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg – 42 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/004

Adempas 1 mg – 84 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/005

Adempas 1 mg – 90 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/006

Adempas 1 mg – 294 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg – 42 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/007

Adempas 1,5 mg – 84 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/008

Adempas 1,5 mg – 90 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/009

Adempas 1,5 mg – 294 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg – 42 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/010

Adempas 2 mg – 84 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/011

Adempas 2 mg – 90 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/012

Adempas 2 mg – 294 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg – 42 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/013

Adempas 2,5 mg – 84 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/014

Adempas 2,5 mg – 90 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/015

Adempas 2,5 mg – 294 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/020

|  |
| --- |
| **13. PARTII NUMBER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED** |

|  |
| --- |
| **15. KASUTUSJUHEND** |

|  |
| --- |
| **16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)** |

Adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg või 2,5 mg

|  |
| --- |
| **17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood** |

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

|  |
| --- |
| **18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED** |

PC

SN

NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTER – 42, 84, 90, 294 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTI**

|  |
| --- |
| **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS** |

Adempas 0,5 mg tabletid

Adempas 1 mg tabletid

Adempas 1,5 mg tabletid

Adempas 2 mg tabletid

Adempas 2,5 mg tabletid

riociguatum

|  |
| --- |
| **2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI** |

Bayer (logo)

|  |
| --- |
| **3. KÕLBLIKKUSAEG** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. PARTII NUMBER** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. MUU** |

E

T

K

N

R

L

P

  

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KLAASPUDELI (SISALDAB GRAANULEID) VÄLISKARP**

|  |
| --- |
| **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS** |

Adempas 0,15 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid

riociguatum

|  |
| --- |
| **2. TOIMEAINE SISALDUS** |

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml suukaudset suspensiooni 0,15 mg riotsiguaati.

|  |
| --- |
| **3. ABIAINED** |

Sisaldab naatriumbensoaati (E 211). Lisateavet vt pakendi infolehest.

|  |
| --- |
| **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS** |

Suukaudse suspensiooni graanulid

Pudel sisaldab 10,5 g graanuleid või manustamiskõlblikuks muudetuna 208 ml.

1 veesüstal, 100 ml

2 sinist süstalt, 5 ml

2 sinist süstalt, 10 ml

1 pudeliadapter

|  |
| --- |
| **5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE** |

Paluge apteekril või arstil märkida pakendile järgmine teave:

Annus: ………….ml

3 korda ööpäevas

Lastele kehakaaluga alla 50 kg.

Valmistamisel loksutada vähemalt 60 sekundit.

Enne iga kasutamist loksutada vähemalt 10 sekundit.



Suukaudne pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

|  |
| --- |
| **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS** |

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

|  |
| --- |
| **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)** |

|  |
| --- |
| **8. KÕLBLIKKUSAEG** |

EXP

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on suspensioon stabiilne toatemperatuuril 14 päeva.

|  |
| --- |
| **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED** |

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte lasta külmuda. Valmistatud suspensiooni tuleb hoida püstiasendis.

|  |
| --- |
| **10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE** |

|  |
| --- |
| **11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Saksamaa

|  |
| --- |
| **12. MÜÜGILOA NUMBER** |

EU/1/13/907/021

|  |
| --- |
| **13. PARTII NUMBER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED** |

|  |
| --- |
| **15. KASUTUSJUHEND** |

|  |
| --- |
| **16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)** |

Adempas 0,15 mg/ml

|  |
| --- |
| **17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D‑vöötkood** |

Lisatud on 2D‑vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

|  |
| --- |
| **18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED** |

PC

SN

NN

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KLAASPUDELI (SISALDAB GRAANULEID) SILT**

|  |
| --- |
| **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS** |

Adempas 0,15 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid

riociguatum

|  |
| --- |
| **2. TOIMEAINE SISALDUS** |

Pudel sisaldab 10,5 g graanuleid, mis tuleb segada 200 ml veega. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml suukaudset suspensiooni 0,15 mg riotsiguaati.

|  |
| --- |
| **3. ABIAINED** |

Sisaldab naatriumbensoaati (E 211). Lisateavet vt pakendi infolehest.

|  |
| --- |
| **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS** |

Suukaudse suspensiooni graanulid

Pudel sisaldab 10,5 g graanuleid või manustamiskõlblikuks muudetuna 208 ml.

1 veesüstal, 100 ml

2 sinist süstalt, 5 ml

2 sinist süstalt, 10 ml

1 pudeliadapter

|  |
| --- |
| **5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE** |

Suukaudne pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Valmistamisel loksutada vähemalt 60 sekundit.

Enne iga kasutamist loksutada vähemalt 10 sekundit.



|  |
| --- |
| **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS** |

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

|  |
| --- |
| **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)** |

|  |
| --- |
| **8. KÕLBLIKKUSAEG** |

Kõlblikkusaeg (manustamiskõlblikuks muutmise kuupäev + 14 päeva):

EXP

|  |
| --- |
| **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED** |

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte lasta külmuda. Valmistatud suspensiooni tuleb hoida püstiasendis.

|  |
| --- |
| **10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE** |

|  |
| --- |
| **11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Saksamaa

|  |
| --- |
| **12. MÜÜGILOA NUMBER** |

EU/1/13/907/021

|  |
| --- |
| **13. PARTII NUMBER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED** |

|  |
| --- |
| **15. KASUTUSJUHEND** |

|  |
| --- |
| **16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)** |

|  |
| --- |
| **17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D‑vöötkood** |

|  |
| --- |
| **18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED** |

B. PAKENDI INFOLEHT

**Pakendi infoleht: teave kasutajale**

**Adempas 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

**Adempas 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

**Adempas 1,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

**Adempas 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

**Adempas 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

riotsiguaat (*riociguatum*)

**Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

1. Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
2. Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
3. Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
4. Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
5. Infoleht on koostatud teile kui ravimit võtvale isikule. Kui annate seda ravimit oma lapsele, siis asendage sõna „teie“ sõnaga „laps“.

**Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Adempas ja milleks seda kasutatakse

2. Mida on vaja teada enne Adempase võtmist

3. Kuidas Adempast võtta

4. Võimalikud kõrvaltoimed

5. Kuidas Adempast säilitada

6. Pakendi sisu ja muu teave

**1. Mis ravim on Adempas ja milleks seda kasutatakse**

Adempas sisaldab toimeainena guanülaattsüklaasi stimulaatorit riotsiguaati.

Seda kasutatakse täiskasvanutel ja 6-aastastel või vanematel lastel teatud pulmonaalse hüpertensiooni vormide raviks:

* **Krooniline trombembooliline pulmonaalne hüpertensioon** (*chronic thromboembolic pulmonary hypertension,* **CTEPH**)

Adempast kasutatakse CTEPH‑iga täiskasvanud patsientide raviks. CTEPH-iga patsientidel on kopsuveresooned verehüüvete tõttu sulgunud või kitsenenud. Ravimit saab kasutada CTEPH‑iga patsientidel, keda ei saa opereerida või patsientidel, kellel operatsioonijärgselt pulmonaalne hüpertensioon püsib või tekib uuesti.

* **Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon** (**PAH**)

Adempast kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga täiskasvanute ning 6‑aastaste või vanemate laste raviks. Nendel patsientidel on kopsuveresoonte seinad paksenenud ja veresooned ahenenud. PAH‑iga patsiendid võtavad Adempast koos teatud teiste ravimitega (endoteliini retseptori antagonistid), täiskasvanud võivad kasutada ka ainult Adempast (monoteraapia).

Pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel on südamest kopsu suunduvad veresooned ahenenud, mistõttu on südamel raskem kopsu verd pumbata. Selle tulemusel kõrgeneb kopsuveresoontes vererõhk. Kuna süda peab töötama tavapärasest tugevamini, tunnevad pulmonaalse hüpertensiooniga patsiendid väsimust, pearinglust ja hingeldust/õhupuudust. Adempas laiendab südamest kopsu suunduvaid veresooni, mille tulemusel vähenevad haiguse sümptomid ja paraneb patsientide füüsiline võimekus.

**2. Mida on vaja teada enne Adempase võtmist**

**Adempast ei tohi võtta, kui**

1. võtate **PDE-5 inhibiitoreid,** nt sildenafiili, tadalafiili, vardenafiili. Neid ravimeid kasutatakse kopsuarterite kõrge vererõhu raviks või erektsioonihäirete korral;

- teil on **rasked maksatalitluse häired**;

1. olete riotsiguaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**;
2. olete **rase**;
3. võtate nitraate või **lämmastikoksiidi doonoreid,** nt amüülnitritit. Neid ravimeid kasutatakse sageli kõrge vererõhu, rindkerevalu või südamehaiguse raviks. Nende hulka kuuluvad ka lõõgastusravimid ehk nn *poppers*;
4. võtate teisi Adempasega sarnaseid ravimeid, mida nimetatakse **lahustuva guanülaattsüklaasi stimulaatoriteks**, nt **veritsiguaati**. Kui te ei ole kindel, siis küsige oma arstilt;
5. teil on enne ravi alustamist Adempasega **madal vererõhk**. Ravi alustamiseks Adempasega peavad teie süstoolse vererõhu näitajad olema järgmised:
6. 90 mmHg või rohkem, kui olete vanuses 6 kuni < 12 aastat;
7. 95 mmHg või rohkem, kui olete vanuses 12 kuni < 18 aastat;
8. teil on kopsudes **vererõhk** **suurenenud**, mida seostatakse kopsude teadmata põhjusel armistumisega, mida nimetatakse idiopaatiliseks pulmonaalseks pneumooniaks.

Kui teil esineb mõni ülalnimetatud seisunditest, siis **pidage nõu oma arstiga** ja ärge Adempast kasutage.

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Adempase kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui

* teil on **pulmonaalne veno-oklusiivne haigus**, mis põhjustab teil **õhupuudust/hingeldust**, sest kopsu koguneb vedelik. Teile võidakse määrata mõni teine ravim;
* teil on hiljuti olnud raske **hingamisteede- ja** **kopsuverejooks**;
* te olete saanud ravi **veriköha** peatamiseks (bronhiaalarteri embolisatsioon);
* te võtate vere hüübimist vähendavaid ravimeid, sest need ravimid võivad põhjustada kopsuverejooksu. Arst teeb teile regulaarselt vereanalüüse ja mõõdab vererõhku.
* Arst võib otsustada jälgida teie vererõhku, kui
* teil on **madala vererõhu** sümptomid, nt pearinglus, minestustunne või te minestate või
* te võtate vererõhku alandavaid või uriinieritust suurendavaid ravimeid või
* teil on **probleeme südame või vereringega**;
* te olete üle 65‑aastane, kuna selles vanuserühmas esineb madalat vererõhku sagedamini.

**Teatage oma arstile, kui**

* teile **tehakse** **dialüüsi** või kui teie **neerud ei tööta korralikult**, sest selle ravimi kasutamine ei ole sel juhul soovitatav;
* teie **maks ei tööta korralikult**.

**Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui Adempase kasutamise ajal**

* tekib teil **õhupuudus/hingeldus**. Seda võib põhjustada vedeliku kogunemine kopsu. Kui selle põhjuseks on pulmonaalne veno-oklusiivsne haigus, siis võib arst otsustada ravi Adempasega lõpetada;
* te hakkate **suitsetama** või lõpetate ravi ajal **suitsetamise**, sest see võib mõjutada riotsiguaadi sisaldust veres.

**Lapsed ja noorukid**

* **Krooniline trombembooliline pulmonaalne hüpertensioon (CTEPH)**
* Adempast ei soovitata kasutada alla 18 aasta vanustel CTEPH‑iga patsientidel.
* **Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH)**
* Teile on välja kirjutatud Adempase tabletid. PAH‑i raviks on 6‑aastastele ja vanematele lastele kehakaaluga alla 50 kg saadaval ka Adempase suukaudse suspensiooni graanulid. Kehakaalu muutuste tõttu võivad patsiendid ravi ajal üle minna tablettidelt suukaudse suspensiooni kasutamisele ja vastupidi.

Ravimi efektiivsus ja ohutus ei ole tõestatud järgmistes laste rühmades:

* alla 6‑aastased lapsed, ohutuse kaalutlustel.

**Muud ravimid ja Adempas**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, eriti neid mis on loetletud järgnevalt.

1. **Järgmisi ravimeid ei tohi võtta:**
2. kõrge vererõhu või südamehaiguse ravimid, nagu **nitraadid ja amüülnitrit** või muud **lahustuva guanülaattsüklaasi stimulaatorid**, nt **veritsiguaat**. Neid ravimeid ei tohi võtta koos Adempasega;
3. kopsuarterites kõrget vererõhku alandavad ravimed, nt **sildenafiil,** **tadalafiil,** ei tohi võtta koos Adempasega. Teisi kopsuarterites kõrget vererõhku langetavaid ravimeid, nt **bosentaan** ja **iloprost,** tohib koos Adempasega kasutada, kuid te peate informeerima sellest oma arsti;
* erektsioonihäirete ravimid, nt **sildenafiil, tadalafiil, vardenafiil.** Neid ravimeid ei tohi võtta koos Adempasega.
* **Järgmised ravimid võivad suurendada Adempase sisaldust veres, mistõttu tõuseb kõrvaltoimete tekkerisk:**
* seeninfektsiooni ravimid, nt **ketokonasool, posakonasool, itrakonasool**;
* HIV ravimid, nt **abakaviir, atasanaviir, kobitsistaat, darunaviir, dolutegraviir, efavirens, elvitegraviir, emtritsitabiin, rilpiviriin** või **ritonaviir**;
* epilepsiaravimid, nt **fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal**;
* depressiooniravimid, nt **harilik naistepuna**;
* siiratud elundite äratõukereaktsiooni ennetavad ravimid, nt **tsüklosporiin**;
* kasvajavastased ravimid, nt **erlotiniib, gefitiniib**;
* iivelduse ja oksendamise puhul kasutatavad ravimid, nt **granisetroon**;
* maohaiguste või kõrvetiste ravimid ehk nn **antatsiidid**, nt **alumiiniumhüdroksiid/ magneesiumhüdroksiid**. Antatsiide tuleb võtta vähemalt 2 tundi enne või 1 tund pärast Adempase kasutamist.

**Adempas koos toiduga**

Adempast võib üldiselt võtta koos toiduga või eraldi.

Kui teie vererõhk kaldub olema madal, võtke Adempast alati ühtemoodi, kas koos toiduga või eraldi.

**Rasedus ja imetamine**

* **Rasestumisvastased vahendid:** rasestumisvõimelised naised ja neiud peavad Adempasega ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Pidage nõu oma arstiga, mis on raseduse vältimiseks teile sobivad meetodid. Lisaks peate iga kuu tegema rasedustesti.
* **Rasedus:** ärge kasutage Adempast raseduse ajal.
* **Imetamine:** selle ravimi kasutamise ajal ei ole rinnaga toitmine soovitatav, sest see võib imikule kahjulik olla. Enne selle ravimi kasutamist teavitage oma arsti, kui te toidate last rinnaga või kavatsete hakata rinnaga toitma. Teie arst otsustab koos teiega, kas lõpetada rinnaga toitmine või lõpetada Adempase kasutamine.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Adempas mõjutab mõõdukalt jalgrattaga sõitmise, autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Ravim võib põhjustada kõrvaltoimeid, nt pearinglust. Enne jalgrattaga sõitmist, auto juhtimist või masinate kasutamist peate olema teadlik selle ravimi kõrvaltoimetest (vt lõik 4).

**Adempas sisaldab laktoosi**

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

**Adempas sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

**3. Kuidas Adempast võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Adempas on saadaval tablettide ja suukaudse suspensiooni graanulitena.

Tabletid on mõeldud kasutamiseks täiskasvanutele ja lastele kehakaaluga vähemalt 50 kg. Suukaudse suspensiooni graanulid on lastele kehakaaluga alla 50 kg.

Ravi tohib alustada vaid kopsuarterite kõrge vererõhu ravimise kogemusega arst, kes jälgib teid ka ravi ajal. Ravi esimestel nädalatel peab arst korrapäraste ajavahemike järel mõõtma teie vererõhku. Kuna Adempas on saadaval erinevates tugevustes, siis ravi alguses tehtava regulaarse vererõhu kontrolli abil määrab arst kindlaks just teile sobiva annuse.

**Kuidas ravi alustada**

Arst ütleb teile, millise annuse peate võtma.

* Ravi algab tavaliselt väikese annusega.
* Arst suurendab annust aeglaselt olenevalt sellest, milline on teie ravivastus.
* Ravi esimestel nädalatel peab arst mõõtma teie vererõhku vähemalt iga kahe nädala tagant. See on oluline õige annuse määramiseks.

**Kuidas ravimit võtta**

Adempas on suukaudseks kasutamiseks. Tablette tuleb võtta 3 korda ööpäevas, iga 6…8 tunni järel.

*Purustatud tabletid*

Kui teil on raske tabletti tervelt alla neelata, pidage nõu oma arstiga Adempase muude manustamisviiside osas. Tableti võib vahetult enne võtmist purustada ja segada vee või pehme toiduga.

**Kui palju peate ravimit võtma**

Soovitatav algannus on 1 mg tablett võetuna 3 korda ööpäevas, kahe nädala vältel.

Teie arst suurendab annust iga kahe nädala järel kuni maksimaalse annuseni 2,5 mg 3 korda ööpäevas (maksimaalne ööpäevane annus 7,5 mg), v.a juhul, kui teie vererõhk läheb väga madalaks. Sellisel juhul määrab arst suurima teile sobiva Adempase annuse. Kõige sobivama annuse valib arst. Mõnedel patsientidel piisab ka väiksemast annusest manustatuna 3 korda ööpäevas.

**Kui olete 65‑aastane või vanem**

Teil võib olla suurem risk madala vererõhu tekkeks. Arst võib teie annust kohandada.

**Kui te suitsetate**

**Kui te suitsetate, siis on soovitatav see enne ravi alustamist lõpetada**, sest suitsetamine võib vähendada Adempase tablettide efektiivsust. Rääkige oma arstile, kui te suitsetate või lõpetate ravi ajal suitsetamise. Võimalik, et teie annust tuleb kohandada.

**Kui te võtate Adempast rohkem, kui ette nähtud**

Pöörduge oma arsti poole, kui olete võtnud Adempast rohkem kui ette nähtud ja märkate ükskõik milliseid kõrvaltoimeid (vt lõik 4). Kui teie vererõhk langeb (võib tekkida pearinglus), siis võite vajada kohest arstiabi.

**Kui te unustate Adempast võtta**

Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata. Kui te unustate annuse võtta, siis võtke järgmine annus tavapärasel ajal.

**Kui te lõpetate Adempase võtmise**

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist oma arstiga eelnevalt nõu pidamata, sest vastasel juhul võib teie haigus süveneda. Kui te ei ole ravimit võtnud 3 päeva või kauem, siis enne ravimi võtmise uuesti alustamist pidage nõu oma arstiga.

**Kui te lähete Adempasega ravilt üle sildenafiiliga või tadalafiiliga ravile või vastupidi**

Koostoimete vältimiseks ei tohi Adempast võtta koos PDE5 inhibiitoritega (sildenafiil, tadalafiil).

* Kui lähete üle ravile Adempasega:
* ärge alustage Adempase võtmist vähemalt 24 tunni jooksul pärast sildenafiili viimase annuse manustamist ega vähemalt 48 tunni jooksul pärast tadalafiili viimase annuse manustamist.
* Kui lähete üle ravilt Adempasega:
* lõpetage Adempase kasutamine vähemalt 24 tundi enne sildenafiili või tadalafiili kasutamise alustamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

**4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige **tõsisemad** kõrvaltoimed **täiskasvanutel** on:

* **veriköha** (hemoptüüs) (sage, võib esineda kuni ühel inimesel 10‑st);
* **äge kopsuverejooks** (pulmonaalne hemorraagia), mis võib põhjustada veriköha ja lõppeda surmaga (aeg-ajalt, võib esineda kuni ühel inimesel 100‑st).

Nende kõrvaltoimete tekkimisel **võtke viivitamatult ühendust oma arstiga**, sest te võite vajada kohest ravi.

**Võimalike kõrvaltoimete loetelu (täiskasvanud patsientidel)**

**Väga sage** (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

* pearinglus;
* peavalu;
* seedehäired (düspepsia);
* kõhulahtisus;
* halb enesetunne (iiveldus);
* oksendamine;
* jäsemete turse (perifeerne ödeem).

**Sage** (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

* seedetrakti põletik (gastroenteriit);
* madal vere punaliblede arv (aneemia), mille sümptomiteks on nahakahvatus, nõrkus või hingeldus;
* ebaregulaarne, tugev või kiire südamerütm (palpitatsioon);
* madal vererõhk (hüpotensioon);
* ninaverejooks (epistaksis);
* raskendatud nina kaudu hingamine (ninakinnisus);
* maopõletik (gastriit);
* kõrvetised (gastroösofageaalne refluks);
* neelamisraskus (düsfaagia);
* mao-, soolte- või kõhuvalu (seedetrakti- ja kõhuvalu);
* kõhukinnisus;
* kõhupuhitus.

**Kõrvaltoimed lastel**

Üldiselt olid kõrvaltoimed Adempasega ravitud **6 kuni < 18‑aastastel** **lastel** sarnased täiskasvanutel täheldatutega. **Lastel** kõige **sagedamini** esinenud kõrvaltoimed:

* **madal vererõhk** (hüpotensioon) (**väga sage**, võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10‑st);
* **peavalu** (**sage**, võib esineda kuni ühel inimesel 10‑st).

**Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5. Kuidas Adempast säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

**6. Pakendi sisu ja muu teave**

**Mida Adempas sisaldab**

- Toimeaine on riotsiguaat.

*Adempas 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,5 mg riotsiguaati.

*Adempas 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg riotsiguaati.

*Adempas 1,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1,5 mg riotsiguaati.

*Adempas 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2 mg riotsiguaati.

*Adempas 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg riotsiguaati.

- Teised koostisosad on:

Tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon (tüüp B), hüpromelloos 5 cP, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat ja naatriumlaurüülsulfaat (lisateavet laktoosi ja naatriumi kohta vt lõigu 2 lõpust).

Tableti kate: hüdroksüpropüültselluloos, hüpromelloos 3 cP, propüleenglükool (E 1520) ja titaandioksiid (E 171).

Adempas 1 mg ja 1,5 mg tablettides on ka kollast raudoksiidi (E 172).

Adempas 2 mg ja 2,5 mg tablettides on ka kollast raudoksiidi (E 172) ja punast raudoksiidi (E 172).

**Kuidas Adempas välja näeb ja pakendi sisu**

Adempase tabletid on õhukese polümeerikattega tabletid (tablett).

*Adempas 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

* Valged ümmargused kaksikkumerad 6 mm tabletid, mille ühel küljel on sõnast BAYER moodustatud ristiga sümbol ja teisel küljel number 0,5 ja täht R.

*Adempas 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

* Helekollased ümmargused kaksikkumerad 6 mm tabletid, mille ühel küljel on sõnast BAYER moodustatud ristiga sümbol ja teisel küljel number 1 ja täht R.

*Adempas 1,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

* Kollakas-oranžid ümmargused kaksikkumerad 6 mm tabletid, mille ühel küljel on sõnast BAYER moodustatud ristiga sümbol ja teisel küljel number 1,5 ja täht R.

*Adempas 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

* Heleoranžid ümmargused kaksikkumerad 6 mm tabletid, mille ühel küljel on sõnast BAYER moodustatud ristiga sümbol ja teisel küljel number 2 ja täht R.

*Adempas 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

* Punakas-oranžid ümmargused kaksikkumerad 6 mm tabletid, mille ühel küljel on sõnast BAYER moodustatud ristiga sümbol ja teisel küljel number 2,5 ja täht R.

Tabletid on karpides:

* 42 tabletti: 2 läbipaistvat nädalapäevadega märgistatud blistrit, igaühes 21 tabletti;
* 84 tabletti: 4 läbipaistvat nädalapäevadega märgistatud blistrit, igaühes 21 tabletti;
* 90 tabletti: 5 läbipaistvat blistrit, igaühes 18 tabletti;
* 294 tabletti: 14 läbipaistvat nädalapäevadega märgistatud blistrit, igaühes 21 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloa hoidja**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Saksamaa

**Tootja**

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

|  |  |
| --- | --- |
| **België / Belgique / Belgien**MSD BelgiumTél/Tel: +32(0)27766211dpoc\_belux@msd.com | **Lietuva**UAB Merck Sharp & DohmeTel: + 370 5 2780 247dpoc\_lithuania@msd.com |
| **България**Мерк Шарп и Доум България ЕООДTeл.: + 359 2 819 37 37info-msdbg@merck.com | **Luxembourg / Luxemburg**MSD BelgiumTel/Tél: +32(0)27766211dpoc\_belux@msd.com |
| **Česká republika**Merck Sharp & Dohme s.r.o.Tel: +420 233 010 111dpoc\_czechslovak@merck.com | **Magyarország**MSD Pharma Hungary Kft.Tel.: + 36 1 888 5300hungary\_msd@merck.com |
| **Danmark**MSD Danmark ApSTlf.: +45 4482 4000dkmail@msd.com | **Malta**Merck Sharp & Dohme Cyprus LimitedTel: 8007 4433 (+356 99917558)malta**\_**info@merck.com |
| **Deutschland**MSD Sharp & Dohme GmbHTel: +49 (0) 89 20 300 4500medinfo@msd.de | **Nederland**Merck Sharp & Dohme B.V. Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 5153153)medicalinfo.nl@merck.com |
| **Eesti**Merck Sharp & Dohme OÜTel: + 372 614 4200dpoc.estonia@msd.com | **Norge**MSD (Norge) ASTlf: + 47 32 20 73 00medinfo.norway@msd.com |
| **Ελλάδα**MSD Α.Φ.Ε.ΕΤηλ: + 30 210 98 97 300dpoc\_greece@merck.com | **Österreich**Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.Tel: +43 (0) 1 26 044dpoc\_austria@merck.com |
| **España**Merck Sharp & Dohme de España, S.A.Tel: +34 91 321 06 00msd\_info@msd.com | **Polska**MSD Polska Sp.z o.o.Tel: +48 22 549 51 00msdpolska@merck.com |
| **France**MSD FranceTél: + 33 (0) 1 80 46 40 40 | **Portugal**Merck Sharp & Dohme, LdaTel: + 351 214465700inform\_pt@merck.com |
| **Hrvatska**Merck Sharp & Dohme d.o.o.Tel: + 385 1 6611 333croatia\_info@merck.com | **România**Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.Tel: + 40 21 529 29 00msdromania@merck.com |
| **Ireland**Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) LimitedTel: +353 (0)1 2998700medinfo\_ireland@msd.com | **Slovenija**Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.Tel: + 386 1 5204201msd.slovenia@merck.com |
| **Ísland**Vistor ehf.Sími: + 354 535 7000 | **Slovenská republika**Merck Sharp & Dohme, s. r. o.Tel: + 421 2 58282010dpoc\_czechslovak@merck.com |
| **Italia**MSD Italia S.r.l.Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)dpoc.italy@msd.com | **Suomi/Finland**MSD Finland OyPuh/Tel: + 358 (0)9 804650info@msd.fi |
| **Κύπρος**Merck Sharp & Dohme Cyprus LimitedΤηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)cyprus**\_**info@merck.com | **Sverige**Merck Sharp & Dohme (Sweden) ABTel: + 46 77 5700488medicinskinfo@msd.com |
| **Latvija**SIA Merck Sharp & Dohme LatvijaTel.: + 371 67025300dpoc.latvia@msd.com |  |

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

**Pakendi infoleht: teave kasutajale**

**Adempas 0,15 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid**

riotsiguaat (*riociguatum*)

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

1. Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
2. Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu arsti või apteekriga.
3. Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
4. Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
5. Infoleht on koostatud teile kui ravimit võtvale isikule. Kui annate seda ravimit oma lapsele, siis asendage sõna „teie“ sõnaga „laps“.

**Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Adempas ja milleks seda kasutatakse

2. Mida on vaja teada enne Adempase kasutamist

3. Kuidas Adempast kasutada

4. Võimalikud kõrvaltoimed

5. Kuidas Adempast säilitada

6. Pakendi sisu ja muu teave

**1. Mis ravim on Adempas ja milleks seda kasutatakse**

Adempas sisaldab toimeainena guanülaattsüklaasi stimulaatorit riotsiguaati.

**Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon** (**PAH**)

Adempast kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga 6‑aastaste või vanemate laste raviks. Nendel patsientidel on kopsuveresoonte seinad paksenenud ja veresooned ahenenud. Adempast võetakse koos teatud teiste ravimitega (endoteliini retseptori antagonistid).

Pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel on südamest kopsu suunduvad veresooned ahenenud, mistõttu on südamel raskem kopsu verd pumbata. Selle tulemusel kõrgeneb kopsuveresoontes vererõhk. Kuna süda peab töötama tavapärasest tugevamini, tunnevad pulmonaalse hüpertensiooniga patsiendid väsimust, pearinglust ja hingeldust/õhupuudust. Adempas laiendab südamest kopsu suunduvaid veresooni, mille tulemusel vähenevad haiguse sümptomid ja paraneb patsientide füüsiline võimekus.

**2. Mida on vaja teada enne Adempase kasutamist**

**Adempast ei tohi kasutada, kui**

1. te kasutate **PDE-5 inhibiitoreid,** nt sildenafiili, tadalafiili, vardenafiili. Neid ravimeid kasutatakse kopsuarterite kõrge vererõhu raviks või erektsioonihäirete korral;

- teil on **rasked maksatalitluse häired**;

1. olete riotsiguaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**;
2. olete **rase**;
3. kasutate nitraate või **lämmastikoksiidi doonoreid,** nt amüülnitritit. Neid ravimeid kasutatakse sageli kõrge vererõhu, rindkerevalu või südamehaiguse raviks. Nende hulka kuuluvad ka lõõgastusravimid ehk nn *poppers*;
4. kasutate teisi Adempasega sarnaseid ravimeid, mida nimetatakse **lahustuva guanülaattsüklaasi stimulaatoriteks**, nt **veritsiguaati**. Kui te ei ole kindel, siis küsige oma arstilt;
5. teil on enne ravi alustamist Adempasega **madal vererõhk**. Ravi alustamiseks Adempasega peavad teie süstoolse vererõhu näitajad olema järgmised:
6. 90 mmHg või rohkem, kui olete vanuses 6 kuni < 12 aastat;
7. 95 mmHg või rohkem, kui olete vanuses 12 kuni < 18 aastat;
8. teil on kopsudes **vererõhk** **suurenenud**, mida seostatakse kopsude teadmata põhjusel armistumisega, mida nimetatakse idiopaatiliseks pulmonaalseks pneumooniaks.

Kui teil esineb mõni ülalnimetatud seisunditest, siis **pidage nõu oma arstiga** ja ärge Adempast kasutage.

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Adempase kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui

* teil on **pulmonaalne veno-oklusiivne haigus**, mis põhjustab teil õhupuudust/hingeldust, sest kopsu koguneb vedelik. Teile võidakse määrata mõni teine ravim;
* teil on hiljuti olnud raske **hingamisteede- ja** **kopsuverejooks**;
* te olete saanud ravi **veriköha** peatamiseks (bronhiaalarteri embolisatsioon);
* te võtate vere hüübimist vähendavaid ravimeid, sest need ravimid võivad põhjustada kopsuverejooksu. Arst teeb teile regulaarselt vereanalüüse ja mõõdab vererõhku.
* Arst võib otsustada jälgida teie vererõhku, kui
* teil on **madala vererõhu** sümptomid, nt pearinglus, minestustunne või te minestate või
* te võtate vererõhku alandavaid või uriinieritust suurendavaid ravimeid või
* teil on **probleeme südame või vereringega**;
* te olete üle 65‑aastane, kuna selles vanuserühmas esineb madalat vererõhku sagedamini.

**Teatage oma arstile, kui**

* teile **tehakse** **dialüüsi** või kui teie **neerud ei tööta korralikult**, sest selle ravimi kasutamine ei ole sel juhul soovitatav;
* teie **maks ei tööta korralikult**.

**Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui Adempase kasutamise ajal**

* tekib teil **õhupuudus/hingeldus**. Seda võib põhjustada vedeliku kogunemine kopsu. Kui selle põhjuseks on pulmonaalne veno-oklusiivne haigus, siis võib arst otsustada ravi Adempasega lõpetada;
* te hakkate **suitsetama** või lõpetate ravi ajal **suitsetamise**, sest see võib mõjutada riotsiguaadi sisaldust veres.

**Lapsed ja noorukid**

Teile on välja kirjutatud Adempase suukaudse suspensiooni graanulid. PAH‑i raviks on 6‑aastastele ja vanematele lastele kehakaaluga 50 kg ja rohkem saadaval ka Adempase tabletid. Kehakaalu muutuste tõttu võivad patsiendid ravi ajal üle minna tablettidelt suukaudse suspensiooni kasutamisele ja vastupidi.

Ravimi efektiivsus ja ohutus ei ole tõestatud järgmistes laste rühmades:

* alla 6‑aastased lapsed, ohutuse kaalutlustel.

**Muud ravimid ja Adempas**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, eriti neid mis on loetletud järgnevalt.

1. **Järgmisi ravimeid ei tohi võtta:**
2. kõrge vererõhu või südamehaiguse ravimid, nagu **nitraadid ja amüülnitrit** või muud **lahustuva guanülaattsüklaasi stimulaatorid**, nt **veritsiguaat**. Neid ravimeid ei tohi võtta koos Adempasega;
3. kopsuarterites kõrget vererõhku alandavad ravimid, nt **sildenafiil,** **tadalafiil,** ei tohi võtta koos Adempasega. Teisi kopsuarterites kõrget vererõhku langetavaid ravimeid, nt **bosentaan** ja **iloprost,** tohib koos Adempasega kasutada, kuid te peate informeerima sellest oma arsti;
* erektsioonihäirete ravimid, nt **sildenafiil, tadalafiil, vardenafiil.** Neid ravimeid ei tohi võtta koos Adempasega.
* **Järgmised ravimid võivad suurendada Adempase sisaldust veres, mistõttu tõuseb kõrvaltoimete tekkerisk:**
* seeninfektsiooni ravimid, nt **ketokonasool, posakonasool, itrakonasool**;
* HIV ravimid, nt **abakaviir, atasanaviir, kobitsistaat, darunaviir, dolutegraviir, efavirens, elvitegraviir, emtritsitabiin, rilpiviriin** või **ritonaviir**;
* epilepsiaravimid, nt **fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal**;
* depressiooniravimid, nt **harilik naistepuna**;
* siiratud elundite äratõukereaktsiooni ennetavad ravimid, nt **tsüklosporiin**;
* kasvajavastased ravimid, nt **erlotiniib, gefitiniib**;
* iivelduse ja oksendamise puhul kasutatavad ravimid, nt **granisetroon**;
* maohaiguse või kõrvetiste ravimid ehk nn **antatsiidid**, nt **alumiiniumhüdroksiid/ magneesiumhüdroksiid**. Antatsiide tuleb võtta vähemalt 2 tundi enne või 1 tund pärast Adempase kasutamist.

**Adempas koos toiduga**

Adempast võib üldiselt võtta koos toiduga või eraldi.

Kui teie vererõhk kaldub olema madal, võtke Adempast alati ühtemoodi, kas koos toiduga või eraldi.

**Rasedus ja imetamine**

* **Rasestumisvastased vahendid:** rasestumisvõimelised naised ja neiud peavad Adempasega ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Pidage nõu oma arstiga, mis on raseduse vältimiseks teile sobivad meetodid. Lisaks peate iga kuu tegema rasedustesti.
* **Rasedus:** ärge kasutage Adempast raseduse ajal.
* **Imetamine:** selle ravimi kasutamise ajal ei ole rinnaga toitmine soovitatav, sest see võib imikule kahjulik olla. Enne selle ravimi kasutamist teavitage oma arsti, kui te toidate last rinnaga või kavatsete hakata rinnaga toitma. Teie arst otsustab koos teiega, kas lõpetada rinnaga toitmine või lõpetada Adempase kasutamine.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Adempas mõjutab mõõdukalt jalgrattaga sõitmise, autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Ravim võib põhjustada kõrvaltoimeid, nt pearinglust. Enne jalgrattaga sõitmist, auto juhtimist või mis tahes tööriistade või masinate kasutamist peate olema teadlik selle ravimi kõrvaltoimetest (vt lõik 4).

**Adempas sisaldab naatriumbensoaati**

Ravim sisaldab 1,8 mg naatriumbensoaati (E 211) suukaudse suspensiooni ühes milliliitris.

**Adempas sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab 0,5 mg naatriumi suukaudse suspensiooni ühes milliliitris. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi suukaudse suspensiooni ühes milliliitris, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

**3. Kuidas Adempast kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Adempas on saadaval tablettide ja suukaudse suspensiooni graanulitena.

Tabletid on mõeldud kasutamiseks täiskasvanutele ja lastele kehakaaluga vähemalt 50 kg. Suukaudse suspensiooni graanulid on lastele kehakaaluga alla 50 kg.

**Kuidas ravi alustada**

Arst ütleb teile, millise annuse peate võtma.

* Ravi algab tavaliselt väikese annusega.
* Arst suurendab annust aeglaselt olenevalt sellest, milline on teie ravivastus.
* Ravi esimestel nädalatel peab arst mõõtma teie vererõhku vähemalt iga kahe nädala tagant. See on oluline õige annuse määramiseks.

Arst arvutab välja ja ütleb teile mitu milliliitrit (ml) suukaudset suspensiooni võtta. **Annust ei tohi ise muuta.** Suspensioonikoguse (ml) mõõtmiseks tuleb kasutada ühte Adempase karbis olevat sinist süstalt. Arst või apteeker ütleb teile, millist sinist süstalt (5 ml või 10 ml) kasutada.

**Enne kasutamist**

* Veenduge, et karbile oleks märgitud õige annus. Kui seda ei ole tehtud, küsige annust arstilt või apteekrilt. Hoidke karp alles, kuni suukaudse suspensiooni graanulid on ära kasutatud.
* Adempase suukaudse suspensiooni valmistamisel ja kasutamisel järgige hoolikalt karbis olevat kasutusjuhendit, et vältida valest käsitsemisest tulenevaid probleeme nt tükkide või sette teket suspensioonis.
* Ravimi pakendis on kõik vahendid suukaudse suspensiooni valmistamiseks ja manustamiseks. Mullide tekke vältimiseks kasutage ainult karboniseerimata vett.

Õige annustamise tagamiseks **kasutage** Adempase manustamiseks **ainult pakendis olevaid süstlaid**. Ärge kasutage suspensiooni võtmiseks mingit muud vahendit, nt teistsugust süstalt, lusikat jms.

**Kuidas ravimit võtta**

Adempas on suukaudseks kasutamiseks, iga annus tuleb alla neelata. Patsient peab alla neelema kogu annuse. Võtke Adempast 3 korda ööpäevas, ligikaudu iga 6…8 tunni järel.

**Kui palju peate ravimit võtma**

Ravi algusetapis määrab arst suukaudse suspensiooni annuse iga 2 nädala järel. Arst kohandab annust teie kehakaalu ja vererõhu järgi. Maksimaalne annus oleneb teie kehakaalust. Arst otsustab kehakaalu muutuse põhjal, kas ja millal minna üle tablettidelt suukaudse suspensiooni kasutamisele ja vastupidi.

**Kui te suitsetate**

**Kui te suitsetate, siis on soovitatav see enne ravi alustamist lõpetada**, sest suitsetamine võib vähendada selle ravimi efektiivsust. Rääkige oma arstile, kui te suitsetate või lõpetate ravi ajal suitsetamise. Võimalik, et teie annust tuleb kohandada.

**Kui te võtate Adempast rohkem, kui ette nähtud**

Pöörduge oma arsti poole, kui olete võtnud Adempast rohkem kui ette nähtud ja märkate ükskõik milliseid kõrvaltoimeid (vt lõik 4). Kui vererõhk langeb (võib tekkida pearinglus), siis võite vajada kohest arstiabi.

**Kui te unustate Adempast võtta**

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui te unustate annuse võtta, siis võtke järgmine annus tavapärasel ajal.

**Kui te lõpetate Adempase kasutamise**

Ärge lõpetage selle ravimi kasutamist oma arstiga eelnevalt nõu pidamata, sest vastasel juhul võib teie haigus süveneda. Kui te ei ole ravimit võtnud 3 päeva või kauem, siis enne ravimi võtmise uuesti alustamist pidage nõu oma arstiga.

**Kui te lähete Adempasega ravilt üle sildenafiiliga või tadalafiiliga ravile või vastupidi**

Koostoimete vältimiseks ei tohi Adempast võtta koos PDE5 inhibiitoritega (sildenafiil, tadalafiil).

* Kui lähete üle ravile Adempasega:
* ärge alustage Adempase võtmist vähemalt 24 tunni jooksul pärast sildenafiili viimase annuse manustamist ega vähemalt 48 tunni jooksul pärast tadalafiili viimase annuse manustamist.
* Kui lähete üle ravilt Adempasega:
* lõpetage Adempase kasutamine vähemalt 24 tundi enne sildenafiili või tadalafiili kasutamise alustamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

**4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised, nende tekkimisel **võtke** **viivitamatult ühendust oma arstiga**, sest te võite vajada kohest ravi.

**Kõrvaltoimed lastel**

Üldiselt olid kõrvaltoimed Adempasega ravitud **alla 18‑aastastel** **lastel** sarnased täiskasvanutel täheldatutega. **Lastel** kõige **sagedamini** esinenud kõrvaltoimed:

* **madal vererõhk** (hüpotensioon) (**väga sage**, võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10‑st);
* **peavalu** (**sage**, võib esineda kuni ühel inimesel 10‑st).

**Võimalike kõrvaltoimete loetelu (täiskasvanud patsientidel)**

**Väga sage** (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

* pearinglus;
* peavalu;
* seedehäired (düspepsia);
* kõhulahtisus;
* halb enesetunne (iiveldus);
* oksendamine;
* jäsemete turse (perifeerne ödeem).

**Sage** (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

* seedetrakti põletik (gastroenteriit);
* madal vere punaliblede arv (aneemia), mille sümptomiteks on nahakahvatus, nõrkus või hingeldus;
* ebaregulaarne, tugev või kiire südamerütm (palpitatsioon);
* madal vererõhk (hüpotensioon);
* ninaverejooks (epistaksis);
* raskendatud nina kaudu hingamine (ninakinnisus);
* maopõletik (gastriit);
* kõrvetised (gastroösofageaalne refluks);
* neelamisraskus (düsfaagia);
* mao-, soolte- või kõhuvalu (seedetrakti- ja kõhuvalu);
* kõhukinnisus;
* kõhupuhitus.

**Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5. Kuidas Adempast säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli sildil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Mitte lasta külmuda.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on suspensiooni kõlblikkusaeg toatemperatuuril 14 päeva.

Valmistatud suspensiooni tuleb hoida püstiasendis.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

**6. Pakendi sisu ja muu teave**

**Mida Adempas sisaldab**

- Toimeaine on riotsiguaat.

Pärast valmistamist sisaldab suukaudne suspensioon 10,5 g graanuleid ja 200 ml vett, moodustades 208 ml suspensiooni, riotsiguaadi sisaldusega 0,15 mg/ml‑s.

- Teised koostisosad on veevaba sidrunhape (E 330), maasika lõhna- ja maitseaine, hüpromelloos, mannitool (E 421), mikrokristalliline tselluloos ja naatriumkarmelloos, naatriumbensoaat (E 211) (lisateave naatriumbensoaadi ja naatriumi kohta vt lõigu 2 lõpp), sukraloos (E 955), ksantaankummi (E 415).

**Kuidas Adempas välja näeb ja pakendi sisu**

Adempase graanulid on valged või valkjad.

Pakendi sisu:

* + üks pudel (pruunist klaasist), mis sisaldab 10,5 g Adempase graanuleid, suletud lastekindla keeratava korgiga;
	+ üks 100 ml veesüstal (ainult ühekordseks kasutamiseks), mida kasutatakse 200 ml vee mõõtmiseks ja pudelisse lisamiseks;
	+ üks pudeliadapter (pudeli ja sinise süstla ühendamiseks);
	+ kaks sinise kolviga 5 ml sinist süstalt (üks on varusüstal) Adempase pudelist välja tõmbamiseks ja suukaudseks manustamiseks. 5 ml süstla skaala algab 1 ml-st, skaalajaotis on 0,2 ml;
	+ kaks sinise kolviga 10 ml sinist süstalt (üks on varusüstal) Adempase pudelist välja tõmbamiseks ja suukaudseks manustamiseks. 10 ml süstla skaala algab 2 ml-st, skaalajaotis on 0,5 ml.

**Müügiloa hoidja**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Saksamaa

**Tootja**

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

|  |  |
| --- | --- |
| **België / Belgique / Belgien**MSD BelgiumTél/Tel: +32(0)27766211dpoc\_belux@msd.com | **Lietuva**UAB Merck Sharp & DohmeTel: + 370 5 2780 247dpoc\_lithuania@msd.com |
| **България**Мерк Шарп и Доум България ЕООДTeл.: + 359 2 819 37 37info-msdbg@merck.com | **Luxembourg / Luxemburg**MSD BelgiumTel/Tél: +32(0)27766211dpoc\_belux@msd.com |
| **Česká republika**Merck Sharp & Dohme s.r.o.Tel: +420 233 010 111dpoc\_czechslovak@merck.com | **Magyarország**MSD Pharma Hungary Kft.Tel.: + 36 1 888 5300hungary\_msd@merck.com |
| **Danmark**MSD Danmark ApSTlf.: + 45 4482 4000dkmail@msd.com | **Malta**Merck Sharp & Dohme Cyprus LimitedTel: 8007 4433 (+356 99917558)malta**\_**info@merck.com |
| **Deutschland**MSD Sharp & Dohme GmbHTel: +49 (0) 89 20 300 4500medinfo@msd.de | **Nederland**Merck Sharp & Dohme B.V. Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 5153153)medicalinfo.nl@merck.com |
| **Eesti**Merck Sharp & Dohme OÜTel: + 372 614 4200dpoc.estonia@msd.com | **Norge**MSD (Norge) ASTlf: + 47 32 20 73 00medinfo.norway@msd.com |
| **Ελλάδα**MSD Α.Φ.Ε.ΕΤηλ: + 30 210 98 97 300dpoc\_greece@merck.com | **Österreich**Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.Tel: +43 (0) 1 26 044dpoc\_austria@merck.com |
| **España**Merck Sharp & Dohme de España, S.A.Tel: +34 91 321 06 00msd\_info@msd.com | **Polska**MSD Polska Sp.z o.o.Tel: +48 22 549 51 00msdpolska@merck.com |
| **France**MSD FranceTél: + 33 (0) 1 80 46 40 40 | **Portugal**Merck Sharp & Dohme, LdaTel: + 351 214465700inform\_pt@merck.com |
| **Hrvatska**Merck Sharp & Dohme d.o.o.Tel: + 385 1 6611 333croatia\_info@merck.com | **România**Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.Tel: + 40 21 529 29 00msdromania@merck.com |
| **Ireland**Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) LimitedTel: +353 (0)1 2998700medinfo\_ireland@msd.com | **Slovenija**Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.Tel: + 386 1 5204201msd.slovenia@merck.com |
| **Ísland**Vistor ehf.Sími: + 354 535 7000 | **Slovenská republika**Merck Sharp & Dohme, s. r. o.Tel: + 421 2 58282010dpoc\_czechslovak@merck.com |
| **Italia**MSD Italia S.r.l.Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)dpoc.italy@msd.com | **Suomi/Finland**MSD Finland OyPuh/Tel: + 358 (0)9 804650info@msd.fi |
| **Κύπρος**Merck Sharp & Dohme Cyprus LimitedΤηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)cyprus**\_**info@merck.com | **Sverige**Merck Sharp & Dohme (Sweden) ABTel: + 46 77 5700488medicinskinfo@msd.com |
| **Latvija**SIA Merck Sharp & Dohme LatvijaTel.: + 371 67025300dpoc.latvia@msd.com |  |

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

**Kasutusjuhend**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Adempas 0,15 mg/ml** | **250 ml pudel, mis sisaldab 10,5 g Adempase graanuleid suukaudse suspensiooni valmistamiseks** **Toimeaine: riotsiguaat****Suukaudse suspensiooni (graanulite-vee segu) valmistamine ja manustamine** |
|  | **Enne alustamist**  | * Adempase suspensioon on ainult suukaudseks manustamiseks.
* Teie lapse raviarst ütleb teile õige annuse ja manustamise sageduse.
* Kasutage ravimit **alati** arsti poolt määratud annuses. Laske annus ja manustamise sagedus märkida ravimi karbile selleks ettenähtud kohta. Hoidke karp ravimi kasutamise ajal alles. Kui annust ei ole karbile märgitud, küsige seda arstilt või apteekrilt.
* **Äge muutke annust ise.**
* Enne Adempase esmakordset kasutamist ja enne iga annuse manustamist lugege hoolikalt kogu kasutusjuhendit.
* Enne alustamist veenduge, et saaksite juhistest aru. Vastasel juhul võtke ühendust oma arsti või apteekriga.
* Hoidke kasutusjuhend alles, et seda Adempase kasutamise ajal vajadusel hiljem uuesti lugeda.
* Lisateave Adempase kohta on toodud pakendi infolehes.
 |
|  | **Pange tähele!** | **Ärge** võtke üksikuid esemeid pakendist välja enne, kui seda juhistes öeldakse.**Ärge** kasutage Adempast, kui mis tahes eseme pakend on avatud või kahjustatud.**Ärge** kasutage Adempast pärast karbile märgitud kõlblikkusaega.Karp sisaldab väikesi osi, mis võivad hingamisteedesse sattumisel põhjustada lämbumisohtu. **Hoida imikute ja väikelaste eest kättesaamatus kohas.****Ärge kasutage** siniseid süstlaid mitmel patsiendil, sest see võib põhjustada nakkuste levikut.Adempase suukaudse suspensiooni valmistamisel ja kasutamisel järgige seda kasutusjuhendit. **Mis tahes küsimuste** tekkimisel võtke ühendust oma arsti, apteekri või infolehe lõpus toodud müügiloa hoidja kohaliku esindajaga. |
|  |  |  |
|  | **Pakendi sisu** | Igas karbis on: |
|  |  | **1 lastekindla keeratava korgiga pudel**, milles on Adempase graanulid |
|  |  | **1 pakendatud 100 ml veesüstal** (ainult ühekordseks kasutamiseks) |
|  |  | **1 pakendatud pudeliadapter** |
|  |  | **2 pakendatud 5 ml sinist süstalt** (üks on varusüstal) |
|  |  | **2 pakendatud 10 ml sinist süstalt** (üks on varusüstal)  |
|  | **Adempase kasutamine**  | * Adempase suspensioon on ainult suukaudseks kasutamiseks.
	+ - Teie lapse arst ütleb teile annuse õige koguse ja manustamissageduse.
		- Kasutage seda ravimit **alati** arsti poolt määratud koguses, laske väljakirjutatud annus ja manustamissagedus märkida ravimi karbile selleks ettenähtud kohta. Hoidke karp ravimi kasutamise ajal alles. Kui annustamist ei ole karbile märgitud, küsige vastavat teavet oma lapse arstilt või apteekrilt.
* **Ärge muutke annust ise.**
* Järgige järgmistes lõikudes toodud üksikasjalikke kasutusjuhiseid.
* Hoidke kasutusjuhend alles, et seda vajadusel hiljem Adempase kasutamise ajal uuesti lugeda.
* Järgige hoolikalt manustamisjuhiseid.
 |
|  | **Suukaudse suspensiooni valmistamine** |
|  | **Valmistamine – ettevalmistused** | Suspensiooni valmistamine toimub iga uue pakendi puhul üks kord. Enne suukaudse suspensiooni valmistamist: |
|  |  | 1. Enne alustamist vajate järgmisi esemeid:
* kahte anumat (tass või kauss):
* üks anum täitke joogiveega,
* teine anum jätke tühjaks.
1. Pange valmis ka järgmised esemed:
* anum vähemalt 300 ml gaseerimata veega (toatemperatuuril),
* lapp üleliigse vee ära pühkimiseks.
 |
|  |  | 1. Peske käed korralikult vee ja seebiga ning seejärel kuivatage.
 |
|  |  | 1. Kontrollige ravimi kõlblikkusaega karbil.

**Ärge** kasutage ravimit pärast kõlblikkusaja möödumist. |
|  | **200** **ml vee lisamine graanuleid sisaldavasse 250 ml pudelisse** |
|  |  | Iga kord, kui võtate kasutusele uue ravimi karbi, kasutage ainult selles uues karbis sisalduvaid esemeid. |
|  |  | * Koputage pudelit ettevaatlikult vastu kätt, kuni graanulid ei ole enam tükkis.
* **Olge ettevaatlik**, sest pudel on klaasist.
 |
|  |  | 1. Keerake pudelilt lastekindel kork (vajutage alla ja pöörake vastupäeva).
 |
|  |  | 1. Võtke pakendist välja veesüstal.
2. Torgake veesüstla ots veeanumasse.
3. Tõmmake süstlasse rohkem kui 100 ml vett.
4. Selleks tõmmake süstla kolvivart enda poole. Veenduge, et süstla ots oleks täitmise ajal veepiirist allpool. Nii väldite õhumullide sattumist süstlasse.
5. Võtke süstal veest välja.
 |
|  |  | 1. Pöörake veesüstal püsti, nii et süstla ava jääb ülespoole.

🡪 Kui hoiate süstalt püstiasendis, liiguvad õhumullid üles.Koputage sõrmedega vastu süstalt, see aitab õhumullidel üles liikuda. |
|  |  | 1. Suruge kolvivart sissepoole, kuni selle ülemine serv jõuab 100 ml märgini.

🡪 Kolvi surumisel võib süstla otsast vett välja tulla, kuivatage see lapiga ära.

|  |
| --- |
| **Pange tähele!** |
| Suspensiooni nõuetekohase kontsentratsiooni saavutamiseks **peab** süstla kolvi must ülemine serv **olema täpselt ühel joonel 100 ml märgiga**. |

 |
|  |  | 1. Hoides veesüstalt püsti, ava ülespoole, kontrollige hoolikalt, et:
* süstlas oleva vee kogus oleks õige,
* vees ei oleks õhumulle.

Väikesed õhumullid ei ole olulised, kuid suured õhumullid tuleb eemaldada. |
|  | A diagram of a measuring device  Description automatically generated | 1. Kui süstal ei ole korralikult täidetud või sisaldab liiga palju õhku
	1. Tühjendage veesüstal.
	2. Korrake toiminguid c. kuni i.
 |
|  |  | 1. Asetage täidetud veesüstal pudeliavale.
 |
|  |  | 1. Hoidke pudelit kindlalt paigal.

Vajutage kolvivart aeglaselt alla.**Pudelisse tuleb lisada kogu süstlas olev vesi.** |
|  |  | 1. **Korrake vee lisamise toimingut (c. kuni l.) veel üks kord.**
 |
|  | A drawing of a bottle  Description automatically generated | **Pange tähele!****Graanuleid sisaldavasse pudelisse tuleb lisada kokku 200 ml vett (2 x 100 ml).** |
| **Adapteri paigaldamine ja suukaudse suspensiooni segamine** |
|  |  | 1. Võtke pudeliadapter pakendist välja.
 |
|  |  | 1. Suruge adapter **täielikult** pudelikaela sisse.
 |
|  |  | 1. Keerake kork tugevalt pudelile.
 |
|  | **A black and white image of a hand holding a watch  Description automatically generated** | 1. Loksutage pudelit **ettevaatlikult** **vähemalt 60 sekundit.**

🡪 Sellega tagate, et suspensioon on hästi segunenud. |
|  |  | 1. Kontrollige, et suspensioon oleks ühtlaselt segunenud:
* selles ei ole tükke,
* selles ei ole setet.
 |
|  | **Pange tähele!**  | Täpse annuse tagamiseks **ei tohi** suspensioon sisaldada tükke ega setet. Ärge kasutage ravimit, kui selles on tükke või setet. |
|  |  | 1. Kui suspensioonis on **tükke või setet**

🡪 keerake pudel tagurpidi🡪 loksutage pudelit eri suundades🡪 vajadusel oodake veidi ja loksutage uuesti, kuni suspensioonis ei ole enam tükke ega setet.**Ärge lisage pudelisse rohkem vett.** |
|  | A hand holding a pen and a bottle  Description automatically generated | Suspensiooni kõlblikkusaeg toatemperatuuril on 14 päeva.1. Kirjutage pudeli sildile äsja valmistatud suspensiooni kõlblikkusaeg:

**Kõlblikkusaeg (manustamiskõlblikuks muutmise kuupäev + 14 päeva)**Kõrvalolev pilt on illustratiivne.  |
|  | **Väljakirjutatud annuse seadistamine iga uue sinise süstla kasutusele võtmisel** |
|  | **Pange tähele!**  | **Kui annus on sinisel süstlal fikseeritud, ei saa seda enam muuta.*** **Ärge eemaldage süstlalt äratõmmatavat silti enne, kui seda on juhistes öeldud.**
* Sinisel süstlal on annuse seadistamiseks **punane** nupp, mis on algselt kaetud äratõmmatava sildiga.
* Vajutada **punast** nuppu fikseeritakse süstla maht. Seda saab teha ainult ühe korra.
* **Ärge** vajutage **punast** nuppu enne, kui seda on kasutusjuhendis öeldud.
 |
|  | **Sobiva sinise süstla valimine** | Karbis on erineva mahuga sinised süstlad:* **5 ml sinised süstlad** on **1...5 ml** annuste manustamiseks,
* **10 ml sinised süstlad** on suuremate kui **5 ml** annuste manustamiseks.

Juhul kui määratud annus on 11 ml: Võtke sinise 10 ml süstlaga 2 x 5,5 ml suspensiooni. |
|  | A syringe with label  Description automatically generatedSilt | 1. Vastavalt arsti poolt määratud annusele, valige sobiv sinine süstal.
2. Võtke sinine süstal pakendist välja.
 |
|  | **Annuse seadistamine uuel sinisel süstlal** | Sinisel süstlal on skaala (ml).* 5 ml süstla skaala algab 1 ml-st. Süstla skaalajaotis on 0,2 ml.
* 10 ml süstla skaala algab 2 ml-st. Süstla skaalajaotis on 0,5 ml.
 |
|  |  |  |
|  |  | 1. Kontrollige annust, mis on kirjutatud karbile selleks ettenähtud kohta.
 |
|  |  | 1. **Kui annustamist ei ole karbile kirjutatud,** siis küsige seda teavet oma arstilt.
 |
|  |  | 1. Hoidke sinist süstalt püstiasendis, ava üleval pool.
 |
|  |  | 1. Tõmmake kolvivart **aeglaselt** allapoole, kuni selle ülaserv jõuab manustatava annuse märgini.

Kolvivarre liigutamisel kuulete skaala iga tähise juures klõpsatust. |
|  | **Pange tähele!**  | Kolvi ülemine serv **peab olema täpselt samal joonel** manustatavat annust tähistava märgiga. |
|  |  | **Olge ettevaatlik, ärge** tõmmake kolbi manustatava annuse märgist mööda.**Olge ettevaatlik**, kolvi tõmbamise ajal **ärge** vajutage sildile. |
|  |    | 1. **Eemaldage täielikult** siniselt süstlalt äratõmmatav silt.

Nüüd näete **punast** nuppu, millega saate fikseerida annuse.1. Kontrollige uuesti kolvi asukohta. Veenduge, et kolvi ülaserv oleks täpselt samal joonel manustatavat annust tähistava märgiga.
2. **Kui kolvi ülaserv ei ole manustatavat annust tähistava märgi juures**, siis muutke selle asukohta, nagu vaja.
 |
|  |  | 1. Kui kolvi ülaserv on samal joonel manustatavat annust tähistava märgiga, siis vajutage annuse fikseerimiseks **punast** nuppu.

🡪 **Punasele** nupule vajutades kuulete klõpsu.🡪 Nüüd on annus määratud. |
|  | **Pange tähele!**  | * Kui märkate, et fikseerisite vale annuse (vajutasite punast nuppu), kasutage sobivat sinist varusüstalt.
* Korrake uue sinise süstlaga toiminguid a. kuni h.
 |
|  |  | 1. Suruge kolb lõpuni süstlasse.

Nüüd on sinine süstal kasutusvalmis. |
|  | **Suukaudse suspensiooni manustamine**  |
|  | **Suukaudse suspensiooni loksutamine** | Igakordsel manustamisel toimige, nagu on kirjeldatud allpool. |
|  | **Pange tähele!**  | Kui suspensiooni on hoitud külmkapis, laske sellel soojeneda toatemperatuurini. |
|  | A black and white image of a hand holding a watch  Description automatically generated. | 1. Enne iga annuse manustamist loksutage pudelit **ettevaatlikult** **vähemalt 10 sekundit**. Sellega tagate, et suspensioon on hästi segunenud.
 |
|  |  | 1. Kontrollige, et suspensioon oleks täielikult segunenud, st:
* selles ei ole tükke,
* selles ei ole setet.
1. **Kui suspensioonis on tükke või setet,** korrake toiminguid a. ja b.
 |
|  | **Märkus** | * Loksutamisel võib tekkida vaht.
* Laske pudelil seista, kuni vaht kaob.
* Adapteril olevat suuremat ava kasutatakse sinise süstla ühendamiseks.
* Pudeliadapteri pinnal ei tohi olla vedelikku.
 |
|  |  | 1. Keerake pudelilt kork ära, adapter peab jääma pudelile.
2. **Kui adapteril on vedelikku,** eemaldage see puhta lapiga.
 |
|  |  |  |
|  | **Vajaliku annuse tõmbamine süstlasse**  |
|  |  | 1. Hoidke pudelit püstiasendis. Torgake sinise süstla ots **täielikult** adapteri suuremasse avasse.
 |
|  |  | 1. Pöörake pudel tagurpidi.
2. Tõmmake sinist kolvivart **aeglaselt** allapoole, kuni see peatub (st kui see on jõudnud vajalikku annust tähistava märgini).
 |
|  | A syringe with a needle  Description automatically generated | 1. Kontrollige hoolikalt, et sinises süstlas ei oleks õhku.

Väiksemad õhumullid ei ole olulised.1. **Kui süstlas on suuremaid õhumulle**
* Suruge suspensioon pudelisse tagasi, lükates kolvivart lõpuni sinisesse süstlasse.
* Korrake eespool kirjeldatud toiminguid b. kuni e.
1. Pöörake pudel jälle õiget pidi.
2. Eemaldage sinine süstal **ettevaatlikult** adapterist.
3. Hoidke sinist süstalt püstiasendis ja kontrollige, et:🡪 süstla ots oleks suspensiooniga täidetud,🡪 süstlas oleks õige kogus ravimit,🡪 süstlas ei oleks suuri õhumulle.
 |
|  |  | 1. **Kui süstla otsas on suuri õhumulle või õhku**
* Torgake sinise süstla ots jälle täielikult adapteri suuremasse avasse.
* Suruge suspensioon pudelisse tagasi, lükates kolvivart lõpuni sinisesse süstlasse.
* Korrake toiminguid b. kuni h., kuni süstlasse tõmmatud suspensioonis ei ole enam suuri õhumulle.
1. Sulgege pudel keeratava korgiga.Manustage suspensioon kohe pärast sinise süstla täitmist.
 |
| **Määratud annuse manustamine** |
|  | A drawing of a person with a syringe in his mouth  Description automatically generated | 1. Pange sinine süstal patsiendile suhu.
2. Võimaldamaks loomulikku neelamist, suunake süstla ots põse siseküljele.
3. Suruge kolvivart **aeglaselt** alla, kuni kolb peatub (sinine süstal on täiesti tühi).
4. Veenduge, et patsient neelab kogu annuse alla.
 |
|  | A person drinking from a cup  Description automatically generated | e. Pärast ravimi manustamist julgustage patsienti jooma vedelikku. |
|  | **Pange tähele!** | * **Patsient peab neelama alla ravimi kogu annuse.**
 |
|  | **Puhastamine ja hoiustamine** |
|  | **Sinist süstalt tuleb puhastada pärast iga kasutuskorda** | Süstla puhastamiseks toimige järgmiselt. Nõuetekohaseks puhastamiseks tuleb teha **kolm** puhastustsüklit. |
|  | **Puhastamine** |  |
|  | **Pange tähele!**  | * Ärge peske sinist süstalt nõudepesumasinas.
* Sinist süstalt ei tohi panna keevasse vette.
 |
|  |  | 1. Torgake sinise süstla ots veeanumasse.
2. Tõmmake süstlasse vett, kuni kolvivars peatub.
 |
|  |  | c. Tühjendage sinine süstal valmis pandud tühja anumasse. |
|  |  | d. Korrake toiminguid a. kuni c. **veel kaks korda**.e. Pärast puhastamist lükake kolvivars lõpuni sisse.f. Kuivatage süstla pealispind puhta lapiga. |
|  | **Hoiustamine** | Hoidke sinist süstalt kuni järgmise kasutuskorrani puhtas ja kuivas kohas. Hoida päikesevalguse eest kaitstult. |
|  | **Hävitamine**  | Kasutamata ravim või jäätmematerjal, süstlad ja adapter tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. |