|  |
| --- |
| Tämä asiakirja sisältää Adempas valmistetietojen hyväksytyn tekstin, jossa on korostettu edellisen menettelyn (EMEA/H/C/002737/X/0041) jälkeen valmistetietoihin tehdyt muutokset.Lisätietoja on Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla osoitteessa <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/Adempas> |

**LIITE I**

VALMISTEYHTEENVETO

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Adempas 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Adempas 1 mg kalvopäällysteiset tabletit

Adempas 1,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Adempas 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

Adempas 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

**2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Adempas 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,5 mg riosiguaattia (*riociguatum*).

Adempas 1 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg riosiguaattia (*riociguatum*).

Adempas 1,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1,5 mg riosiguaattia (*riociguatum*).

Adempas 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2 mg riosiguaattia (*riociguatum*).

Adempas 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg riosiguaattia (*riociguatum*).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

*Adempas 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit*

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

*Adempas 1 mg kalvopäällysteiset tabletit*

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

*Adempas 1,5 mg kalvopäällysteiset tabletit*

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

*Adempas 2 mg kalvopäällysteiset tabletit*

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

*Adempas 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit*

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

**3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

* *0,5 mg tabletti:* Valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6 mm ja joissa on toisella puolella Bayerin risti ja toisella puolella merkinnät 0.5 ja "R".
* *1 mg tabletti:* Vaaleankeltaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6 mm ja joissa on toisella puolella Bayerin risti ja toisella puolella merkinnät 1 ja "R".
* *1,5 mg tabletti:* Keltaoransseja, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6 mm ja joissa on toisella puolella Bayerin risti ja toisella puolella merkinnät 1.5 ja "R".
* *2 mg tabletti:* Vaaleanoransseja, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6 mm ja joissa on toisella puolella Bayerin risti ja toisella puolella merkinnät 2 ja "R".
* *2,5 mg tabletti:* Punaoransseja, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6 mm ja joissa on toisella puolella Bayerin risti ja toisella puolella merkinnät 2.5 ja "R".

**4. KLIINISET TIEDOT**

**4.1 Käyttöaiheet**

Krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti

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

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

Keuhkovaltimoiden verenpainetauti (PAH)

*Aikuiset*

Adempas monoterapiana tai yhdistelmähoitona endoteliinireseptoriantagonistien kanssa on tarkoitettu fyysisen suorituskyvyn parantamiseen aikuisille potilaille, joilla on keuhkovaltimoiden verenpainetauti (PAH) ja joiden WHO‑toimintakykyluokka on II–III (ks. kohta 5.1).

*Pediatriset potilaat*

Adempas yhdistelmähoitona endoteliinireseptoriantagonistien kanssa on tarkoitettu keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoitoon 6 ‑ < 18 vuoden ikäisille pediatrisille potilaille, joiden WHO-toimintakykyluokka on II–III (ks. kohta 5.1).

**4.2 Annostus ja antotapa**

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

Annostus

*Aloitusannos*

Suositeltu aloitusannos on 1 mg 3 kertaa vuorokaudessa 2 viikon ajan. Tabletit pitää ottaa 3 kertaa vuorokaudessa noin 6–8 tunnin välein (ks. kohta 5.2).

*Titraus*

Aikuiset potilaat

Annosta suurennetaan kahden viikon välein 0,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa, kunnes saavutetaan enimmäisannos, joka on 2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa, jos systolinen verenpaine on ≥ 95 mmHg eikä potilaalla ole hypotension merkkejä tai oireita. Joillakin PAH-potilailla voidaan riittävä vaste 6 minuutin kävelymatkaan saavuttaa annoksella, joka on suuruudeltaan 1,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 5.1). Jos systolinen verenpaine laskee alle arvon 95 mmHg, annos pidetään ennallaan edellyttäen, että potilaalla ei esiinny mitään hypotension merkkejä tai oireita. Jos systolinen verenpaine laskee alle arvon 95 mmHg milloin tahansa annoksen suurentamisen aikana ja potilaalla esiintyy hypotension merkkejä tai oireita, senhetkistä annosta pitää pienentää 0,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa.

6 ‑ < 18 vuoden ikäiset pediatriset PAH-potilaat, joiden paino on ≥ 50 kg

Adempas-valmistetta on saatavana tabletteina pediatrisille potilaille, joiden paino on ≥ 50 kg.

Riosiguaatti-annoksen titraus tulee tehdä potilaan systolisen verenpaineen ja hoidon yleisen siedettävyyden perusteella hoitavan lääkärin / terveyspalvelujen tarjoajan harkinnan mukaan. Jos potilaalla ei ole hypotension merkkejä tai oireita ja systolinen verenpaine on ≥ 90 mmHg ikäryhmässä 6 ‑ < 12 vuotta tai ≥ 95 mmHg ikäryhmässä 12 ‑ < 18 vuotta, annosta suurennetaan kahden viikon välein 0,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa, kunnes saavutetaan enimmäisannos, joka on 2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa.

Jos systolinen verenpaine laskee näiden mainittujen arvojen alle, annostus pidetään ennallaan, kunhan potilaalla ei esiinny mitään hypotension merkkejä tai oireita. Jos systolinen verenpaine laskee mainittujen arvojen alle milloin tahansa annoksen suurentamisen aikana ja potilaalla esiintyy hypotension merkkejä tai oireita, senhetkistä annosta pitää pienentää 0,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa.

*Ylläpitoannos*

Vakiintunut yksilöllinen annos pidetään ennallaan, ellei potilaalla ilmene hypotension merkkejä ja oireita.

Suurin mahdollinen kokonaisvuorokausiannos on 7,5 mg (eli 2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa) aikuisille ja pediatrisille potilaille, joiden paino on vähintään 50 kg.

Jos yksi annos jää väliin, hoitoa on jatkettava ottamalla seuraava annos hoitosuunnitelman mukaisesti.

Jos potilas ei siedä annosta, annoksen pienentämistä voidaan harkita milloin tahansa.

Pediatriset PAH-potilaat, joiden paino on alle 50 kg

Adempas-valmistetta on saatavana rakeina oraalisuspensiota varten vähintään 6 vuoden ikäisille pediatrisille PAH-potilaille, joiden paino on alle 50 kg – ks. lisäohjeet Adempas rakeet oraalisuspensiota varten ‑valmisteyhteenvedosta. Potilaat voivat siirtyä hoidon aikana tableteista oraalisuspensioon tai päinvastoin painon muutosten mukaisesti.

*Hoidon keskeyttäminen*

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

*Siirtyminen fosfodiesteraasi-5-entsyymin (PDE5) estäjistä* *riosiguaattiin*

Sildenafiilin käyttö on lopetettava aikuisilla ja lapsilla vähintään 24 tuntia ennen riosiguaatin antoa.

Tadalafiilin käyttö on lopetettava aikuisilla vähintään 48 tuntia ja lapsilla vähintään 72 tuntia ennen riosiguaatin antoa.

Riosiguaatin käyttö on lopetettava aikuisilla ja lapsilla vähintään 24 tuntia ennen PDE5-estäjien antoa.

Lääkevaihdon jälkeen on suositeltavaa seurata, ilmaantuuko merkkejä ja oireita hypotensiosta (ks. kohdat 4.3,  .5 ja 5.1).

Erityisryhmät

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

*Iäkkäät*

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

*Maksan vajaatoiminta*

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavista lapsista ja alle 18 vuoden ikäisistä nuorista ei ole saatavilla kliinisiä tietoja.

*Munuaisten vajaatoiminta*

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

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista lapsista ja alle 18 vuoden ikäisistä nuorista ei ole saatavilla kliinisiä tietoja.

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

Riosiguaatin samanaikainen anto voimakkaiden, useita reittejä käyttävien CYP-estäjien ja P‑gp:n/BCRP:n estäjien, kuten atsoliryhmän sienilääkkeiden (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli) tai HIV‑proteaasin estäjien (esim. ritonaviiri) kanssa lisää riosiguaatin altistusta (ks. kohta 4.5). Kun riosiguaattihoitoa aloitetaan potilaille, jotka saavat vakiintuneina annoksina voimakkaita, useita reittejä käyttäviä CYP-estäjiä ja P-gp:n/BCRP:n estäjiä, aloitusannokseksi tulee harkita 0,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa hypotension riskin pienentämiseksi. Hypotensiosta johtuvia oireita tulee seurata hoidon alussa ja aikana. Annoksen pienentämistä tulee harkita, jos potilaan riosiguaatti-annos on vähintään 1,0 mg ja ilmaantuu hypotensiosta johtuvia oireita (ks. kohta 4.5).

Lapsista ja alle 18 vuoden ikäisistä nuorista, jotka saavat samanaikaisesti systeemistä hoitoa voimakkailla CYP-estäjillä / P‑gp:n estäjillä ja BCRP:n estäjillä, ei ole saatavilla kliinisiä tietoja.

*Pediatriset potilaat*

Riosiguaatin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu seuraavilla pediatrisilla populaatioilla:

* < 6 vuoden ikäiset lapset (ks. kohta 4.1), turvallisuussyistä. Prekliinisissä tutkimuksissa todettiin haittavaikutuksia kasvuikäisessä luustossa (ks. kohta 5.3).
* keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavat lapset, joiden ikä on 6 ‑ < 12 vuotta ja joiden systolinen verenpaine on < 90 mmHg hoidon alussa (ks. kohta 4.3)
* keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavat lapset ja nuoret, joiden ikä on 12 ‑ < 18 vuotta ja joiden systolinen verenpaine on < 95 mmHg hoidon alussa (ks. kohta 4.3)
* < 18 vuoden ikäiset lapset ja nuoret, joilla on krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti (ks. kohta 4.1).

Kliinisiä tutkimustietoja ei ole saatavilla. Siksi riosiguaatin käyttöä näille populaatioille ei suositella.

*Tupakoitsijat*

Tupakoitsijoita pitää kehottaa lopettamaan tupakointi, koska heillä vaste saattaa olla tavallista pienempi. Tupakoitsijoilla riosiguaatin pitoisuudet plasmassa ovat pienemmät kuin tupakoimattomilla. Annosta on ehkä suurennettava suurimpaan mahdolliseen vuorokausiannokseen 2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa, jos potilas tupakoi tai aloittaa tupakoinnin hoidon aikana (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Jos potilas lopettaa tupakoinnin, annosta pitää ehkä pienentää.

Antotapa

Suun kautta.

*Ruoka*

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

*Tablettien murskaaminen*

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

**4.3 Vasta-aiheet**

* samanaikainen käyttö PDE5‑estäjien (esim. sildenafiili, tadalafiili, vardenafiili) kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5)
* vaikea maksan vajaatoiminta (Child‑Pugh C)
* yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
* raskaus (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 4.6)
* samanaikainen käyttö nitraattien tai typpioksidien luovuttajien (esim. amyylinitriitti) kanssa niiden kaikissa lääkemuodoissa mukaan luettuina piristyslääkkeet eli nk. "popperssit" (ks. kohta 4.5)
* samanaikainen käyttö muiden liukoisten guanylaattisyklaasin stimulaattorien kanssa
* hoidon aloitus
* lapsille, joiden ikä on 6 ‑ < 12 vuotta ja joiden systolinen verenpaine on < 90 mmHg
* potilaille, joiden ikä on ≥ 12 ‑ < 18 vuotta ja joiden systolinen verenpaine on < 95 mmHg
* Potilaat, joilla on keuhkoverenpainetauti ja idiopaattinen interstitiaalikeuhkokuume (PH-IIP) (ks. kohta 5.1).

**4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

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

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

Keuhkolaskimoita ahtauttava tauti

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

Verenvuodot hengitysteissä

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

Hengitysteiden vakavien ja kuolemaan johtavien verenvuotojen riski voi kasvaa entisestään riosiguaattihoidon aikana, varsinkin jos potilaalla on riskitekijöitä, esimerkiksi äskettäin tapahtuneita vakavia veriyskösepisodeja, mukaan lukien keuhkovaltimoiden embolisaatioilla hoidetut episodit. Riosiguaatin käyttöä pitää välttää potilailla, joilla on aiemmin ollut vakavaa veriysköstä tai joille on aiemmin tehty keuhkovaltimoiden embolisaatio. Hengitysteiden verenvuototapauksessa lääkettä määränneen lääkärin on säännöllisesti arvioitava hoidon jatkamisen riski‑hyötysuhde.

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

Hypotensio

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

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

Raskaus/ehkäisy

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

Tupakoitsijat

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

*Adempas sisältää laktoosia*

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

*Adempas sisältää natriumia*

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

**4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa. Näin ollen yhteisvaikutusten absoluuttista määrää pediatrisilla potilailla ei tunneta. Aikuisista saadut yhteisvaikutustiedot ja kohdassa 4.4 annetut varoitukset on otettava huomioon pediatrisilla potilailla.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

*Nitraatit*

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa riosiguaatin suurin annos (2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa) voimisti 4 ja 8 tuntia riosiguaatin jälkeen otetun sublinguaalisen nitroglyseriinin (0,4 mg) verenpainetta laskevaa vaikutusta. Siksi riosiguaatin samanaikainen käyttö nitraattien tai typpioksidien luovuttajien (esim. amyylinitriitti) kanssa niiden kaikissa lääkemuodoissa, mukaan luettuina piristyslääkkeet eli nk. "popperssit", on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

*PDE*5‑*estäjät*

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

Eksploratiivisessa yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa 7 PAH‑potilasta sai vakiintunutta sildenafiilihoitoa (20 mg 3 kertaa vuorokaudessa), riosiguaatin kerta‑annokset (vuorotellen 0,5 mg ja 1 mg) aiheuttivat additiivisia hemodynaamisia vaikutuksia. Tässä tutkimuksessa ei tutkittu yli 1 mg:n riosiguaattiannoksia.

12 viikon yhdistelmätutkimuksessa tarkasteltiin 18:aa PAH‑potilasta, jotka saivat vakiintunutta sildenafiilihoitoa (20 mg 3 kertaa vuorokaudessa) ja riosiguaattia (1,0 mg–2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa) verrattuna pelkkään sildenafiilihoitoon. Tämän tutkimuksen pitkäkestoisessa jatko‑osassa (jota ei kontrolloitu), sildenafiilin ja riosiguaatin samanaikainen käyttö aiheutti suuren määrän tutkimuksen keskeyttämisiä lähinnä hypotensiosta johtuen. Tutkitussa väestössä ei ilmennyt näyttöä yhdistelmän suotuisasta kliinisestä vaikutuksesta.

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

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

*Liukoiset guanylaattisyklaasin stimulaattorit*

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

*Varfariini/fenprokumoni*

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

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

*Asetyylisalisyylihappo*

Riosiguaatti ei voimistanut asetyylisalisyylihapon aiheuttamaa vuotoajan pitkittymistä eikä vaikuttanut verihiutaleiden aggregaatioon ihmisillä.

Muiden aineiden vaikutukset riosiguaattiin

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

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

Riosiguaatin samanaikaista käyttöä voimakkaiden, useita reittejä käyttävien CYP-estäjien ja P‑gp:n/BCRP:n estäjien, kuten esimerkiksi atsoli-ryhmän sienilääkkeiden (esim. ketokonatsoli, posakonatsoli, itrakonatsoli) tai HIV‑proteaasin estäjien (esim. ritonaviiri) kanssa, saa aikaan riosiguaatin altistuksen selvän lisääntymisen: Samanaikainen HAART-yhdistelmien anto suurensi keskimääräistä AUC-arvoa jopa noin 160 % ja keskimääräistä Cmax-arvoa noin 30 %. HIV-potilailla, jotka ottivat 0,5 mg:n kerta-annoksen riosiguaattia yhdessä HAART-hoidossa käytettävien HIV-lääkkeiden eri yhdistelmien kanssa, havaittu turvallisuusprofiili oli yleensä samanlainen kuin muilla potilasryhmillä. Kun samaan aikaan annettiin 400 mg ketokonatsolia kerran vuorokaudessa, riosiguaatin keskimääräinen AUC-arvo nousi 150 % (vaihteluväli korkeimmillaan 370 %) ja keskimääräinen Cmax-arvo nousi 46 %. Terminaalinen puoliintumisaika pidentyi 7,3 tunnista 9,2 tuntiin ja kokonaispuhdistuma vähentyi 6,1 litrasta/h 2,4 litraan/h.

Kunkin potilaan hyödyt ja riskit on arvioitava yksilöllisesti ennen riosiguaatin määräämistä potilaille, jotka käyttävät vakiintuneina annoksina voimakkaita, useita reittejä käyttäviä CYP-estäjiä ja P‑gp:n/BCRP:n estäjiä.

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

Vakiintuneita riosiguaatti-annoksia käyttäville potilaille ei suositella voimakkaiden, useita reittejä käyttävien CYP-estäjien ja P‑gp:n/BCRP:n estäjien käytön aloittamista, koska annossuositusta ei voi antaa tietojen vähäisyyden vuoksi. Vaihtoehtoisia hoitoja tulisi harkita.

*Samanaikainen käyttö CYP1A1-, UGT1A1- ja UGT1A9-estäjien kanssa*

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

UDP-glukosyylitransferaasien (UGT) 1A1 ja 1A9 estäjät saattavat lisätä altistusta riosiguaatin farmakologisesti aktiiviselle metaboliitille M-1:lle (farmakologinen vaikutus: 1/10–1/3 riosiguaatin vaikutuksesta). Annettaessa näitä aineita samanaikaisesti, annoksen titraussuosituksia tulee noudattaa (ks. kohta 4.2).

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

Voimakkaita P‑gp/BCRP‑estäjiä, kuten esimerkiksi immunosuppressiivinen siklosporiini A, on käytettävä varoen (ks. kohta 5.2).

*Samanaikainen käyttö mahanesteen pH-arvoa suurentavien lääkkeiden kanssa*

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

Antasidin (alumiinihydroksidi/magnesiumhydroksidi) samanaikainen anto laski riosiguaatin keskimääräistä AUC‑arvoa 34 % ja keskimääräistä Cmax‑arvoa 56 % (ks. kohta 4.2). Antasidit pitää ottaa vähintään 2 tuntia ennen riosiguaattia tai 1 tunti riosiguaatin ottamisen jälkeen.

*Samanaikainen käyttö CYP3A4:n indusoijien kanssa*

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

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

*Tupakointi*

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

Riosiguaatin vaikutukset muihin aineisiin

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

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

Potilaat eivät saa tulla raskaaksi riosiguaattihoidon aikana (ks. kohta 4.3). Riosiguaatilla (2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta levonorgestreelia ja etinyyliestradiolia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden plasmapitoisuuksiin, kun valmisteita annettiin samanaikaisesti terveille naisvapaaehtoisille. Tähän tutkimukseen perustuen ja siihen, että riosiguaatti ei ole minkään merkittävän metaboliaentsyymin induktori, farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa ei myöskään ole odotettavissa.

**4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy

Naisten ja teini-ikäisten tyttöjen, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä riosiguaattihoidon aikana.

Raskaus

Riosiguaatin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta ja valmisteen on havaittu läpäisevän istukan (ks. kohta 5.3). Siksi riosiguaatin käyttö raskauden aikana on vasta‑aiheista (ks. kohta 4.3). Raskaustestiä suositellaan tehtäväksi kuukausittain.

Imetys

Tietoja riosiguaatin käytöstä imettäville naisille ei ole saatavilla. Eläimillä tehdyt tutkimukset osoittavat riosiguaatin erittyvän maitoon. Koska vakavien haittavaikutusten riski imeväiselle on mahdollinen, riosiguaattia ei pidä käyttää imetyksen aikana. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava tämän lääkevalmisteen käytön ajaksi.

Hedelmällisyys

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

**4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

**4.8 Haittavaikutukset**

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Riosiguaatin turvallisuutta aikuisilla on arvioitu faasin III tutkimuksissa, joihin osallistui 650 kroonista tromboembolista keuhkoverenpainetautia tai keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavaa potilasta, jotka saivat vähintään yhden annoksen riosiguaattia(ks. kohta 5.1). Kun seuranta-aika oli kontrolloimattomissa pitkäaikaisissa jatkotutkimuksissa pidempi, turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin lumekontrolloiduissa faasin III tutkimuksissa.

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

Useimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat päänsärky, huimaus, dyspepsia, perifeerinen turvotus, pahoinvointi, ripuli ja oksentelu. Näitä esiintyi ≥ 10 %:lla potilaista riosiguaattihoidon aikana, kun hoitoannos oli enintään 2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa.

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

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

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Riosiguaatin haittavaikutukset luetellaan alla olevassa taulukossa MedDRA‑elinjärjestelmäluokkien ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 1:** Riosiguaatin käytön yhteydessä aikuisilla potilailla raportoidut haittavaikutukset faasin III tutkimuksissa (CHEST 1- ja PATENT 1 -tutkimusten yhdistetyt tiedot).

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

\* kontrolloimattomissa pitkäaikaisissa jatkotutkimuksissa raportoitiin kuolemaan johtanut keuhkoverenvuoto

Pediatriset potilaat

Riosiguaatin turvallisuutta on tutkittu 24 pediatrisella potilaalla, joiden ikä oli 6 – < 18 vuotta, 24 viikon ajan avoimessa, kontrolloimattomassa tutkimuksessa (PATENT-CHILD). Tutkimus koostui 8 viikkoa kestäneestä yksilöllisestä annoksen titrausvaiheesta, jossa aloitusannos oli 1 mg (painoon mukautettu) ja enintään 16 viikkoa kestäneestä ylläpitovaiheesta (ks. kohta 4.2) sekä sitä seuranneesta vapaaehtoisesta, pitkäkestoisesta jatkovaiheesta. Pitkäkestoinen jatkovaihe mukaan luettuna yleisimmät haittavaikutukset olivat hypotensio, jota esiintyi neljällä 24 potilaasta, ja päänsärky, jota esiintyi kahdella 24 potilaasta.

Yleisesti ottaen turvallisuustiedot vastaavat aikuisilla todettua turvallisuusprofiilia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty‑haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

**4.9 Yliannostus**

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

Yliannostustapauksissa on tarvittaessa ryhdyttävä tavanomaisiin tukitoimenpiteisiin.

Mahdollinen voimakas hypotensio voi vaatia aktiivista kardiovaskulaarista tukihoitoa.

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

**5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

**5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Verenpainelääkkeet (keuhkoverenpainetaudin lääkkeet), ATC‑koodi: C02KX05

Vaikutusmekanismi

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

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

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

*Teho kroonista tromboembolista keuhkoverenpainetautia sairastavilla aikuisilla potilailla*

Satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, monikansalliseen, lumelääkekontrolloituun faasin III tutkimukseen (CHEST‑1) osallistui 261 aikuispotilasta, joilla oli leikkaukseen sopimaton krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti (72 %) tai keuhkovaltimoiden endarterektomian jälkeen jatkunut tai uusiutunut krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti (28 %). Ensimmäisten kahdeksan viikon ajan riosiguaatti titrattiin kahden viikon välein potilaan systolisen verenpaineen ja hypotension merkkien ja oireiden perusteella optimaaliseen yksilölliseen annokseen (vaihteluväli 0,5 mg–2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa), jota ylläpidettiin sitten vielä kahdeksan viikon ajan. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli lumeryhmän tuloksella korjattu muutos lähtötilanteesta 6 minuutin kävelymatkassa viimeisellä käynnillä (viikko 16).

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kaikki potilasryhmät** | **Riosiguaatti****(n=173)** | **Lumelääke****(n=88)** |
| Lähtötilanne (m)[SD] | 342[82] | 356[75] |
| Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (m)[SD] | 39[79] | ‑6[84] |
| Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (m)95 % CI, [p‑arvo] | 4625–67 [< 0,0001] |
| **Toimintakykyluokan III potilaat** | **Riosiguaatti****(n=107)** | **Lumelääke****(n=60)** |
| Lähtötilanne (m)[SD] | 326[81] | 345[73] |
| Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (m)[SD] | 38[75] | -17[95] |
| Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (m)95 % CI | 5629–83 |
| **Toimintakykyluokan II potilaat** | **Riosiguaatti****(n=55)** | **Lumelääke****(n=25)** |
| Lähtötilanne (m)[SD] | 387[59] | 386 [64] |
| Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (m)[SD] | 45[82] | 20[51] |
| Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (m)95 % CI | 25-10–61 |
| **Potilaat, joiden kroonista tromboembolista keuhkoverenpainetautia ei voitu leikata** | **Riosiguaatti****(n=121)** | **Lumelääke****(n=68)** |
| Lähtötilanne (m)[SD] | 335[83] | 351[75] |
| Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (m)[SD] | 44[84] | ‑8[88] |
| Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (m)95 % CI | 5429–79 |
| **Potilaat, joilla oli keuhkovaltimoiden endarterektomian jälkeinen krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti** | **Riosiguaatti****(n=52)** | **Lumelääke****(n=20)** |
| Lähtötilanne (m)[SD] | 360[78] | 374[72] |
| Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (m) [SD] | 27[68] | 1,8[73] |
| Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (m)95 % CI | 27‑10–63 |

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

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

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

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

Kroonisen tromboembolisen keuhkoverenpainetaudin pitkäaikaishoito

Avoimeen jatkotutkimukseen (CHEST‑2) osallistui 237 aikuista potilasta, jotka olivat olleet mukana CHEST‑1‑tutkimuksessa loppuun asti. Tutkimuksen lopussa hoidon keskimääräinen [SD] kesto koko tutkimusjoukossa oli 1285 (709) vuorokautta ja mediaani kesto oli 1 174 vuorokautta (15–3 512 vuorokautta). Yhteensä 221 potilasta (93,2 %) jatkoi hoidon käyttöä noin yhden vuoden ajan (vähintään 48 viikkoa), 205 potilasta (86,5 %) noin kaksi vuotta (vähintään 96 viikkoa) ja 142 potilasta (59,9 %) noin kolme vuotta (vähintään 144 viikkoa). Hoitoaltistus oli yhteensä 834 henkilövuotta.

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

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

**Taulukko 4: CHEST-2: WHO-toimintakykyluokan muutokset**

|  |
| --- |
|  | Muutokset WHO-toimintakykyluokassa (n (%) potilaista) |
| Hoidon kesto CHEST-2-tutkimuksessa | Parani | Säilyi | Heikkeni |
| 1 vuosi (n=217) | 100 (46 %) | 109 (50 %) | 6 (3 %) |
| 2 vuotta (n=193) | 76 (39 %) | 111 (58 %) | 5 (3 %) |
| 3 vuotta (n=128) | 48 (38 %) | 65 (51 %) | 14 (11 %) |
| \*Potilaat osallistuivat tutkimukseen siihen saakka, että lääke sai myyntiluvan ja oli markkinoilla heidän asuinmaassaan. |

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

*Teho aikuisilla PAH-potilailla*

Satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, monikansalliseen lumelääkekontrolloituun faasin III tutkimukseen (PATENT‑1) osallistui 443 aikuispotilasta, joilla oli PAH (riosiguaatin yksilöllisen annoksen titraus enintään annokseen 2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa: n=254, lumelääke: n=126, riosiguaatin rajoitetun ("capped") annoksen titraus enintään annokseen 1,5 mg (eksploratorisen annoksen haara, tilastollisia testejä ei tehty; n=63)). Potilaat eivät joko olleet aiemmin saaneet hoitoa (50 %) tai heitä oli etukäteen hoidettu ERA‑lääkkeellä (43 %) tai prostasykliinianalogilla (inhaloitava (iloprosti), suun kautta otettava (beraprosti) tai subkutaaninen (treprostiniili); 7 %) ja heillä oli diagnosoitu idiopaattinen tai perinnöllinen PAH (63,4 %) tai sidekudossairauteen (25,1 %) tai synnynnäiseen sydänsairauteen (7,9 %) liittyvä PAH.

Ensimmäisten kahdeksan viikon ajan riosiguaatti titrattiin kahden viikon välein potilaan systolisen verenpaineen ja hypotension merkkien ja oireiden perusteella optimaaliseen yksilölliseen annokseen (vaihteluväli 0,5 mg–2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa), jota ylläpidettiin sitten vielä neljän viikon ajan. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli lumeryhmän tuloksella korjattu muutos lähtötilanteesta 6 minuutin kävelymatkassa viimeisellä käynnillä (viikko 12).

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kaikki potilasryhmät** | **Riosiguaatti IDT****(n=254)** | **Lumelääke****(n=126)** | **Riosiguaatti CT****(n=63)** |
| Lähtötilanne (m)[SD] | 361[68] | 368[75] | 363[67] |
| Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (m)[SD] | 30[66] | ‑6[86] | 31[79] |
| Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (m)95 % CI, [p‑arvo] | 3620–52 [< 0,0001] |  |
| **Toimintakykyluokan III potilaat** | **Riosiguaatti IDT****(n=140)** | **Lumelääke****(n=58)** | **Riosiguaatti CT****(n=39)** |
| Lähtötilanne (m)[SD] | 338[70] | 347[78] | 351[68] |
| Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (m)[SD] | 31[64] | -27[98] | 29[94] |
| Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (m)95 % CI | 5835–81 |  |
| **Toimintakykyluokan II potilaat** | **Riosiguaatti IDT****(n=108)** | **Lumelääke****(n=60)** | **Riosiguaatti CT****(n=19)** |
| Lähtötilanne (m)[SD] | 392[51] | 393[61] | 378[64] |
| Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (m)[SD] | 29[69] | 19[63] | 43[50] |
| Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (m)95 % CI | 10-11–31  |  |
| **Aiemmin hoitamattomat potilaat** | **Riosiguaatti IDT****(n=123)** | **Lumelääke****(n=66)** | **Riosiguaatti CT****(n=32)** |
| Lähtötilanne (m)[SD] | 370[66] | 360[80] | 347[72] |
| Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (m)[SD] | 32[74] | ‑6[88] | 49[47] |
| Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (m)95 % CI | 3814–62 |  |
| **Etukäteen hoitoa saaneet potilaat** | **Riosiguaatti IDT****(n=131)** | **Lumelääke****(n=60)** | **Riosiguaatti CT****(n=31)** |
| Lähtötilanne (m)[SD] | 353[69] | 376[68] | 380[57] |
| Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (m)[SD] | 27[58] | ‑5[83] | 12[100] |
| Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (m)95 % CI | 3615–56 |  |

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

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

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

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

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

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

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

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

Keuhkovaltimoiden verenpainetaudin pitkäaikaishoito

Avoimeen jatkotutkimukseen (PATENT‑2) osallistui 396 aikuista potilasta, jotka olivat osallistuneet PATENT‑1‑tutkimukseen loppuun asti.

PATENT‑2‑tutkimuksessa hoidon keskimääräinen [SD] kesto koko tutkimusjoukossa (lukuun ottamatta PATENT-1-tutkimuksen aikana saatua hoitoa) oli 1 375 (772) vuorokautta ja mediaani kesto oli 1 331 vuorokautta (1–3 565 vuorokautta). Potilaista 90 % jatkoi hoidon käyttöä noin yhden vuoden ajan (vähintään 48 viikkoa), 85 % noin kaksi vuotta (vähintään 96 viikkoa) ja 70 % noin kolme vuotta (vähintään 144 viikkoa). Hoitoaltistus oli yhteensä 1 491 henkilövuotta.

PATENT-2-tutkimuksessa turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin keskeisissä tutkimuksissa todettu profiili. Riosiguaatti-hoidon jälkeen keskimääräinen parannus lähtötilanteesta 6 minuutin kävelymatkassa koko tutkimusjoukossa oli 50 metriä yhden vuoden kohdalla (n=347), 46 metriä kahden vuoden kohdalla (n=311) ja 46 metriä kolmen vuoden kohdalla (n=238). Parannus 6 minuutin kävelymatkassa säilyi tutkimuksen loppuun saakka.

Taulukossa 8 esitetään, miten monella potilaalla\* WHO-toimintakykyluokka muuttui lähtötilanteesta riosiguaatti-hoidon aikana.

**Taulukko 8: PATENT-2: WHO-toimintakykyluokan muutokset**

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

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

*Teho pediatrisilla PAH-potilailla*

PATENT-CHILD

3 kertaa vuorokaudessa 24 viikon ajan otetun riosiguaatin turvallisuutta ja siedettävyyttä arvioitiin avoimessa, kontrolloimattomassa tutkimuksessa 24 pediatrisella PAH-potilaalla, joiden ikä oli 6 ‑ < 18 vuotta (mediaani 9,5 vuotta). Tutkimukseen otettiin vain potilaita, jotka saivat vakaana annoksena ERA-lääkettä (n = 15, 62,5 %) tai ERA-lääkkeen ja prostasykliinianalogin (PCA) yhdistelmää (n = 9, 37,5 %), ja he jatkoivat PAH-hoitoaan tutkimuksen aikana. Fyysinen suorituskyky (6 minuutin kävelymatka) oli tutkimuksen tärkein eksploratorinen tehon päätetapahtuma.

PAH oli etiologialtaan idiopaattinen (n = 18, 75,0 %), pitkäkestoinen synnynnäinen PAH suntin sulkeutumisesta huolimatta (n = 4, 16,7 %), perinnöllinen (n = 1, 4,2 %) tai kehityspoikkeamiin liittyvä keuhkoverenpainetauti (n = 1, 4,2 %). Tutkimuksessa oli mukana kaksi erillistä ikäryhmää (ikä ≥ 6 ‑ < 12 vuotta [n = 6] ja ikä ≥ 12 ‑ < 18 vuotta [n = 18]).

Lähtötilanteessa useimpien potilaiden WHO-toimintakykyluokka oli II (n = 18, 75 %). Yhden potilaan (4,2 %) WHO-toimintakykyluokka oli I ja viiden potilaan (20,8 %) WHO-toimintakykyluokka oli III. Keskimääräinen 6 minuutin kävelymatka oli lähtötilanteessa 442,12 m.

Yhteensä 21 potilasta suoritti 24 viikon pituisen hoitojakson loppuun, ja 3 potilasta vetäytyi tutkimuksesta haittavaikutusten takia.

Potilailla, joille tehtiin määritykset lähtötilanteessa ja viikolla 24:

* 6 minuutin kävelymatkan keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli +23,01 m (SD 68,8) (n = 19)
* WHO-toimintakykyluokka pysyi vakaana lähtötilanteeseen nähden (n = 21)
* NT-proBNP-arvon muutoksen mediaani oli -12,05 pg/ml (n = 14).

Kaksi potilasta tarvitsi sairaalahoitoa sydämen oikean puolen vajaatoiminnan takia.

Pitkäaikaistietoja saatiin 21 potilaasta, jotka suorittivat PATENT-CHILD-tutkimuksen ensimmäiset 24 hoitoviikkoa loppuun. Kaikki potilaat jatkoivat riosiguaatin ottamista yhdessä joko ERA-lääkkeen tai ERA-lääkkeen ja prostasykliinianalogin yhdistelmän kanssa. Riosiguaattihoidon kokonaiskesto oli keskimäärin 109,79 ± 80,38 viikkoa (enintään 311,9 viikkoa), ja 37,5 % (n = 9) potilaista sai hoitoa vähintään 104 viikon ajan ja 8,3 % (n = 2) vähintään 208 viikon ajan.

Pitkäkestoisen jatkovaiheen aikana 6 minuutin kävelymatkan paranema tai vakiintuminen säilyi hoitoa saavilla potilailla, ja todetut keskimääräiset muutokset lähtötilanteesta (ennen hoidon aloittamista [PATENT-CHILD]) olivat +5,86 m kuukauden 6 kohdalla, -3,43 m kuukauden 12 kohdalla, +28,98 m kuukauden 18 kohdalla ja -11,80 m kuukauden 24 kohdalla.

Useimpien potilaiden WHO-toimintakykyluokka II pysyi vakaana lähtötilanteen ja kuukauden 24 välisenä aikana. Kliinisen tilan huononemista todettiin yhteensä 8 (33,3 %) potilaalla, kun myös tutkimuksen päävaihe otettiin huomioon. Viiden (20,8 %) potilaan raportoitiin tarvinneen sairaalahoitoa sydämen oikean puolen vajaatoiminnan takia. Havainnointivaiheen aikana ei esiintynyt kuolemantapauksia.

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

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

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

**5.2 Farmakokinetiikka**

Imeytyminen

*Aikuiset*

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

Murskatun ja veteen tai pehmeään ruokaan liuotetun, suun kautta annettavan riosiguaatti-tabletin hyötyosuus (AUC ja Cmax) on verrattavissa kokonaisen tabletin hyötyosuuteen (ks. kohta 4.2).

*Pediatriset potilaat*

Lapset saivat riosiguaattitabletit tai oraalisuspension ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen mukaan tabletteina tai oraalisuspensiona suun kautta otettu riosiguaatti imeytyy lapsilla yhtä hyvin kuin aikuisilla. Tablettien ja oraalisuspension välillä ei todettu eroja imeytymisnopeudessa tai imeytymisen määrässä.

Jakautuminen

*Aikuiset*

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

*Pediatriset potilaat*

Nimenomaan lapsia koskevia tietoja riosiguaatin sitoutumisesta plasman proteiineihin ei ole saatavilla. Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella arvioitu vakaan tilan jakautumistilavuus (Vss) on lapsilla (ikä 6 ‑ < 18 vuotta) keskimäärin 26 l riosiguaatin suun kautta tapahtuneen annon jälkeen.

Biotransformaatio

*Aikuiset*

Riosiguaatin tärkein biotransformaatioreitti on CYP1A1‑, CYP3A4‑, CYP3A5‑ ja CYP2J2 ‑entsyymien katalysoima N‑demetylaatio, joka johtaa riosiguaatin tärkeimpään verenkierrossa esiintyvään aktiiviseen metaboliittiin, M‑1:een (farmakologinen vaikutus: 1/10–1/3 riosiguaatista), joka metaboloituu edelleen farmakologisesti inaktiiviseksi N‑glukuronidiksi.

CYP1A1 katalysoi riosiguaatin päämetaboliitin muodostumista maksassa ja keuhkoissa, ja esimerkiksi tupakansavussa esiintyvien polysyklisten aromaattisten hiilivetyjen tiedetään voivan indusoida CYP1A1:aa.

*Pediatriset potilaat*

Nimenomaan lapsia ja alle 18 vuoden ikäisiä nuoria koskevia tietoja metaboliasta ei ole saatavilla.

Eliminaatio

*Aikuiset*

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

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

*Pediatriset potilaat*

Nimenomaan lapsia ja alle 18 vuoden ikäisiä nuoria koskevia tietoja massatasapainotutkimuksista ja metaboliasta ei ole saatavilla. Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella arvioitu puhdistuma (CL) lapsilla (ikä 6 – < 18 vuotta) on keskimäärin 2,48 l/h riosiguaatin suun kautta tapahtuneen annon jälkeen. Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella arvioitu puoliintumisajan (t1/2) geometrinen keskiarvo oli 8,24 h.

Lineaarisuus

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

Farmakokineettinen profiili on samankaltainen lapsilla ja aikuisilla.

Erityisryhmät

*Sukupuoli*

Farmakokineettisistä tiedoista ei ilmene merkittäviä sukupuolesta johtuvia eroja riosiguaattialtistuksessa.

*Iäkkäät potilaat*

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

*Etnisten ryhmien väliset erot*

Aikuisten farmakokineettisistä tiedoista ei ilmene merkittäviä eroja eri etnisten ryhmien välillä.

*Eri painoryhmät*

Aikuisten farmakokineettisistä tiedoista ei ilmene merkittäviä painosta johtuvia eroja riosiguaattialtistuksessa.

*Maksan vajaatoiminta*

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavista lapsista ja alle 18 vuoden ikäisistä nuorista ei ole saatavilla kliinisiä tietoja.

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

*Munuaisten vajaatoiminta*

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

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

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista lapsista ja alle 18 vuoden ikäisistä nuorista ei ole saatavilla kliinisiä tietoja.

**5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

Kasvavissa juveniileissa ja nuorissa rotissa havaittiin vaikutuksia luunmuodostukseen. Juveniileilla rotilla muutoksia olivat trabekulaarisen luun paksuuntuminen ja hyperostoosi sekä metafysiaalisen ja diafysiaalisen luun uudelleen muotoutuminen, kun taas nuorilla rotilla havaittiin yleistä luumassan lisääntymistä annoksilla, jotka olivat 10-kertaisia verrattuna sitoutumattoman AUC:n arvoon pediatrisilla potilailla. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Tällaisia vaikutuksia ei havaittu nuorilla rotilla annoksilla, jotka olivat ≤ 2-kertaisia verrattuna sitoutumattoman AUC:n arvoon pediatrisilla potilailla, eikä aikuisilla rotilla. Uusia kohde-elimiä ei tunnistettu.

Rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa esiintyi kivesten painon alentumia systeemisen altistuksen ollessa noin 7‑kertainen ihmisen altistukseen nähden, mutta vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen ei havaittu. Kohtuullista kulkeutumista istukan läpi havaittiin. Rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa on havaittu riosiguaatin lisääntymistoksisuutta. Rotilla havaittiin sydämen epämuodostumien osuuden lisääntymistä sekä gestaatioprosentin alenemista johtuen valmisteen imeytymisestä aikaisessa vaiheessa emoon systeemisen altistuksen ollessa noin 8‑kertainen ihmisen altistukseen verrattuna (2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa). Kaneilla, joilla systeeminen altistus oli alimmillaan 4‑kertainen ihmisen altistukseen (2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa) verrattuna, havaittiin keskenmenoja ja sikiötoksisuutta.

**6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

**6.1 Apuaineet**

Tabletin ydin:

selluloosa, mikrokiteinen

krospovidoni (tyyppi B)

hypromelloosi 5 cP

laktoosimonohydraatti

magnesiumstearaatti

natriumlauryylisulfaatti

Tabletin päällyste:

hydroksipropyyliselluloosa

hypromelloosi 3 cP

propyleeniglykoli (E 1520)

titaanidioksidi (E 171)

keltainen rautaoksidi (E 172) (vain 1 mg, 1,5 mg, 2 mg ja 2,5 mg tableteissa)

punainen rautaoksidi (E 172) (vain 2 mg ja 2,5 mg tableteissa)

**6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

**6.3 Kestoaika**

5 vuotta

**6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

**6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PP/alumiiniläpipainopakkaukset.

Pakkauskoot: 42, 84, 90 tai 294 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Saksa

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Adempas 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. maaliskuuta 2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. tammikuuta 2019

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Adempas 0,15 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten

**2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Vedellä käyttökuntoon saattamisen jälkeen oraalisuspensio sisältää 0,15 mg riosiguaattia (*riociguatum*) millilitrassa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra oraalisuspensiota sisältää 1,8 mg natriumbentsoaattia (E 211) (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

**3. LÄÄKEMUOTO**

Rakeet oraalisuspensiota varten

Valkoisia tai luonnonvalkoisia rakeita.

**4. KLIINISET TIEDOT**

**4.1 Käyttöaiheet**

Adempas yhdistelmähoitona endoteliinireseptoriantagonistien kanssa on tarkoitettu keuhkovaltimoiden verenpainetaudin (PAH) hoitoon 6 ‑ < 18 vuoden ikäisille pediatrisille potilaille, joiden WHO‑toimintakykyluokka on II–III (ks. kohta 5.1).

**4.2 Annostus ja antotapa**

Hoidon saa aloittaa vain keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoitoon perehtyneen lääkärin määräyksestä ja toteuttaa hänen valvonnassaan. Lapsen painoa ja systolista verenpainetta on seurattava, ja annos on tarkistettava säännöllisesti.

Annostus

Pediatriset PAH-potilaat (ikä 6 ‑ < 18 vuotta, paino alle 50 kg)

*Aloitusannos*

Hoito aloitetaan painoon perustuvalla riosiguaattiannoksella, joka annetaan oraalisuspensiona (ks. taulukko 1), jotta saavutetaan aikuisten aloitusannosta vastaava systeeminen altistus (1,0 mg 3 kertaa vuorokaudessa). Oraalisuspensiota pitää ottaa 3 kertaa vuorokaudessa noin 6–8 tunnin välein.

*Titraus*

Titrausohjelma

Riosiguaatti-annoksen titraus tulee tehdä potilaan systolisen verenpaineen perusteella hoitavan terveydenhuollon ammattilaisen harkinnan mukaan.

Annosta tulee suurentaa painoon perustuvasti siten, että oraalisuspension lisäys vastaa 0,5 mg:aa 3 kertaa vuorokaudessa kahden viikon välein enimmäisannokseen asti, joka perustuu painoon ja vastaa annosta 2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa, jos potilaalla ei esiinny mitään hypotension merkkejä tai oireita ja jos systolinen veren paine on

* ≥ 90 mmHg ikäryhmässä 6 ‑ < 12 vuotta
* ≥ 95 mmHg ikäryhmässä 12 ‑ < 18 vuotta.

Jos systolinen verenpaine laskee näiden mainittujen arvojen alle, annostus pidetään ennallaan, kunhan potilaalla ei esiinny mitään hypotension merkkejä tai oireita. Jos systolinen verenpaine laskee mainittujen arvojen alle milloin tahansa annoksen suurentamisen aikana ja potilaalla esiintyy hypotension merkkejä tai oireita, senhetkistä annosta pitää pienentää asteittain painoon perustuvasti siten, että vähennys vastaa 0,5 mg:aa 3 kertaa vuorokaudessa.

*Ylläpitoannos*

Vakiintunut yksilöllinen annos pidetään ennallaan, ellei potilaalla ilmene hypotension merkkejä ja oireita.

Enimmäisannos riippuu painosta ja on esitetty taulukossa 1.

Jos potilas ei siedä annosta, annoksen pienentämistä voidaan harkita milloin tahansa.

**Taulukko 1: Painon perusteella säädetty Adempas-annos pediatrisille potilaille, joiden paino on alle 50 kg, aikuisten altistusta vastaavan altistuksen saavuttamiseksi**

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

*\** kerta-annos (ml) annetaan 3 kertaa vuorokaudessa

*Annoksen jääminen väliin*

Jos yksi annos jää väliin, hoitoa on jatkettava ottamalla seuraava annos hoitosuunnitelman mukaisesti.

*Hoidon keskeyttäminen*

Jos hoito pitää keskeyttää 3 vuorokaudeksi tai pitemmäksi ajaksi, se tulisi aloittaa uudelleen painoon perustuvalla annoksella, joka vastaa 1 mg:aa 3 kertaa vuorokaudessa 2 viikon ajan ja jatkaa titraamalla annosta edellä kuvatun mukaisesti.

*Siirtyminen fosfodiesteraasi-5-entsyymin (PDE5) estäjistä riosiguaattiin*

Sildenafiilin käyttö on lopetettava vähintään 24 tuntia ennen riosiguaatin antoa.

Tadalafiilin käyttö on lopetettava vähintään 72 tuntia ennen riosiguaatin antoa.

Riosiguaatin käyttö on lopetettava vähintään 24 tuntia ennen PDE5-estäjien antoa.

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

*PAH-potilaat, joiden paino on vähintään 50 kg*

Adempas-valmistetta on saatavana myös tabletteina pediatrisille potilaille, joiden paino on vähintään 50 kg – ks. lisäohjeet Adempas-tablettien valmisteyhteenvedosta. Potilaat voivat siirtyä hoidon aikana tableteista oraalisuspensioon tai päinvastoin painon muutosten mukaisesti.

Erityisryhmät

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

*Maksan vajaatoiminta*

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavista lapsista ja alle 18 vuoden ikäisistä nuorista ei ole saatavilla kliinisiä tietoja.

*Munuaisten vajaatoiminta*

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

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista lapsista ja alle 18 vuoden ikäisistä nuorista ei ole saatavilla kliinisiä tietoja.

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

Riosiguaatin samanaikainen anto voimakkaiden, useita reittejä käyttävien CYP-estäjien ja P‑gp:n/BCRP:n estäjien, kuten atsoliryhmän sienilääkkeiden (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli) tai HIV‑proteaasin estäjien (esim. ritonaviiri) kanssa lisää riosiguaatin altistusta (ks. kohta 4.5). Kun riosiguaattihoitoa aloitetaan potilaille, jotka saavat vakiintuneina annoksina voimakkaita, useita reittejä käyttäviä CYP-estäjiä ja P-gp:n/BCRP:n estäjiä, aloitusannokseksi tulee harkita painoon perustuvaa oraalisuspension annosta, joka vastaa 0,5 mg:aa 3 kertaa vuorokaudessa (ks. taulukko 2) hypotension riskin pienentämiseksi. Hypotensiosta johtuvia oireita tulee seurata hoidon alussa ja aikana. Annoksen pienentämistä tulee harkita, jos potilaan painoon perustuva riosiguaatti-oraalisuspension annos vastaa vähintään 1,0 mg:aa (ks. taulukko 1 ja taulukko 2) ja ilmaantuu hypotensiosta johtuvia oireita (ks. kohta 4.5).

Lapsista ja alle 18 vuoden ikäisistä nuorista, jotka saavat samanaikaisesti systeemistä hoitoa voimakkailla CYP-estäjillä / P‑gp:n estäjillä ja BCRP:n estäjillä, ei ole saatavilla kliinisiä tietoja.

**Taulukko 2: Painon perusteella säädetty Adempas-annos pediatrisille potilaille, joiden paino on alle 50 kg, aikuisten 0,5 mg:aa vastaavan altistuksen saavuttamiseksi**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Paino** | 12 ‑ < 20 kg | 20 ‑ < 25 kg | 25 ‑ < 30 kg | 30 ‑ < 40 kg | 40 ‑ < 50 kg |
| **Vastaa 0,5 mg:aa (ml)\*** | 1,0 | 1,2 | 1,4 | 1,8 | 2,2 |

*\** kerta-annos (ml) annetaan 3 kertaa vuorokaudessa

*Tupakoitsijat*

Tupakoitsijoita pitää kehottaa lopettamaan tupakointi, koska heillä vaste saattaa olla tavallista pienempi. Tupakoitsijoilla riosiguaatin pitoisuudet plasmassa ovat pienemmät kuin tupakoimattomilla. Annosta on ehkä suurennettava painon perusteella suurinta mahdollista vuorokausiannosta 2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa vastaavaan annokseen, jos potilas tupakoi tai aloittaa tupakoinnin hoidon aikana (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Jos potilas lopettaa tupakoinnin, annosta pitää ehkä pienentää.

*Pediatriset potilaat*

Riosiguaatin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu seuraavilla pediatrisilla populaatioilla:

* < 6 vuoden ikäiset lapset (ks. kohta 4.1), turvallisuussyistä. Prekliinisissä tutkimuksissa todettiin haittavaikutuksia kasvuikäisessä luustossa (ks. kohta 5.3).
* keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavat lapset, joiden ikä on 6 ‑ < 12 vuotta ja joiden systolinen verenpaine on < 90 mmHg hoidon alussa (ks. kohta 4.3)
* keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavat lapset ja nuoret, joiden ikä on 12 ‑ < 18 vuotta ja joiden systolinen verenpaine on < 95 mmHg hoidon alussa (ks. kohta 4.3)
* < 18 vuoden ikäiset lapset ja nuoret, joilla on krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti (CTEPH) (ks. kohta 4.1).

Antotapa

Suun kautta.

Terveydenhuollon ammattilaisen on merkittävä yksilöllinen annos millilitroina (ml) ulkopakkauksen kohtaan ”Annos:”.

Oikean annoksen varmistamiseksi terveydenhuollon ammattilaisen on neuvottava potilaalle tai potilasta hoitavalle henkilölle, mitä sinistä ruiskua (Liquid Dosing Device Non-Luer) hänen pitää käyttää:

* Enintään 5 ml:n annokset on annettava 5 ml:n ruiskulla.
* Yli 5 ml:n annokset on annettava 10 ml:n ruiskulla.
* 11 ml:n annokset on annettava 10 ml:n ruiskulla (2 x 5,5 ml).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet valmisteen saattamisesta käyttökuntoon.

Potilaita, vanhempia ja/tai potilasta hoitavia henkilöitä on neuvottava lukemaan käyttöohjeet huolellisesti ennen Adempas-valmisteen käytön aloittamista ja ennen jokaisen annoksen antamista. Potilaan on nieltävä koko lääkeannos.

Tarkat käyttöohjeet löytyvät pakkausselosteen lopusta.

*Ruoka*

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

**4.3 Vasta-aiheet**

* samanaikainen käyttö PDE5‑estäjien (esim. sildenafiili, tadalafiili, vardenafiili) kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5)
* vaikea maksan vajaatoiminta (Child‑Pugh C)
* yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
* raskaus (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 4.6)
* samanaikainen käyttö nitraattien tai typpioksidien luovuttajien (esim. amyylinitriitti) kanssa niiden kaikissa lääkemuodoissa mukaan luettuina piristyslääkkeet eli nk. "popperssit" (ks. kohta 4.5)
* samanaikainen käyttö muiden liukoisten guanylaattisyklaasin stimulaattorien kanssa
* hoidon aloitus
* lapsille, joiden ikä on 6 ‑ < 12 vuotta ja joiden systolinen verenpaine on < 90 mmHg
* potilaille, joiden ikä on ≥ 12 ‑ < 18 vuotta ja joiden systolinen verenpaine on < 95 mmHg
* Potilaat, joilla on keuhkoverenpainetauti ja idiopaattinen interstitiaalikeuhkokuume (PH-IIP) (ks. kohta 5.1).

**4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

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

Keuhkolaskimoita ahtauttava tauti

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

Verenvuodot hengitysteissä

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

Hengitysteiden vakavien ja kuolemaan johtavien verenvuotojen riski voi kasvaa entisestään riosiguaattihoidon aikana, varsinkin jos potilaalla on riskitekijöitä, esimerkiksi äskettäin tapahtuneita vakavia veriyskösepisodeja, mukaan lukien keuhkovaltimoiden embolisaatioilla hoidetut episodit. Riosiguaatin käyttöä pitää välttää potilailla, joilla on aiemmin ollut vakavaa veriysköstä tai joille on aiemmin tehty keuhkovaltimoiden embolisaatio. Hengitysteiden verenvuototapauksessa lääkettä määränneen lääkärin on säännöllisesti arvioitava hoidon jatkamisen riski‑hyötysuhde.

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

Hypotensio

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

Riosiguaattia ei saa käyttää potilailla, joiden systolinen verenpaine on alle 95 mmHg (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

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

Raskaus/ehkäisy

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

Tupakoitsijat

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

*Adempas sisältää natriumbentsoaattia*

Rakeet oraalisuspensiota varten sisältävät 1,8 mg natriumbentsoaattia (E 211) per millilitra oraalisuspensiota.

*Adempas sisältää natriumia*

Rakeet oraalisuspensiota varten sisältävät 0,5 mg natriumia per millilitra oraalisuspensiota. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per millilitra oraalisuspensiota eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

**4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa. Näin ollen yhteisvaikutusten absoluuttista määrää pediatrisilla potilailla ei tunneta. Aikuisista saadut yhteisvaikutustiedot ja kohdassa 4.4 annetut varoitukset on otettava huomioon pediatrisilla potilailla.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

*Nitraatit*

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa riosiguaatin suurin annos (2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa) voimisti 4 ja 8 tuntia riosiguaatin jälkeen otetun sublinguaalisen nitroglyseriinin (0,4 mg) verenpainetta laskevaa vaikutusta. Siksi riosiguaatin samanaikainen käyttö nitraattien tai typpioksidien luovuttajien (esim. amyylinitriitti) kanssa niiden kaikissa lääkemuodoissa, mukaan luettuina piristyslääkkeet eli nk. "popperssit", on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

*PDE*5‑*estäjät*

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

Eksploratiivisessa yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa 7 PAH‑potilasta sai vakiintunutta sildenafiilihoitoa (20 mg 3 kertaa vuorokaudessa), riosiguaatin kerta‑annokset (vuorotellen 0,5 mg ja 1 mg) aiheuttivat additiivisia hemodynaamisia vaikutuksia. Tässä tutkimuksessa ei tutkittu yli 1 mg:n riosiguaattiannoksia.

12 viikon yhdistelmätutkimuksessa tarkasteltiin 18:aa PAH‑potilasta, jotka saivat vakiintunutta sildenafiilihoitoa (20 mg 3 kertaa vuorokaudessa) ja riosiguaattia (1,0 mg–2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa) verrattuna pelkkään sildenafiilihoitoon. Tämän tutkimuksen pitkäkestoisessa jatko‑osassa (jota ei kontrolloitu), sildenafiilin ja riosiguaatin samanaikainen käyttö aiheutti suuren määrän tutkimuksen keskeyttämisiä lähinnä hypotensiosta johtuen. Tutkitussa väestössä ei ilmennyt näyttöä yhdistelmän suotuisasta kliinisestä vaikutuksesta.

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

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

*Liukoiset guanylaattisyklaasin stimulaattorit*

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

*Varfariini/fenprokumoni*

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

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

*Asetyylisalisyylihappo*

Riosiguaatti ei voimistanut asetyylisalisyylihapon aiheuttamaa vuotoajan pitkittymistä eikä vaikuttanut verihiutaleiden aggregaatioon ihmisillä.

Muiden aineiden vaikutukset riosiguaattiin

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

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

Riosiguaatin samanaikaista käyttöä voimakkaiden, useita reittejä käyttävien CYP-estäjien ja P‑gp:n/BCRP:n estäjien, kuten esimerkiksi atsoli-ryhmän sienilääkkeiden (esim. ketokonatsoli, posakonatsoli, itrakonatsoli) tai HIV‑proteaasin estäjien (esim. ritonaviiri) kanssa, saa aikaan riosiguaatin altistuksen selvän lisääntymisen: Samanaikainen HAART-yhdistelmien anto suurensi keskimääräistä AUC-arvoa jopa noin 160 % ja keskimääräistä Cmax-arvoa noin 30 %. HIV-potilailla, jotka ottivat 0,5 mg:n kerta-annoksen riosiguaattia yhdessä HAART-hoidossa käytettävien HIV-lääkkeiden eri yhdistelmien kanssa, havaittu turvallisuusprofiili oli yleensä samanlainen kuin muilla potilasryhmillä. Kun samaan aikaan annettiin 400 mg ketokonatsolia kerran vuorokaudessa, riosiguaatin keskimääräinen AUC-arvo nousi 150 % (vaihteluväli korkeimmillaan 370 %) ja keskimääräinen Cmax-arvo nousi 46 %. Terminaalinen puoliintumisaika pidentyi 7,3 tunnista 9,2 tuntiin ja kokonaispuhdistuma vähentyi 6,1 litrasta/h 2,4 litraan/h.

Kunkin potilaan hyödyt ja riskit on arvioitava yksilöllisesti ennen riosiguaatin määräämistä potilaille, jotka käyttävät vakiintuneina annoksina voimakkaita, useita reittejä käyttäviä CYP-estäjiä ja P‑gp:n/BCRP:n estäjiä.

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

Vakiintuneita riosiguaatti-annoksia käyttäville potilaille ei suositella voimakkaiden, useita reittejä käyttävien CYP-estäjien ja P-gp:n/BCRP:n estäjien käytön aloittamista, koska annossuositusta ei voi antaa tietojen vähäisyyden vuoksi. Vaihtoehtoisia hoitoja tulisi harkita.

*Samanaikainen käyttö CYP1A1-, UGT1A1- ja UGT1A9-estäjien kanssa*

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

UDP-glukosyylitransferaasien (UGT) 1A1 ja 1A9 estäjät saattavat lisätä altistusta riosiguaatin farmakologisesti aktiiviselle metaboliitille M-1:lle (farmakologinen vaikutus: 1/10–1/3 riosiguaatin vaikutuksesta). Annettaessa näitä aineita samanaikaisesti, annoksen titraussuosituksia tulee noudattaa (ks. kohta 4.2).

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

Voimakkaita P‑gp/BCRP‑estäjiä, kuten esimerkiksi immunosuppressiivinen siklosporiini A, on käytettävä varoen (ks. kohta 5.2).

*Samanaikainen käyttö mahanesteen pH-arvoa suurentavien lääkkeiden kanssa*

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

Antasidin (alumiinihydroksidi/magnesiumhydroksidi) samanaikainen anto laski riosiguaatin keskimääräistä AUC‑arvoa 34 % ja keskimääräistä Cmax‑arvoa 56 % (ks. kohta 4.2). Antasidit pitää ottaa vähintään 2 tuntia ennen riosiguaattia tai 1 tunti riosiguaatin ottamisen jälkeen.

*Samanaikainen käyttö CYP3A4:n indusoijien kanssa*

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

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

*Tupakointi*

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

Riosiguaatin vaikutukset muihin aineisiin

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

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

Potilaat eivät saa tulla raskaaksi riosiguaattihoidon aikana (ks. kohta 4.3). Riosiguaatilla (2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta levonorgestreelia ja etinyyliestradiolia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden plasmapitoisuuksiin, kun valmisteita annettiin samanaikaisesti terveille naisvapaaehtoisille. Tähän tutkimukseen perustuen ja siihen, että riosiguaatti ei ole minkään merkittävän metaboliaentsyymin induktori, farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa ei myöskään ole odotettavissa.

**4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy

Naisten ja teini-ikäisten tyttöjen, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä riosiguaattihoidon aikana.

Raskaus

Riosiguaatin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta ja valmisteen on havaittu läpäisevän istukan (ks. kohta 5.3). Siksi riosiguaatin käyttö raskauden aikana on vasta‑aiheista (ks. kohta 4.3). Raskaustestiä suositellaan tehtäväksi kuukausittain.

Imetys

Tietoja riosiguaatin käytöstä imettäville naisille ei ole saatavilla. Eläimillä tehdyt tutkimukset osoittavat riosiguaatin erittyvän maitoon. Koska vakavien haittavaikutusten riski imeväiselle on mahdollinen, riosiguaattia ei pidä käyttää imetyksen aikana. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava tämän lääkevalmisteen käytön ajaksi.

Hedelmällisyys

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

**4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

**4.8 Haittavaikutukset**

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Riosiguaatin turvallisuutta aikuisilla on arvioitu faasin III tutkimuksissa, joihin osallistui 650 kroonista tromboembolista keuhkoverenpainetautia tai keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavaa potilasta, jotka saivat vähintään yhden annoksen riosiguaattia(ks. kohta 5.1). Kun seuranta-aika oli kontrolloimattomissa pitkäaikaisissa jatkotutkimuksissa pidempi, turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin lumekontrolloiduissa faasin III tutkimuksissa.

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

Useimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat päänsärky, huimaus, dyspepsia, perifeerinen turvotus, pahoinvointi, ripuli ja oksentelu. Näitä esiintyi ≥ 10 %:lla potilaista riosiguaattihoidon aikana, kun hoitoannos oli enintään 2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa.

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

Riosiguaatin turvallisuusprofiili kroonista tromboembolista keuhkoverenpainetautia tai keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavilla potilailla vaikutti olevan samanlainen, minkä vuoksi lumekontrolloiduissa 12 ja 16 viikon tutkimuksissa todettujen haittavaikutusten esiintymistiheydet esitetään alla olevassa taulukossa yhdistettyinä (ks. taulukko 3).

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Riosiguaatin haittavaikutukset luetellaan alla olevassa taulukossa MedDRA‑elinjärjestelmäluokkien ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 3:** Riosiguaatin käytön yhteydessä aikuisilla potilailla raportoidut haittavaikutukset faasin III tutkimuksissa (CHEST 1- ja PATENT 1 -tutkimusten yhdistetyt tiedot).

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

\* kontrolloimattomissa pitkäaikaisissa jatkotutkimuksissa raportoitiin kuolemaan johtanut keuhkoverenvuoto

Pediatriset potilaat

Riosiguaatin turvallisuutta on tutkittu 24 pediatrisella potilaalla, joiden ikä oli 6 ‑ < 18 vuotta, 24 viikon ajan avoimessa, kontrolloimattomassa tutkimuksessa (PATENT-CHILD). Tutkimus koostui kahdeksan viikkoa kestäneestä yksilöllisestä annoksen titrausvaiheesta, jossa aloitusannos oli 1 mg (painoon mukautettu) ja enintään 16 viikkoa kestäneestä ylläpitovaiheesta (ks. kohta 4.2) sekä sitä seuranneesta vapaaehtoisesta, pitkäkestoisesta jatkovaiheesta. Pitkäkestoinen jatkovaihe mukaan luettuna yleisimmät haittavaikutukset olivat hypotensio, jota esiintyi neljällä 24 potilaasta, ja päänsärky, jota esiintyi kahdella 24 potilaasta.

Yleisesti ottaen turvallisuustiedot vastaavat aikuisilla todettua turvallisuusprofiilia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty‑haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

**4.9 Yliannostus**

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

Yliannostustapauksissa on tarvittaessa ryhdyttävä tavanomaisiin tukitoimenpiteisiin.

Mahdollinen voimakas hypotensio voi vaatia aktiivista kardiovaskulaarista tukihoitoa.

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

**5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

**5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Verenpainelääkkeet (keuhkoverenpainetaudin lääkkeet), ATC‑koodi: C02KX05

Vaikutusmekanismi

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

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

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

*Teho aikuisilla PAH-potilailla*

Satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, monikansalliseen lumelääkekontrolloituun faasin III tutkimukseen (PATENT‑1) osallistui 443 aikuispotilasta, joilla oli PAH (riosiguaatin yksilöllisen annoksen titraus enintään annokseen 2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa: n=254, lumelääke: n=126, riosiguaatin rajoitetun ("capped") annoksen titraus enintään annokseen 1,5 mg (eksploratorisen annoksen haara, tilastollisia testejä ei tehty; n=63)). Potilaat eivät joko olleet aiemmin saaneet hoitoa (50 %) tai heitä oli etukäteen hoidettu ERA‑lääkkeellä (43 %) tai prostasykliinianalogilla (inhaloitava (iloprosti), suun kautta otettava (beraprosti) tai subkutaaninen (treprostiniili); 7 %) ja heillä oli diagnosoitu idiopaattinen tai perinnöllinen PAH (63,4 %) tai sidekudossairauteen (25,1 %) tai synnynnäiseen sydänsairauteen (7,9 %) liittyvä PAH.

Ensimmäisten 8 viikon ajan riosiguaatti titrattiin kahden viikon välein potilaan systolisen verenpaineen ja hypotension merkkien ja oireiden perusteella optimaaliseen yksilölliseen annokseen (vaihteluväli 0,5 mg–2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa), jota ylläpidettiin sitten vielä neljän viikon ajan. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli lumeryhmän tuloksella korjattu muutos lähtötilanteesta 6 minuutin kävelymatkassa viimeisellä käynnillä (viikko 12).

Viimeisellä käynnillä 6 minuutin kävelymatkassa havaittu lisäys riosiguaatin yksilöllisen annoksen titrauksen (IDT) myötä oli 36 metriä (95 % CI: 20 m–52 m; p< 0,0001) verrattuna lumelääkkeeseen. Aiemmin hoitamattomilla potilailla (n=189) tulos parani 38 m ja etukäteen hoitoa saaneilla potilailla (n=191) 36 m (ITT‑analyysi, ks.taulukko 4). Alaryhmien eksploratorisessa lisäanalyysissä ilmeni etukäteen ERA‑lääkkeillä hoidetuilla potilailla (n=167) 26 metrin hoitovaikutus, (95 % CI: 5 m–46 m) ja prostasykliinianalogeilla etukäteen hoidetuilla potilailla (n=27) ilmeni 101 metrin hoitovaikutus (95 % CI: 27 m–176 m).

**Taulukko 4:** Riosiguaatin vaikutukset 6 minuutin kävelymatkaan PATENT‑1‑tutkimuksessa viimeisellä käynnillä

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kaikki potilasryhmät** | **Riosiguaatti IDT****(n=254)** | **Lumelääke****(n=126)** | **Riosiguaatti CT****(n=63)** |
| Lähtötilanne (m)[SD] | 361[68] | 368[75] | 363[67] |
| Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (m)[SD] | 30[66] | ‑6[86] | 31[79] |
| Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (m)95 % CI, [p‑arvo] | 3620–52 [< 0,0001] |  |
| **Toimintakykyluokan III potilaat** | **Riosiguaatti IDT****(n=140)** | **Lumelääke****(n=58)** | **Riosiguaatti CT****(n=39)** |
| Lähtötilanne (m)[SD] | 338[70] | 347[78] | 351[68] |
| Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (m)[SD] | 31[64] | -27[98] | 29[94] |
| Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (m)95 % CI | 5835–81 |  |
| **Toimintakykyluokan II potilaat** | **Riosiguaatti IDT****(n=108)** | **Lumelääke****(n=60)** | **Riosiguaatti CT****(n=19)** |
| Lähtötilanne (m)[SD] | 392[51] | 393[61] | 378[64] |
| Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (m)[SD] | 29[69] | 19[63] | 43[50] |
| Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (m)95 % CI | 10-11–31  |  |
| **Aiemmin hoitamattomat potilaat** | **Riosiguaatti IDT****(n=123)** | **Lumelääke****(n=66)** | **Riosiguaatti CT****(n=32)** |
| Lähtötilanne (m)[SD] | 370[66] | 360[80] | 347[72] |
| Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (m)[SD] | 32[74] | ‑6[88] | 49[47] |
| Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (m)95 % CI | 3814–62 |  |
| **Etukäteen hoitoa saaneet potilaat** | **Riosiguaatti IDT****(n=131)** | **Lumelääke****(n=60)** | **Riosiguaatti CT****(n=31)** |
| Lähtötilanne (m)[SD] | 353[69] | 376[68] | 380[57] |
| Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (m)[SD] | 27[58] | ‑5[83] | 12[100] |
| Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (m)95 % CI | 3615–56 |  |

Fyysisen toimintakyvyn paranemiseen liittyi johdonmukaista parannusta monissa kliinisesti relevanteissa toissijaisissa päätetapahtumissa. Nämä löydökset olivat yhdenmukaisia hemodynaamisissa lisäparametreissa tapahtuneiden parannusten kanssa (ks. taulukko 5).

**Taulukko 5:** Riosiguaatin vaikutukset PATENT‑1‑tutkimuksessa keuhkoverisuonten vastukseen ja NT‑proBNP:hen viimeisellä käynnillä

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

Riosiguaatilla hoidetuilla potilailla oli merkitsevä viive ajassa kliinisen tilan huononemiseen verrattuna lumelääkkeillä hoidettuihin potilaisiin (p = 0,0046; stratifioitu log‑rank‑testi) (ks. taulukko 6).

**Taulukko 6:** Riosiguaatin vaikutukset PATENT‑1‑tutkimuksessa kliinisen tilan huononemiseen liittyviin tapahtumiin

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

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

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

*Keuhkovaltimoiden verenpainetaudin pitkäaikaishoito*

Avoimeen jatkotutkimukseen (PATENT‑2) osallistui 396 aikuista potilasta, jotka olivat osallistuneet PATENT‑1‑tutkimukseen loppuun asti.

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

PATENT-2-tutkimuksessa turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin keskeisissä tutkimuksissa todettu profiili. Riosiguaatti-hoidon jälkeen keskimääräinen parannus lähtötilanteesta 6 minuutin kävelymatkassa koko tutkimusjoukossa oli 50 metriä yhden vuoden kohdalla (n=347), 46 metriä kahden vuoden kohdalla (n=311) ja 46 metriä kolmen vuoden kohdalla (n=238). Parannus 6 minuutin kävelymatkassa säilyi tutkimuksen loppuun saakka.

Taulukossa 7 esitetään, miten monella potilaalla\* WHO-toimintakykyluokka muuttui lähtötilanteesta riosiguaatti-hoidon aikana.

**Taulukko 7: PATENT-2: WHO-toimintakykyluokan muutokset**

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

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

*Teho pediatrisilla PAH-potilailla*

*PATENT-CHILD*

3 kertaa vuorokaudessa 24 viikon ajan otetun riosiguaatin turvallisuutta ja siedettävyyttä arvioitiin avoimessa, kontrolloimattomassa tutkimuksessa 24 pediatrisella PAH-potilaalla, joiden ikä oli 6 ‑ < 18 vuotta (mediaani 9,5 vuotta). Tutkimukseen otettiin vain potilaita, jotka saivat vakaana annoksena ERA-lääkettä (n = 15, 62,5 %) tai ERA-lääkkeen ja prostasykliinianalogin (PCA) yhdistelmää (n = 9, 37,5 %), ja he jatkoivat PAH-hoitoaan tutkimuksen aikana. Fyysinen suorituskyky (6 minuutin kävelymatka) oli tutkimuksen tärkein eksploratorinen tehon päätetapahtuma.

PAH oli etiologialtaan idiopaattinen (n = 18, 75,0 %), pitkäkestoinen synnynnäinen PAH suntin sulkeutumisesta huolimatta (n = 4, 16,7 %), perinnöllinen (n = 1, 4,2 %) tai kehityspoikkeamiin liittyvä keuhkoverenpainetauti (n = 1, 4,2 %). Tutkimuksessa oli mukana kaksi erillistä ikäryhmää (ikä ≥ 6 ‑ < 12 vuotta [n = 6] ja ikä ≥ 12 ‑ < 18 vuotta [n = 18]).

Lähtötilanteessa useimpien potilaiden WHO-toimintakykyluokka oli II (n = 18, 75 %). Yhden potilaan (4,2 %) WHO-toimintakykyluokka oli I ja viiden potilaan (20,8 %) WHO-toimintakykyluokka oli III. Keskimääräinen 6 minuutin kävelymatka oli lähtötilanteessa 442,12 m.

Yhteensä 21 potilasta suoritti 24 viikon pituisen hoitojakson loppuun, ja 3 potilasta vetäytyi tutkimuksesta haittavaikutusten takia.

Potilailla, joille tehtiin määritykset lähtötilanteessa ja viikolla 24:

* 6 minuutin kävelymatkan keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli +23,01 m (SD 68,8) (n = 19)
* WHO-toimintakykyluokka pysyi vakaana lähtötilanteeseen nähden (n = 21)
* NT-proBNP-arvon muutoksen mediaani oli -12,05 pg/ml (n = 14).

Kaksi potilasta tarvitsi sairaalahoitoa sydämen oikean puolen vajaatoiminnan takia.

Pitkäaikaistietoja saatiin 21 potilaasta, jotka suorittivat PATENT-CHILD-tutkimuksen ensimmäiset 24 hoitoviikkoa loppuun. Kaikki potilaat jatkoivat riosiguaatin ottamista yhdessä joko ERA-lääkkeen tai ERA-lääkkeen ja prostasykliinianalogin yhdistelmän kanssa. Riosiguaattihoidon kokonaiskesto oli keskimäärin 109,79 ± 80,38 viikkoa (enintään 311,9 viikkoa), ja 37,5 % (n = 9) potilaista sai hoitoa vähintään 104 viikon ajan ja 8,3 % (n = 2) vähintään 208 viikon ajan.

Pitkäkestoisen jatkovaiheen aikana 6 minuutin kävelymatkan paranema tai vakiintuminen säilyi hoitoa saavilla potilailla, ja todetut keskimääräiset muutokset lähtötilanteesta (ennen hoidon aloittamista [PATENT-CHILD]) olivat +5,86 m kuukauden 6 kohdalla, -3,43 m kuukauden 12 kohdalla, +28,98 m kuukauden 18 kohdalla ja -11,80 m kuukauden 24 kohdalla.

Useimpien potilaiden WHO-toimintakykyluokka II pysyi vakaana lähtötilanteen ja kuukauden 24 välisenä aikana. Kliinisen tilan huononemista todettiin yhteensä 8 (33,3 %) potilaalla, kun myös tutkimuksen päävaihe otettiin huomioon. Viiden (20,8 %) potilaan raportoitiin tarvinneen sairaalahoitoa sydämen oikean puolen vajaatoiminnan takia. Havainnointivaiheen aikana ei esiintynyt kuolemantapauksia.

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

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

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

**5.2 Farmakokinetiikka**

Imeytyminen

*Aikuiset*

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

Murskatun ja veteen tai pehmeään ruokaan liuotetun, suun kautta annettavan riosiguaatti-tabletin hyötyosuus (AUC ja Cmax) on verrattavissa kokonaisen tabletin hyötyosuuteen (ks. kohta 4.2).

*Pediatriset potilaat*

Lapset saivat riosiguaattitabletit tai oraalisuspension ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen mukaan tabletteina tai oraalisuspensiona suun kautta otettu riosiguaatti imeytyy lapsilla yhtä hyvin kuin aikuisilla. Tablettien ja oraalisuspension välillä ei todettu eroja imeytymisnopeudessa tai imeytymisen määrässä.

Jakautuminen

*Aikuiset*

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

*Pediatriset potilaat*

Nimenomaan lapsia koskevia tietoja riosiguaatin sitoutumisesta plasman proteiineihin ei ole saatavilla. Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella arvioitu vakaan tilan jakautumistilavuus (Vss) on lapsilla (ikä 6 – < 18 vuotta) keskimäärin 26 l riosiguaatin suun kautta tapahtuneen annon jälkeen.

Biotransformaatio

*Aikuiset*

Riosiguaatin tärkein biotransformaatioreitti on CYP1A1‑, CYP3A4‑, CYP3A5‑ ja CYP2J2 ‑entsyymien katalysoima N‑demetylaatio, joka johtaa riosiguaatin tärkeimpään verenkierrossa esiintyvään aktiiviseen metaboliittiin, M‑1:een (farmakologinen vaikutus: 1/10–1/3 riosiguaatista), joka metaboloituu edelleen farmakologisesti inaktiiviseksi N‑glukuronidiksi.

CYP1A1 katalysoi riosiguaatin päämetaboliitin muodostumista maksassa ja keuhkoissa, ja esimerkiksi tupakansavussa esiintyvien polysyklisten aromaattisten hiilivetyjen tiedetään voivan indusoida CYP1A1:aa.

*Pediatriset potilaat*

Nimenomaan lapsia ja alle 18 vuoden ikäisiä nuoria koskevia tietoja metaboliasta ei ole saatavilla.

Eliminaatio

*Aikuiset*

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

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

*Pediatriset potilaat*

Nimenomaan lapsia ja alle 18 vuoden ikäisiä nuoria koskevia tietoja massatasapainotutkimuksista ja metaboliasta ei ole saatavilla. Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella arvioitu puhdistuma (CL) lapsilla (ikä 6 – < 18 vuotta) on keskimäärin 2,48 l/h riosiguaatin suun kautta tapahtuneen annon jälkeen. Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella arvioitu puoliintumisajan (t1/2) geometrinen keskiarvo oli 8,24 h.

Lineaarisuus

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

Farmakokineettinen profiili on samankaltainen lapsilla ja aikuisilla.

Erityisryhmät

*Sukupuoli*

Farmakokineettisistä tiedoista ei ilmene merkittäviä sukupuolesta johtuvia eroja riosiguaattialtistuksessa.

*Etnisten ryhmien väliset erot*

Aikuisten farmakokineettisistä tiedoista ei ilmene merkittäviä eroja eri etnisten ryhmien välillä.

*Eri painoryhmät*

Aikuisten farmakokineettisistä tiedoista ei ilmene merkittäviä painosta johtuvia eroja riosiguaattialtistuksessa.

*Maksan vajaatoiminta*

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavista lapsista ja alle 18 vuoden ikäisistä nuorista ei ole saatavilla kliinisiä tietoja.

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

*Munuaisten vajaatoiminta*

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

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

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista lapsista ja alle 18 vuoden ikäisistä nuorista ei ole saatavilla kliinisiä tietoja.

**5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

Kasvavissa juveniileissa ja nuorissa rotissa havaittiin vaikutuksia luunmuodostukseen. Juveniileilla rotilla muutoksia olivat trabekulaarisen luun paksuuntuminen ja hyperostoosi sekä metafysiaalisen ja diafysiaalisen luun uudelleen muotoutuminen, kun taas nuorilla rotilla havaittiin yleistä luumassan lisääntymistä annoksilla, jotka olivat 10-kertaisia verrattuna sitoutumattoman AUC:n arvoon pediatrisilla potilailla. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Tällaisia vaikutuksia ei havaittu nuorilla rotilla annoksilla, jotka olivat ≤ 2-kertaisia verrattuna sitoutumattoman AUC:n arvoon pediatrisilla potilailla, eikä aikuisilla rotilla. Uusia kohde-elimiä ei tunnistettu.

Rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa esiintyi kivesten painon alentumia systeemisen altistuksen ollessa noin 7‑kertainen ihmisen altistukseen nähden, mutta vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen ei havaittu. Kohtuullista kulkeutumista istukan läpi havaittiin. Rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa on havaittu riosiguaatin lisääntymistoksisuutta. Rotilla havaittiin sydämen epämuodostumien osuuden lisääntymistä sekä gestaatioprosentin alenemista johtuen valmisteen imeytymisestä aikaisessa vaiheessa emoon systeemisen altistuksen ollessa noin 8‑kertainen ihmisen altistukseen verrattuna (2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa). Kaneilla, joilla systeeminen altistus oli alimmillaan 4‑kertainen ihmisen altistukseen (2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa) verrattuna, havaittiin keskenmenoja ja sikiötoksisuutta.

**6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

**6.1 Apuaineet**

* vedetön sitruunahappo (E 330)
* mansikka-aromi: koostuu maltodekstriinistä, propyleeniglykolista (E 1520), trietyylisitraatista (E 1505), makuaineista ja makuvalmisteista.
* hypromelloosi
* mannitoli (E 421)
* mikrokiteinen selluloosa ja karmelloosinatrium
* natriumbentsoaatti (E 211)
* sukraloosi (E 955)
* ksantaanikumi (E 415)

**6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

**6.3 Kestoaika**

2 vuotta

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Käyttökuntoon saatettu suspensio säilyy 14 vuorokautta huoneenlämmössä.

Säilytä käyttökuntoon saatettu suspensio pystyasennossa.

**6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

Ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

**6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Yksi pakkaus sisältää:

* yhden ruskeasta lasista valmistetun 250 ml:n pullon (tyyppi III), joka on suljettu lapsiturvallisella kierrekorkilla (polypropyleeni)
* yhden 100 ml:n vesiruiskun (polypropyleeni)
* yhden pullon sovittimen (polypropyleeni/polyeteeni/silikoni)
* kaksi 5 ml:n mitta-asteikolla varustettua sinistä ruiskua (polypropyleeni) suun kautta annostelua varten.

5 ml:n sinisen ruiskun mitta-asteikko alkaa 1 ml:sta ja ruiskussa on mittamerkit 0,2 ml:n välein.

* kaksi 10 ml:n sinistä ruiskua (polypropyleeni) suun kautta annostelua varten.

10 ml:n sinisen ruiskun mitta-asteikko alkaa 2 ml:sta ja ruiskussa on mittamerkit 0,5 ml:n välein.

**6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Tarkat käsittely-, valmistelu- ja anto-ohjeet annetaan pakkausselosteen lopussa olevissa käyttöohjeissa.

Ohjeet käyttökuntoon saattamista varten

Ennen valmisteluja potilaan, vanhemman ja/tai hoitavan henkilön on pestävä kädet huolellisesti saippualla ja kuivattava ne.

Ennen antamista rakeet on sekoitettava hiilihapottomaan juomaveteen homogeenisen liuoksen aikaansaamiseksi. Katso tarkemmat ohjeet pakkausselosteen lopussa olevista käyttöohjeista.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Saksa

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/907/021

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. maaliskuuta 2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. tammikuuta 2019

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

**LIITE II**

**A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Saksa

B. TOIMITTAMISTA JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

* **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

* **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

|  |
| --- |
| **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI** |

Adempas 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Adempas 1 mg kalvopäällysteiset tabletit

Adempas 1,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Adempas 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

Adempas 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

riociguatum

|  |
| --- |
| **2. VAIKUTTAVA AINE** |

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

|  |
| --- |
| **3. LUETTELO APUAINEISTA** |

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

|  |
| --- |
| **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ** |

42 kalvopäällysteistä tablettia

84 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

294 kalvopäällysteistä tablettia

|  |
| --- |
| **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI** |

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

|  |
| --- |
| **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ** |

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

|  |
| --- |
| **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN** |

|  |
| --- |
| **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET** |

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

|  |
| --- |
| **11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Saksa

Bayer (logo)

|  |
| --- |
| **12. MYYNTILUVAN NUMERO** |

Adempas 0,5 mg – pakkauksessa on 42 kalvopäällysteistä tablettia ‑ EU/1/13/907/001

Adempas 0,5 mg – pakkauksessa on 84 kalvopäällysteistä tablettia ‑ EU/1/13/907/002

Adempas 0,5 mg – pakkauksessa on 90 kalvopäällysteistä tablettia ‑ EU/1/13/907/003

Adempas 0,5 mg – pakkauksessa on 294 kalvopäällysteistä tablettia ‑ EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg – pakkauksessa on 42 kalvopäällysteistä tablettia ‑ EU/1/13/907/004

Adempas 1 mg – pakkauksessa on 84 kalvopäällysteistä tablettia ‑ EU/1/13/907/005

Adempas 1 mg – pakkauksessa on 90 kalvopäällysteistä tablettia ‑ EU/1/13/907/006

Adempas 1 mg – pakkauksessa on 294 kalvopäällysteistä tablettia ‑ EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg – pakkauksessa on 42 kalvopäällysteistä tablettia ‑ EU/1/13/907/007

Adempas 1,5 mg – pakkauksessa on 84 kalvopäällysteistä tablettia ‑ EU/1/13/907/008

Adempas 1,5 mg – pakkauksessa on 90 kalvopäällysteistä tablettia ‑ EU/1/13/907/009

Adempas 1,5 mg – pakkauksessa on 294 kalvopäällysteistä tablettia ‑ EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg – pakkauksessa on 42 kalvopäällysteistä tablettia ‑ EU/1/13/907/010

Adempas 2 mg – pakkauksessa on 84 kalvopäällysteistä tablettia ‑ EU/1/13/907/011

Adempas 2 mg – pakkauksessa on 90 kalvopäällysteistä tablettia ‑ EU/1/13/907/012

Adempas 2 mg – pakkauksessa on 294 kalvopäällysteistä tablettia ‑ EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg – pakkauksessa on 42 kalvopäällysteistä tablettia ‑ EU/1/13/907/013

Adempas 2,5 mg – pakkauksessa on 84 kalvopäällysteistä tablettia ‑ EU/1/13/907/014

Adempas 2,5 mg – pakkauksessa on 90 kalvopäällysteistä tablettia ‑ EU/1/13/907/015

Adempas 2,5 mg – pakkauksessa on 294 kalvopäällysteistä tablettia ‑ EU/1/13/907/020

|  |
| --- |
| **13. ERÄNUMERO** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU** |

|  |
| --- |
| **15. KÄYTTÖOHJEET** |

|  |
| --- |
| **16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA** |

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

|  |
| --- |
| **17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI** |

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

|  |
| --- |
| **18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT** |

PC:

SN:

NN:

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

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

|  |
| --- |
| **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI** |

Adempas 0,5 mg tabletit

Adempas 1 mg tabletit

Adempas 1,5 mg tabletit

Adempas 2 mg tabletit

Adempas 2,5 mg tabletit

riociguatum

|  |
| --- |
| **2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI** |

Bayer (logo)

|  |
| --- |
| **3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ERÄNUMERO** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. MUUTA** |

MA

TI

KE

TO

PE

LA

SU

  

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS LASIPULLOLLE (RAKEET)**

|  |
| --- |
| **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI** |

Adempas 0,15 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten

riociguatum

|  |
| --- |
| **2. VAIKUTTAVA AINE** |

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml oraalisuspensiota sisältää 0,15 mg riosiguaattia.

|  |
| --- |
| **3. LUETTELO APUAINEISTA** |

Sisältää natriumbentsoaattia (E 211). Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

|  |
| --- |
| **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ** |

Rakeet oraalisuspensiota varten

Pullo sisältää 10,5 g rakeita tai 208 ml käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Yksi 100 ml:n vesiruisku

Kaksi 5 ml:n sinistä ruiskua

Kaksi 10 ml:n sinistä ruiskua

Yksi pullon sovitin

|  |
| --- |
| **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI** |

Pyydä apteekkihenkilökuntaa tai lääkäriä täyttämään seuraavat tiedot:

Annos: ………….ml

3 kertaa vuorokaudessa

Alle 50 kg painaville lapsille

Ravista käyttökuntoon saattamisen aikana vähintään 60 sekunnin ajan.

Ravista ennen jokaista käyttökertaa vähintään 10 sekunnin ajan.



Suun kautta vain käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

|  |
| --- |
| **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ** |

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

|  |
| --- |
| **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN** |

|  |
| --- |
| **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ** |

EXP

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen suspensio säilyy 14 vuorokautta huoneenlämmössä.

|  |
| --- |
| **9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET** |

Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätyä. Säilytä käyttökuntoon saatettu suspensio pystyasennossa.

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

|  |
| --- |
| **11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Saksa

|  |
| --- |
| **12. MYYNTILUVAN NUMERO** |

EU/1/13/907/021

|  |
| --- |
| **13. ERÄNUMERO** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU** |

|  |
| --- |
| **15. KÄYTTÖOHJEET** |

|  |
| --- |
| **16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA** |

Adempas 0,15 mg/ml

|  |
| --- |
| **17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI** |

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

|  |
| --- |
| **18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT** |

PC

SN

NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LASIPULLON ETIKETTI (RAKEET)**

|  |
| --- |
| **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI** |

Adempas 0,15 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten

riociguatum

|  |
| --- |
| **2. VAIKUTTAVA AINE** |

Pullo sisältää 10,5 g rakeita, joka sekoitetaan 200 ml:aan vettä. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml oraalisuspensiota sisältää 0,15 mg riosiguaattia.

|  |
| --- |
| **3. LUETTELO APUAINEISTA** |

Sisältää natriumbentsoaattia (E 211). Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

|  |
| --- |
| **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ** |

Rakeet oraalisuspensiota varten.

Pullo sisältää 10,5 g rakeita tai 208 ml käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Yksi 100 ml:n vesiruisku

Yksi 5 ml:n sininen ruiskua

Kaksi 10 ml:n sinistä ruiskua

Yksi pullon sovitin

|  |
| --- |
| **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI** |

Suun kautta vain käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ravista käyttökuntoon saattamisen aikana vähintään 60 sekunnin ajan.

Ravista ennen jokaista käyttökertaa vähintään 10 sekunnin ajan.



|  |
| --- |
| **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ** |

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

|  |
| --- |
| **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN** |

|  |
| --- |
| **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ** |

Viimeinen käyttöpäivämäärä (käyttökuntoon saattamisen päivämäärä + 14 vuorokautta)

EXP

|  |
| --- |
| **9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET** |

Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätyä. Säilytä käyttökuntoon saatettu suspensio pystyasennossa.

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

|  |
| --- |
| **11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Saksa

|  |
| --- |
| **12. MYYNTILUVAN NUMERO** |

EU/1/13/907/021

|  |
| --- |
| **13. ERÄNUMERO** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU** |

|  |
| --- |
| **15. KÄYTTÖOHJEET** |

|  |
| --- |
| **16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA** |

|  |
| --- |
| **17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI** |

|  |
| --- |
| **18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT** |

B. PAKKAUSSELOSTE

**Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

**Adempas 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit**

**Adempas 1 mg kalvopäällysteiset tabletit**

**Adempas 1,5 mg kalvopäällysteiset tabletit**

**Adempas 2 mg kalvopäällysteiset tabletit**

**Adempas 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit**

riosiguaatti (*riociguatum*)

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

1. Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
2. Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
3. Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
4. Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
5. Tämä pakkausseloste on laadittu ajatellen, että lukija on tätä lääkettä käyttävä henkilö. Jos annat tätä lääkettä lapsellesi, korvaa lukiessasi kaikki tekstin ”sinä”-sanat sanoilla ”lapsi”.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Adempas on ja mihin sitä käytetään

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

3. Miten Adempas‑tabletteja otetaan

4. Mahdolliset haittavaikutukset

5. Adempas‑tablettien säilyttäminen

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

**1. Mitä Adempas on ja mihin sitä käytetään**

Adempas sisältää vaikuttavana aineena riosiguaattia, joka on guanylaattisyklaasin (sGC) stimulaattori.

Sitä käytetään aikuisille potilaille ja vähintään 6-vuotiaille lapsipotilaille seuraaviin keuhkoverenpainetautimuotoihin:

* **Krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti**

Adempas-valmistetta käytetään aikuisille potilaille kroonisen tromboembolisen keuhkoverenpainetaudin hoitoon. Kroonisessa tromboembolisessa keuhkoverenpainetaudissa potilaan keuhkoverisuonissa on niitä tukkivia tai ahtauttavia verihyytymiä. Lääkettä voidaan käyttää niille tätä tautia sairastaville potilaille, joille leikkaushoito ei sovellu, tai joille keuhkoverenpainetauti jää tai uusiutuu leikkauksen jälkeen.

* **Keuhkovaltimoiden verenpainetauti (PAH)**

Adempas-valmistetta käytetään aikuisille ja vähintään 6 vuoden ikäisille lapsille keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoitoon. Näillä potilailla keuhkojen verisuonten seinämät ovat paksuuntuneet ja suonet ahtautuvat. PAH-potilaat ottavat Adempas-valmistetta yhdessä tiettyjen muiden lääkkeiden (niin kutsuttujen endoteliinireseptorien antagonistien) kanssa. Aikuispotilaat voivat ottaa lääkettä myös yksinään (monoterapiana).

Keuhkoverenpainetautia sairastavilla potilailla sydämestä keuhkoihin johtavat verisuonet ahtautuvat. Tällöin sydämen on vaikeampi pumpata verta keuhkoihin, mikä johtaa korkeaan verenpaineeseen. Sydän joutuu työskentelemään tavallista ankarammin, joten keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavilla henkilöillä esiintyy väsymystä, huimausta ja hengenahdistusta. Adempas laajentaa sydämestä keuhkoihin johtavia verisuonia, mikä johtaa oireiden lievittymiseen ja fyysisen toimintakyvyn paranemiseen.

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

**Älä ota Adempas-tabletteja, jos**

1. käytät **PDE5‑estäjiä**, esimerkiksi sildenafiilia, tadalafiilia tai vardenafiilia. Näitä lääkkeitä käytetään keuhkovaltimoiden korkean verenpaineen tai erektiohäiriöiden hoitoon.
2. sinulla on **vaikeasti heikentynyt maksan toiminta**.
3. olet allerginen riosiguaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa6).
4. olet **raskaana**.
5. käytät **nitraatteja** tai **typpioksidin luovuttajiin kuuluvia lääkkeitä**, esimerkiksi amyylinitriittiä. Nämä ovat lääkkeitä, joita usein käytetään korkean verenpaineen, rintakivun tai sydänsairauden hoitoon; näihin kuuluvat myös piristyslääkkeet eli nk. "popperssit".
6. käytät muita Adempas-valmisteen kaltaisia lääkkeitä, joita kutsutaan **liukoisiksi** **guanylaattisyklaasin stimulaattoreiksi**, kuten **verisiguaattia**. Kysy lääkäriltä, jos et ole varma.
7. sinulla on **matala verenpaine** ennen kuin otat Adempas-valmistetta ensimmäisen kerran. Jotta voit aloittaa Adempas-hoidon, systolisen verenpaineen pitää olla
8. vähintään 90 mmHg, jos olet 6–12-vuotias
9. vähintään 95 mmHg, jos olet yli 12-vuotias ja alle 18-vuotias.
10. sinulla on todettu tuntemattomasta syystä johtuvaa **kohonnutta verenpainetta** keuhkoissasi, johon liittyy keuhkojen arpeutumista. Tätä kutsutaan idiopaattiseksi keuhkokuumeeksi.

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

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Adempas-valmistetta, jos

* sinulla on **keuhkolaskimoita ahtauttava tauti** eli sairaus, joka aiheuttaa **hengenahdistusta** keuhkoihin kertyvän nesteen vuoksi. Sinulle saatetaan antaa jotakin muuta lääkettä.
* sinulla on vähän aikaa sitten ollut vakavaa **verenvuotoa keuhkoista tai hengitysteistä**
* sinua on hoidettu **veriysköksien** vuoksi (ns. keuhkovaltimoiden embolisaatiohoito)
* käytät lääkkeitä, jotka estävät verta hyytymästä, sillä näiden käyttö voi aiheuttaa verenvuotoa keuhkoista; sinua hoitava lääkäri tekee sinulle verikokeita ja mittaa verenpaineesi säännöllisesti
* lääkäri saattaa haluta seurata verenpainettasi, jos
* sinulla on **matalan verenpaineen** oireita, kuten huimausta, heikotuksen tunnetta tai pyörtymistä
* käytät verenpaine- tai nesteenpoistolääkkeitä
* sinulla on **sydän- tai verenkierto-ongelmia**
* olet yli 65-vuotias, koska matala verenpaine on todennäköisempää tässä ikäryhmässä.

Kerro lääkärille, jos

* olet **dialyysihoidossa** tai **munuaisesi eivät toimi kunnolla**, sillä tällöin tämän lääkkeen käyttöä ei suositella
* **maksasi ei toimi kunnolla**.

**Adempas-hoidon aikana keskustele lääkärin kanssa, jos**

* tunnet **hengenahdistusta** tämän lääkehoidon aikana. Tämä saattaa johtua nesteen kertymisestä keuhkoihin. Jos tämä johtuu keuhkolaskimoita ahtauttavasta taudista, lääkäri saattaa lopettaa Adempas-hoidon.
* aloitat tai lopetat **tupakoimisen** tämän lääkehoidon aikana, sillä se voi vaikuttaa veresi riosiguaattipitoisuuteen.

**Lapset ja nuoret**

* **Krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti**
* Adempas-valmistetta ei suositella alle 18 vuoden ikäisille potilaille kroonisen tromboembolisen keuhkoverenpainetaudin hoitoon.
* **Keuhkovaltimoiden verenpainetauti**
* Sinulle on määrätty Adempas-tabletteja. Vähintään 6-vuotiaille ja alle 50 kg painaville potilaille, joilla on keuhkovaltimoiden verenpainetauti, Adempas-valmistetta on saatavilla myös rakeina oraalisuspensiota varten. Potilaat voivat vaihtaa tablettien ja oraalisuspension välillä hoidon aikana painon muutosten perusteella.

Tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu seuraavilla pediatrisilla populaatioilla:

* Alle 6 vuoden ikäiset lapset, turvallisuussyistä.

**Muut lääkevalmisteet ja Adempas**

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

1. **Älä ota seuraavia lääkkeitä:**
2. korkean verenpaineen tai sydänsairauden hoitoon käytettävät lääkkeet, esimerkiksi **nitraatit ja amyylinitriitti**, tai muut **liukoiset guanylaattisyklaasin stimulaattorit**, esimerkiksi **verisiguaatti**. Älä ota näitä lääkkeitä yhdessä Adempas‑valmisteen kanssa
3. keuhkovaltimoiden korkean verenpaineen hoitoon käytettävät lääkkeet, sillä tiettyjä lääkevalmisteita, esimerkiksi **sildenafiilia** ja **tadalafiilia**, ei saa ottaa yhdessä Adempas‑valmisteen kanssa. Muita keuhkovaltimoiden korkean verenpaineen hoitoon käytettäviä lääkevalmisteita, esimerkiksi **bosentaania** ja **iloprostia**, voidaan käyttää yhdessä Adempas-valmisteen kanssa, mutta sinun tulee kertoa siitä lääkärille.
4. erektiohäiriöiden hoitoon käytettävät lääkkeet, esimerkiksi **sildenafiili, tadalafiili ja vardenafiili**. Älä ota näitä lääkkeitä yhdessä Adempas‑valmisteen kanssa.
5. **Seuraavat lääkkeet voivat lisätä Adempas-valmisteen pitoisuuksia veressä, mikä lisää haittavaikutusten riskiä:**
6. sieni‑infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, esimerkiksi **ketokonatsoli, posakonatsoli ja itrakonatsoli**
7. HIV‑infektion hoitoon käytettävät lääkkeet, esimerkiksi **abakaviiri, atatsanaviiri, kobisistaatti, darunaviiri, dolutegraviiri, efavirentsi, elvitegraviiri, emtrisitabiini, rilpiviriini,** **ritonaviiri**.
8. epilepsialääkkeet, esimerkiksi **fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitoni**
9. masennuslääkkeet, esimerkiksi **mäkikuisma**
10. elinsiirteiden hylkimisreaktioita ehkäisevät lääkkeet, esimerkiksi **siklosporiini**
11. syöpälääkkeet, esimerkiksi **erlotinibi, gefitinibi**
12. pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon käytettävät lääkkeet, esimerkiksi **granisetroni**
13. mahalaukun sairauden tai närästyksen hoitoon käytettävät **antasidit**, esimerkiksi **alumiinihydroksidi/magnesiumhydroksidi**. Antasidit tulee ottaa vähintään 2 tuntia ennen Adempas‑valmisteen ottamista tai 1 tunti Adempas‑valmisteen ottamisen jälkeen.

**Adempas ruuan kanssa**

Adempas-valmisteen voi yleensä ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Jos sinulla on taipumusta matalaan verenpaineeseen, ota Adempas joko aina ruoan kanssa tai aina tyhjään mahaan.

**Raskaus ja imetys**

1. **Ehkäisy:** Naisten ja teini-ikäisten tyttöjen, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Adempas‑hoidon aikana. Keskustele lääkärin kanssa sopivista ehkäisymenetelmistä. Lisäksi sinun tulee tehdä raskaustesti kuukausittain.
2. **Raskaus:** Älä käytä Adempas‑valmistetta raskauden aikana.
3. **Imetys:** Imettämistä ei suositella tämän lääkkeen käytön aikana, koska lääke saattaa vahingoittaa vauvaa. Kerro lääkärille ennen tämän lääkkeen käyttämistä, jos parhaillaan imetät tai harkitset imettämistä. Lääkäri päättää yhdessä kanssasi, pitäisikö sinun lopettaa joko imetys tai Adempas‑valmisteen käyttäminen.

**Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

**Adempas sisältää laktoosia**

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

**Adempas sisältää natriumia**

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

**3. Miten Adempas-tabletteja otetaan**

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

Adempas-valmistetta on saatavana tabletteina tai rakeina oraalisuspensiota varten.

Aikuisille ja vähintään 50 kg:n painoisille lapsille on saatavana tabletteja. Alle 50 kg:n painoisille lapsille on saatavana rakeita oraalisuspensiota varten.

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

**Miten hoito aloitetaan**

Lääkäri kertoo, mitä Adempas-annosta sinun pitää ottaa.

1. Hoito aloitetaan yleensä pienellä annoksella.
2. Lääkäri suurentaa annosta hitaasti riippuen siitä, miten reagoit hoitoon.
3. Ensimmäisten hoitoviikkojen aikana lääkärin on mitattava verenpaineesi vähintään kahden viikon välein. Tämä on tarpeen oikean lääkeannoksen määrittämiseksi.

**Miten lääkettä otetaan**

Adempas otetaan suun kautta. Tabletteja pitää ottaa kolme kertaa vuorokaudessa, 6–8 tunnin välein.

*Tablettien murskaaminen:*

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

**Kuinka paljon lääkettä pitää ottaa**

Suositeltu aloitusannos on yksi 1 mg:n tabletti 3 kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan.

Lääkäri suurentaa annosta kahden viikon välein enintään 2,5 mg:aan 3 kertaa vuorokaudessa (suurin mahdollinen päivittäinen annos 7,5 mg), paitsi jos sinulle ilmaantuu hyvin matala verenpaine. Tällöin lääkäri määrää Adempas‑valmisteesta suurimman annoksen, joka tuntuu sopivan sinulle. Lääkäri valitsee sinulle parhaan annoksen. Joillekin potilaille saattavat pienemmät annokset 3 kertaa vuorokaudessa riittää.

**Jos olet vähintään 65-vuotias**

Matalan verenpaineen riski voi olla suurempi. Lääkäri saattaa muuttaa annosta.

**Jos tupakoit**

**Jos tupakoit, lopettaminen on suositeltavaa ennen hoidon aloittamista,** koska tupakointi voi heikentää tablettien tehoa. Kerro lääkärille, jos tupakoit tai lopetat tupakoinnin hoidon aikana. Lääkäri saattaa joutua muuttamaan annostasi.

**Jos otat enemmän Adempas-tabletteja kuin sinun pitäisi**

Ota yhteyttä lääkäriin, jos otit enemmän Adempas-valmistetta kuin sinun pitäisi ja huomaat jonkin haittavaikutuksen (ks. kohta 4). Jos verenpaineesi putoaa (jolloin voit tuntea huimausta), saatat tarvita välitöntä lääkärin hoitoa.

**Jos unohdat ottaa Adempas-tabletteja**

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Jos annos unohtuu, jatka hoitoa seuraavalla annoksella suunnitelman mukaisesti.

**Jos lopetat Adempas-tablettien oton**

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Jos lopetat tämän lääkkeen ottamisen, tautisi saattaa pahentua. Jos et ole ottanut tätä lääkettä 3 tai useampaan päivään, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat sen ottamisen uudelleen.

**Jos siirryt sildenafiilista tai tadalafiilista Adempas-valmisteeseen tai päinvastoin**

Yhteisvaikutusten välttämiseksi Adempas-valmistetta ja PDE5-estäjiä (sildenafiili, tadalafiili) ei saa ottaa samaan aikaan.

1. Jos siirryt Adempas-valmisteeseen
2. älä aloita Adempas-valmistetta vähintään 24 tuntiin viimeisen sildenafiiliannoksen jälkeen ja vähintään 48 tuntiin viimeisen tadalafiiliannoksen jälkeen.
3. Jos siirryt Adempas-valmisteesta
4. lopeta Adempas-valmisteen käyttäminen vähintään 24 tuntia ennen sildenafiilin tai tadalafiilin (PDE5-estäjän) käytön aloittamista.

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

**4. Mahdolliset haittavaikutukset**

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

**Vakavimpia** haittavaikutuksia **aikuisilla** ovat

* **veren yskiminen** (veriyskä, hemoptyysi) (yleinen, voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä))
* **äkillinen verenvuoto keuhkoista** (keuhkoverenvuoto), joka voi saada aikaan veren yskimistä ja johtaa kuolemaan (melko harvinainen, voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

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

**Luettelo mahdollisista haittavaikutuksista (aikuisilla potilailla)**

**Hyvin yleinen:** voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä

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

**Yleinen:** voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä

* tulehdus ruoansulatuskanavassa (gastroenteriitti)
* punasolujen alhainen määrä (anemia). Oireita ovat kalpea iho, heikkous tai hengästyminen.
* epäsäännöllinen, voimakas tai nopea sydämen syke (sydämentykytys)
* matala verenpaine (hypotensio)
* nenäverenvuoto (epistaksis)
* nenän kautta hengittäminen vaikeaa (nenän tukkeutuminen)
* mahatulehdus (gastriitti)
* närästys (refluksitauti)
* nielemisvaikeus (dysfagia)
* kipu mahalaukussa, suolistossa tai vatsan alueella (maha- ja suolikanavan ja vatsan kipu)
* ummetus
* vatsan turvotus.

**Haittavaikutukset lapsilla**

Adempas-hoitoa saaneilla **6 ‑ < 18 vuoden ikäisillä lapsilla** todetut haittavaikutukset olivat yleisesti ottaen samanlaisia kuin aikuisilla. **Yleisimpiä** haittavaikutuksia **lapsilla** olivat:

* **matala verenpaine** (hypotensio) (**hyvin yleinen**: voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä)
* **päänsärky** (**yleinen**: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä).

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

**5. Adempas-tablettien säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

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

**6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

**Mitä Adempas sisältää**

- Vaikuttava aine on riosiguaatti.

 *Adempas 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit*

 Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,5 mg riosiguaattia.

 *Adempas 1 mg kalvopäällysteiset tabletit*

 Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg riosiguaattia.

 *Adempas 1,5 mg kalvopäällysteiset tabletit*

 Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1,5 mg riosiguaattia.

 *Adempas 2 mg kalvopäällysteiset tabletit*

 Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2 mg riosiguaattia.

 *Adempas 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit*

 Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg riosiguaattia.

- Muut aineet ovat:

Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni (tyyppi B), hypromelloosi 5 cP, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti ja natriumlauryylisulfaatti(ks. lisätietoja laktoosista ja natriumista kohdan 2 lopusta).

Tabletin päällyste: hydroksipropyyliselluloosa, hypromelloosi 3 cP, propyleeniglykoli (E 1520) ja titaanidioksidi (E 171).

Adempas 1 mg, 1,5 mg tabletit sisältävät myös keltaista rautaoksidia (E 172).

Adempas 2 mg ja 2,5 mg tabletit sisältävät myös keltaista rautaoksidia (E 172) ja punaista rautaoksidia (E 172).

**Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Adempas on kalvopäällysteinen tabletti (tabletti):

*Adempas 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit*

* Valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6 mm ja joissa on toisella puolella Bayerin risti ja toisella puolella merkinnät 0.5 ja "R".

*Adempas 1 mg kalvopäällysteiset tabletit*

* Vaaleankeltaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6 mm ja joissa on toisella puolella Bayerin risti ja toisella puolella merkinnät 1 ja "R".

*Adempas 1,5 mg kalvopäällysteiset tabletit*

* Keltaoransseja, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6 mm ja joissa on toisella puolella Bayerin risti ja toisella puolella merkinnät 1.5 ja "R".

*Adempas 2 mg kalvopäällysteiset tabletit*

* Vaaleanoransseja, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6 mm ja joissa on toisella puolella Bayerin risti ja toisella puolella merkinnät 2 ja "R".

*Adempas 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit*

* Punaoransseja, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 6 mm ja joissa on toisella puolella Bayerin risti ja toisella puolella merkinnät 2.5 ja "R".

Saatavilla olevat pakkauskoot ovat

* 42 tablettia: 2 läpinäkyvää kalenteriläpipainopakkausta, joissa on kummassakin 21 tablettia
* 84 tablettia: 4 läpinäkyvää kalenteriläpipainopakkausta, joissa on jokaisessa 21 tablettia
* 90 tablettia: 5 läpinäkyvää kalenteriläpipainopakkausta, joissa on jokaisessa 18 tablettia
* 294 tablettia: 14 läpinäkyvää kalenteriläpipainopakkausta, joissa on jokaisessa 21 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Myyntiluvan haltija**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Saksa

**Valmistaja**

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

|  |  |
| --- | --- |
| **België / Belgique / Belgien**MSD BelgiumTél/Tel: +32(0)27766211dpoc\_belux@msd.com | **Lietuva**UAB Merck Sharp & DohmeTel: + 370 5 2780247dpoc\_lithuania@msd.com |
| **България**Мерк Шарп и Доум България ЕООДTeл.: + 359 2 819 37 37info-msdbg@merck.com | **Luxembourg / Luxemburg**MSD BelgiumTél/Tel: +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 |  |

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV.**

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

**Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

**Adempas 0,15 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten**

riosiguaatti (*riociguatum*)

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

1. Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
2. Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
3. Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
4. Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
5. Tämä pakkausseloste on laadittu ajatellen, että lukija on tätä lääkettä käyttävä henkilö. Jos annat tätä lääkettä lapsellesi, korvaa lukiessasi kaikki tekstin ”sinä”-sanat sanoilla ”lapsi”.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Adempas on ja mihin sitä käytetään

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Adempas‑valmistetta

3. Miten Adempas‑valmistetta käytetään

4. Mahdolliset haittavaikutukset

5. Adempas‑valmisteen säilyttäminen

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

**1. Mitä Adempas on ja mihin sitä käytetään**

Adempas sisältää vaikuttavana aineena riosiguaattia, joka on guanylaattisyklaasin (sGC) stimulaattori.

**Keuhkovaltimoiden verenpainetauti (PAH)**

Adempas-valmistetta käytetään vähintään 6 vuoden ikäisille lapsille keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoitoon. Näillä potilailla keuhkojen verisuonten seinämät ovat paksuuntuneet, ja siksi suonet ahtautuvat. Adempas otetaan yhdessä tiettyjen muiden lääkkeiden (niin kutsuttujen endoteliinireseptorien antagonistien) kanssa.

Keuhkoverenpainetautia sairastavilla potilailla sydämestä keuhkoihin johtavat verisuonet ahtautuvat. Tällöin sydämen on vaikeampi pumpata verta keuhkoihin, mikä johtaa korkeaan verenpaineeseen. Sydän joutuu työskentelemään tavallista ankarammin, joten keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavilla henkilöillä esiintyy väsymystä, huimausta ja hengenahdistusta. Adempas laajentaa sydämestä keuhkoihin johtavia verisuonia, mikä johtaa oireiden lievittymiseen ja fyysisen toimintakyvyn paranemiseen.

**2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Adempas-valmistetta**

**Älä käytä Adempas-valmistetta, jos**

1. käytät **PDE5‑estäjiä**, esimerkiksi sildenafiilia, tadalafiilia tai vardenafiilia. Näitä lääkkeitä käytetään keuhkovaltimoiden korkean verenpaineen tai erektiohäiriöiden hoitoon.
2. sinulla on **vaikeasti heikentynyt maksan toiminta**
3. olet allerginen riosiguaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa6)
4. olet **raskaana**
5. käytät **nitraatteja** tai **typpioksidin luovuttajiin kuuluvia lääkkeitä**, esimerkiksi amyylinitriittiä. Nämä ovat lääkkeitä, joita usein käytetään korkean verenpaineen, rintakivun tai sydänsairauden hoitoon; näihin kuuluvat myös piristyslääkkeet eli nk. "popperssit".
6. käytät muita Adempas-valmisteen kaltaisia lääkkeitä, joita kutsutaan **liukoisiksi** **guanylaattisyklaasin stimulaattoreiksi**, kuten **verisiguaattia**. Kysy lääkäriltä, jos et ole varma.
7. sinulla on **matala verenpaine** ennen kuin otat Adempas-valmistetta ensimmäisen kerran. Jotta voit aloittaa Adempas-hoidon, systolisen verenpaineen pitää olla
8. vähintään 90 mmHg, jos olet 6–12-vuotias
9. vähintään 95 mmHg, jos olet yli 12-vuotias ja alle 18-vuotias.
10. sinulla on todettu tuntemattomasta syystä johtuvaa **kohonnutta verenpainetta** keuhkoissasi, johon liittyy keuhkojen arpeutumista. Tätä kutsutaan idiopaattiseksi keuhkokuumeeksi.

Jos jokin näistä seikoista koskee sinua, **keskustele ensin lääkärin kanssa** äläkä käytä Adempas‑valmistetta.

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Adempas-valmistetta, jos

* sinulla on **keuhkolaskimoita ahtauttava tauti** eli sairaus, joka aiheuttaa **hengenahdistusta** keuhkoihin kertyvän nesteen vuoksi. Sinulle saatetaan antaa jotakin muuta lääkettä.
* sinulla on vähän aikaa sitten ollut vakavaa **verenvuotoa keuhkoista tai hengitysteistä**
* sinua on hoidettu **veriysköksien** vuoksi (ns. keuhkovaltimoiden embolisaatiohoito)
* käytät lääkkeitä, jotka estävät verta hyytymästä, sillä näiden käyttö voi aiheuttaa verenvuotoa keuhkoista; sinua hoitava lääkäri tekee sinulle verikokeita ja mittaa verenpaineesi säännöllisesti
* lääkäri saattaa haluta seurata verenpainettasi, jos
* sinulla on **matalan verenpaineen** oireita, kuten huimausta, heikotuksen tunnetta tai pyörtymistä
* käytät verenpaine- tai nesteenpoistolääkkeitä
* sinulla on **sydän- tai verenkierto-ongelmia**
* olet yli 65-vuotias, koska matala verenpaine on todennäköisempää tässä ikäryhmässä.

Kerro lääkärille, jos

* olet **dialyysihoidossa** tai **munuaisesi eivät toimi kunnolla**, sillä tällöin tämän lääkkeen käyttöä ei suositella
* **maksasi ei toimi kunnolla**.

**Adempas-hoidon aikana keskustele lääkärin kanssa, jos**

* tunnet **hengenahdistusta** tämän lääkehoidon aikana. Tämä saattaa johtua nesteen kertymisestä keuhkoihin. Jos tämä johtuu keuhkolaskimoita ahtauttavasta taudista, lääkäri saattaa lopettaa Adempas-hoidon.
* aloitat tai lopetat **tupakoimisen** tämän lääkehoidon aikana, sillä se voi vaikuttaa veresi riosiguaattipitoisuuteen.

**Lapset ja nuoret**

Sinulle on määrätty Adempas-rakeita oraalisuspensiota varten. Vähintään 6-vuotiaille ja 50 kg painaville potilaille, joilla on keuhkovaltimoinen verenpainetauti, Adempas on saatavilla myös tabletteina. Potilaat voivat vaihtaa tablettien ja oraalisuspension välillä hoidon aikana painon muutosten perusteella. Tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu seuraavilla pediatrisilla populaatioilla:

* Alle 6 vuoden ikäiset lapset, turvallisuussyistä.

**Muut lääkevalmisteet ja Adempas**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, erityisesti lääkkeitä, joita käytetään seuraavien tilojen hoitoon:

1. **Älä ota seuraavia lääkkeitä:**
2. korkean verenpaineen tai sydänsairauden hoitoon käytettävät lääkkeet, esimerkiksi **nitraatit ja amyylinitriitti**, tai muut **liukoiset guanylaattisyklaasin stimulaattorit**, esimerkiksi **verisiguaatti**. Älä ota näitä lääkkeitä yhdessä Adempas‑valmisteen kanssa.
3. keuhkovaltimoiden korkean verenpaineen hoitoon käytettävät lääkkeet, sillä tiettyjä lääkevalmisteita, esimerkiksi **sildenafiilia** ja **tadalafiilia**, ei saa ottaa yhdessä Adempas‑valmisteen kanssa. Muita keuhkovaltimoiden korkean verenpaineen hoitoon käytettäviä lääkevalmisteita, esimerkiksi **bosentaania** ja **iloprostia**, voidaan käyttää yhdessä Adempas-valmisteen kanssa, mutta sinun tulee kertoa siitä lääkärille.
4. erektiohäiriöiden hoitoon käytettävät lääkkeet, esimerkiksi **sildenafiili, tadalafiili ja vardenafiili**. Älä ota näitä lääkkeitä yhdessä Adempas‑valmisteen kanssa.
5. **Seuraavat lääkkeet voivat lisätä Adempas-valmisteen pitoisuuksia veressä, mikä lisää haittavaikutusten riskiä:**
6. sieni‑infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, esimerkiksi **ketokonatsoli, posakonatsoli ja itrakonatsoli**
7. HIV‑infektion hoitoon käytettävät lääkkeet, esimerkiksi **abakaviiri, atatsanaviiri, kobisistaatti, darunaviiri, dolutegraviiri, efavirentsi, elvitegraviiri, emtrisitabiini, rilpiviriini,** **ritonaviiri**.
8. epilepsialääkkeet, esimerkiksi **fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitoni**
9. masennuslääkkeet, esimerkiksi **mäkikuisma**
10. elinsiirteiden hylkimisreaktioita ehkäisevät lääkkeet, esimerkiksi **siklosporiini**
11. syöpälääkkeet, esimerkiksi **erlotinibi, gefitinibi**
12. pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon käytettävät lääkkeet, esimerkiksi **granisetroni**
13. mahalaukun sairauden tai närästyksen hoitoon käytettävät **antasidit**, esimerkiksi **alumiinihydroksidi/magnesiumhydroksidi**. Antasidit tulee ottaa vähintään 2 tuntia ennen Adempas‑valmisteen ottamista tai 1 tunti Adempas‑valmisteen ottamisen jälkeen.

**Adempas ruuan kanssa**

Adempas-valmisteen voi yleensä ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Jos sinulla on taipumusta matalaan verenpaineeseen, ota Adempas joko aina ruoan kanssa tai aina tyhjään mahaan.

**Raskaus ja imetys**

1. **Ehkäisy:** Naisten ja teini-ikäisten tyttöjen, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Adempas‑hoidon aikana. Keskustele lääkärin kanssa sopivista ehkäisymenetelmistä. Lisäksi sinun tulee tehdä raskaustesti kuukausittain.
2. **Raskaus:** Älä käytä Adempas‑valmistetta raskauden aikana.
3. **Imetys:** Imettämistä ei suositella tämän lääkkeen käytön aikana, koska lääke saattaa vahingoittaa vauvaa. Kerro lääkärille ennen tämän lääkkeen käyttämistä, jos parhaillaan imetät tai harkitset imettämistä. Lääkäri päättää yhdessä kanssasi, pitäisikö sinun lopettaa joko imetys tai Adempas‑valmisteen käyttäminen.

**Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

**Adempas sisältää natriumbentsoaattia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,8 mg natriumbentsoaattia (E 211) per millilitra oraalisuspensiota.

**Adempas sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,5 mg natriumia per millilitra oraalisuspensiota. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per millilitra oraalisuspensiota eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

**3. Miten Adempas-valmistetta käytetään**

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

Adempas-valmistetta on saatavana tabletteina tai rakeina oraalisuspensiota varten.

Aikuisille ja vähintään 50 kg:n painoisille lapsille on saatavana tabletteja. Alle 50 kg:n painoisille lapsille on saatavana rakeita oraalisuspensiota varten.

**Miten hoito aloitetaan**

Lääkäri kertoo, mitä Adempas-annosta sinun pitää ottaa.

1. Hoito aloitetaan yleensä pienellä annoksella.
2. Lääkäri suurentaa annosta hitaasti riippuen siitä, miten reagoit hoitoon.
3. Ensimmäisten hoitoviikkojen aikana lääkärin on mitattava verenpaineesi vähintään kahden viikon välein. Tämä on tarpeen oikean lääkeannoksen määrittämiseksi.

Lääkäri laskee oraalisuspension määrän millilitroina (ml) ja kertoo sinulle, kuinka paljon lääkettä sinun on otettava. **Älä muuta annosta itse.** Määrä millilitroina on mitattava yhdellä Adempas-pakkauksessa olevalla sinisellä ruiskulla. Lääkäri tai apteekkihenkilökunnan jäsen kertoo sinulle, mitä sinistä ruiskua sinun pitää käyttää (5 ml tai 10 ml).

**Ennen käyttöä**

1. Varmista, että oikea annos on merkitty koteloon. Jos ei ole, pyydä apteekkihenkilökuntaa tai lääkäriä merkitsemään se. Säilytä kotelo, kunnes rakeet oraalisuspensiota varten on käytetty loppuun.
2. Noudata huolellisesti kotelossa olevia käyttöohjeita, joissa kerrotaan Adempas-oraalisuspension valmistelusta ja käyttämisestä, jotta vältetään käsittelyyn liittyvät ongelmat, kuten kokkareet tai sakka suspensiossa.
3. Lääkkeen mukana toimitetaan kaikki tarvikkeet, joita tarvitset oraalisuspension valmisteluun ja ottamiseen. Käytä vain hiilihapotonta vettä kuplien välttämiseksi.

**Käytä vain pakkauksessa toimitettuja ruiskuja** Adempas-valmisteen annostelemiseen, jotta annos on varmasti oikea. Älä käytä suspension ottamiseen mitään muuta menetelmää, kuten jotakin toista ruiskua, lusikkaa, jne.

**Miten lääkettä otetaan**

Adempas otetaan suun kautta. Kukin Adempas-annos pitää niellä. Potilaan on nieltävä koko lääkeannos. Käytä Adempas-valmistetta 3 kertaa vuorokaudessa noin 6–8 tunnin välein.

**Kuinka paljon lääkettä pitää käyttää**

Aloitusvaiheessa lääkäri päättää oraalisuspension annoksen kahden viikon välein. Lääkäri muuttaa annosta painosi ja verenpaineesi perusteella. Enimmäisannos riippuu painosta. Lääkäri päättää painossa tapahtuvien muutosten perusteella, siirrytäänkö hoidon aikana tableteista oraalisuspensioon tai päinvastoin, ja milloin se tehdään.

**Jos tupakoit**

**Jos tupakoit, lopettaminen on suositeltavaa ennen hoidon aloittamista,** koska tupakointi voi heikentää valmisteen tehoa. Kerro lääkärille, jos tupakoit tai lopetat tupakoinnin hoidon aikana. Lääkäri saattaa joutua muuttamaan annostasi.

**Jos käytät enemmän Adempas-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Ota yhteyttä lääkäriin, jos käytit enemmän Adempas-valmistetta kuin sinun pitäisi ja huomaat jonkin haittavaikutuksen (ks. kohta 4). Jos verenpaine putoaa (mikä voi aiheuttaa huimausta), saatetaan tarvita välitöntä lääkärin hoitoa.

**Jos unohdat käyttää Adempas-valmistetta**

Älä käytä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Jos annos unohtuu, jatka hoitoa seuraavalla annoksella suunnitelman mukaisesti.

**Jos lopetat Adempas-valmisteen käytön**

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttämistä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Jos lopetat tämän lääkkeen ottamisen, tautisi saattaa pahentua. Jos et ole ottanut tätä lääkettä 3 tai useampaan päivään, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat sen ottamisen uudelleen.

**Jos siirryt sildenafiilista tai tadalafiilista Adempas-valmisteeseen tai päinvastoin**

Yhteisvaikutusten välttämiseksi Adempas-valmistetta ja PDE5-estäjiä (sildenafiili, tadalafiili) ei saa ottaa samaan aikaan.

1. Jos siirryt Adempas-valmisteeseen
2. älä aloita Adempas-valmistetta vähintään 24 tuntiin viimeisen sildenafiiliannoksen jälkeen ja vähintään 48 tuntiin viimeisen tadalafiiliannoksen jälkeen.
3. Jos siirryt Adempas-valmisteesta
4. lopeta Adempas-valmisteen käyttäminen vähintään 24 tuntia ennen sildenafiilin tai tadalafiilin käytön aloittamista.

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

**4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia. Jos näitä haittavaikutuksia ilmenee, **ota yhteyttä lääkäriin välittömästi**, sillä saatat tarvita kiireellistä lääkärin hoitoa.

**Haittavaikutukset lapsilla**

Adempas-hoitoa saaneilla **alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla** todetut haittavaikutukset olivat yleisesti ottaen samanlaisia kuin aikuisilla. **Yleisimpiä** haittavaikutuksia **lapsilla** olivat:

* **matala verenpaine** (hypotensio) (**hyvin yleinen**: voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä)
* **päänsärky** (**yleinen**: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä).

**Luettelo mahdollisista haittavaikutuksista (aikuisilla potilailla)**

**Hyvin yleinen:** voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä

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

**Yleinen:** voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä

* tulehdus ruoansulatuskanavassa (gastroenteriitti)
* punasolujen alhainen määrä (anemia). Oireita ovat kalpea iho, heikkous tai hengästyminen.
* epäsäännöllinen, voimakas tai nopea sydämen syke (sydämentykytys)
* matala verenpaine (hypotensio)
* nenäverenvuoto (epistaksis)
* nenän kautta hengittäminen vaikeaa (nenän tukkeutuminen)
* mahatulehdus (gastriitti)
* närästys (refluksitauti)
* nielemisvaikeus (dysfagia)
* kipua mahalaukussa, suolistossa tai vatsan alueella (maha-suolikanavan ja vatsan kipu)
* ummetus
* vatsan turvotus.

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

**5. Adempas-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen suspensio säilyy 14 vuorokautta huoneenlämmössä.

Säilytä käyttökuntoon saatettu suspensio pystyasennossa.

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

**6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

**Mitä Adempas sisältää**

- Vaikuttava aine on riosiguaatti.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen oraalisuspensio sisältää 10,5 g rakeita ja 200 ml vettä, jolloin saadaan 208 ml suspensiota, joka sisältää 0,15 mg riosiguaattia millilitrassa.

* Muut aineet ovat vedetön sitruunahappo (E 330), mansikka-aromi, hypromelloosi, mannitoli (E 421), mikrokiteinen selluloosa ja karmelloosinatrium, natriumbentsoaatti (E 211) (ks. kohdan 2 lopusta lisätietoja natriumbentsoaatista ja natriumista), sukraloosi (E 955), ksantaanikumi (E 415).

**Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Adempas on valkoisia tai luonnonvalkoisia rakeita.

Pakkauksen sisältö:

* yksi pullo (ruskeaa lasia), joka sisältää 10,5 g Adempas-rakeita ja on suljettu lapsiturvallisella kierrekorkilla
* yksi 100 ml:n vesiruisku (vain kertakäyttöön), jolla mitataan 200 ml vettä ja lisätään vesi pulloon
* yksi sovitin pullolle ja sinisille ruiskuille
* kaksi 5 ml:n sinistä, sinisellä männällä varustettua ruiskua, joihin Adempas-valmiste vedetään ja joilla se annetaan potilaalle suun kautta (toinen ruiskuista on vararuisku). 5 ml:n sinisen ruiskun mitta-asteikko alkaa 1 ml:sta ja ruiskussa on mittamerkit 0,2 ml:n välein.
* kaksi 10 ml:n sinistä, sinisellä männällä varustettua ruiskua, joihin Adempas-valmiste vedetään ja joilla se annetaan potilaalle suun kautta (toinen ruiskuista on vararuisku). 10 ml:n sinisen ruiskun mitta-asteikko alkaa 2 ml:sta ja ruiskussa on mittamerkit 0,5 ml:n välein.

**Myyntiluvan haltija**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Saksa

**Valmistaja**

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

|  |  |
| --- | --- |
| **België / Belgique / Belgien**MSD BelgiumTél/Tel: +32(0)27766211dpoc\_belux@msd.com | **Lietuva**UAB Merck Sharp & DohmeTel: + 370 5 2780247dpoc\_lithuania@msd.com |
| **България**Мерк Шарп и Доум България ЕООДTeл.: + 359 2 819 37 37info-msdbg@merck.com | **Luxembourg / Luxemburg**MSD BelgiumTél/Tel: +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 |  |

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV.**

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

**Käyttöohjeet**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Adempas 0,15 mg/ml** | **250 ml:n pullo, joka sisältää 10,5 g Adempas-rakeita oraalisuspension valmistelua varten****Vaikuttava aine: riosiguaatti****Oraalisuspension (rakeiden ja veden seos) käyttökuntoon saatto ja anto** |
|  | **Ennen kuin aloitat** | * Adempas-suspensio on tarkoitettu otettavaksi vain suun kautta.
* Lapsen lääkäri kertoo sinulle oikean annostilavuuden ja annosvälin.
	+ Käytä **aina** lapsen lääkärin määräämää annosta ja varmista, että oikea annos ja annosväli on merkitty pakkauksen ulkopuolella olevaan, näille tiedoille varattuun ruutuun. Säilytä pakkaus valmisteen käytön ajan. Jos tietoja ei ole merkitty ruutuun, pyydä tarvittavat tiedot lapsen lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.
	+ **Älä muuta annosta itse.**
* Lue käyttöohjeet kokonaan läpi, ennen kuin käytät Adempas-valmistetta ensimmäistä kertaa ja ennen jokaisen annoksen antamista.
* Varmista, että ymmärrät ohjeet, ennen kuin aloitat. Jos jokin asia jää epäselväksi, ota yhteys lääkäriin tai apteekkiin.
* Säilytä käyttöohjeet, jotta voit palata niihin myöhemmin Adempas-valmisteen käytön aikana.
* Lisätietoja Adempas-valmisteesta on pakkausselosteessa.
 |
|  |  |  |
|  | **Huomioitavia asioita:**  | **Älä** ota yksittäisiä tarvikkeita pois pakkauksesta, ennen kuin ohjeissa kehotetaan tekemään niin.**Älä** käytä Adempas-valmistetta, jos mikä tahansa osista on avattu tai vaurioitunut.**Älä** käytä Adempas-valmistetta pakkaukseen merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.Pakkaus sisältää pieniä osia. Ne voivat tukkia hengitystiet ja aiheuttaa tukehtumisvaaran. **Pidä pakkaus poissa vauvojen ja pienten lasten ulottuvilta.****Älä** käytä sinisiä ruiskuja useammille potilaille, koska se voi johtaa infektioihin.Noudata näitä käyttöohjeita Adempas-oraalisuspension käyttökuntoon saattamisesta ja käytöstä. Jos sinulla on **mitä tahansa** **kysyttävää**, ota yhteys lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai Adempas-pakkausselosteen lopussa mainittuun paikalliseen edustajaan. |
|  | **Pakkauksen sisältö** | Jokainen pakkaus sisältää seuraavat osat: **Yksi lapsiturvallisella kierrekorkilla varustettu pullo**, joka sisältää Adempas-rakeita |
|  |  | **Yksi pakattu 100 ml:n vesiruisku** (vain kertakäyttöön) |
|  |  | **Yksi pakattu pullon sovitin** |
|  |  | **Kaksi pakattua 5 ml:n sinistä ruiskua** (toinen ruiskuista on vararuisku) |
|  |  | **Kaksi pakattua 10 ml:n sinistä ruiskua** (toinen ruiskuista on vararuisku) |
|  |  |  |
|  | **Adempas-valmisteen käyttäminen** | * Adempas-suspensio on tarkoitettu otettavaksi vain suun kautta.
	+ - Lapsen lääkäri kertoo sinulle oikean annostilavuuden ja annosvälin.
		- Käytä **aina** lapsen lääkärin määräämää annosta ja varmista, että oikea annos ja annosväli on merkitty pakkauksen ulkopuolella olevaan, näille tiedoille varattuun ruutuun. Säilytä pakkaus valmisteen käytön ajan.

Jos tietoja ei ole merkitty ruutuun, pyydä tarvittavat tiedot lapsen lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.* + - **Älä muuta annosta itse.**
* Noudata seuraavissa kappaleissa annettuja yksityiskohtaisia käyttöohjeita.
* Säilytä käyttöohjeet, jotta voit palata niihin myöhemmin Adempas-valmisteen käytön aikana.
* Noudata valmisteen anto-ohjeita huolellisesti.
 |
|  | **Oraalisuspension käyttökuntoon saattaminen** |
|  | **Käyttökuntoon saattaminen – alkuvalmistelut** | Suspension valmistaminen tehdään jokaisen uuden pakkauksen kohdalla kerran.Ennen oraalisuspension valmistamista: |
|  |  | 1. Ennen kuin aloitat, ota esille seuraavat tarvikkeet:
* kaksi astiaa (esim. kuppia tai kulhoa)
	+ Ota toiseen astiaan juomavettä.
	+ Jätä toinen astia tyhjäksi.
1. Ota esille seuraavat lisätarvikkeet:
* astia, joka sisältää vähintään 300 ml huoneenlämpöistä, hiilihapotonta juomavettä
	+ paperipyyhe mahdollisten vesiroiskeiden kuivaamista varten.
 |
|  |  | 1. Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla, ja kuivaa ne.
 |
|  |  | 1. Tarkista pakkaukseen merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä.

**Älä** käytä lääkettä, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu. |
|  | **200** **ml:n vesimäärän lisääminen rakeita sisältävään 250 ml:n pulloon** |
|  |  | Aina kun otat käyttöön uuden pakkauksen, käytä vain kyseiseen pakkaukseen sisältyviä tarvikkeita.* Taputa pulloa kevyesti kädellä, kunnes rakeet liikkuvat esteettä pullossa.
* **Ole varovainen**, koska pullo on valmistettu lasista.
 |
|  |  | 1. Avaa pullon lapsiturvallinen korkki kiertämällä (paina korkkia alaspäin ja käännä sitä vastapäivään).
 |
|  |  | 1. Ota vesiruisku pakkauksesta.
2. Upota vesiruiskun kärki vesiastiaan.
3. Vedä ruiskuun yli 100 ml vettä.
4. Tee se vetämällä mäntää itseesi päin ja varmistamalla, että vesiruiskun kärki pysyy koko ajan veden pinnan alla. Näin vältetään ilmakuplien joutuminen ruiskuun.
5. Ota ruisku pois vedestä.
 |
|  |  | 1. Käännä vesiruisku siten, että sen kärki osoittaa ylöspäin.

🡪 Kun ruiskua pidellään kärki ylöspäin, mahdolliset ilmakuplat nousevat pintaan.Naputa ruiskua sormilla varmistaaksesi, että mahdolliset ilmakuplat nousevat pintaan. |
|  |  | 1. Paina mäntää, kunnes männän ylempi rengas on 100 ml:n merkin kohdalla.

🡪 Kun painat mäntää, ruiskun kärjestä saattaa valua vettä. Pyyhi nämä roiskeet paperipyyhkeellä.

|  |
| --- |
| **Huomioitavia asioita:** |
| Mustan männän ylemmän renkaan **on oltava täsmälleen 100** **ml:n merkin kohdalla**, jotta suspension pitoisuus olisi oikea. |

 |
|  |  | 1. Pitele vesiruiskua edelleen kärki ylöspäin ja tarkista ruiskussa olevasta vedestä huolellisesti seuraavat asiat:
* oikea määrä
* ei ilmakuplia.

Pienet ilmakuplat eivät ole vaarallisia, mutta isot ilmakuplat on poistettava. |
|  | A diagram of a measuring device  Description automatically generated | 1. Jos ruiskussa olevan veden määrä ei ole oikea tai se sisältää liikaa ilmaa:
	1. Tyhjennä vesiruisku.
	2. Toista vaiheet c–i.
 |
|  |  | 1. Aseta täytetty vesiruisku pullon suuaukon yläreunaan.
 |
|  |  | 1. Pidä pulloa tukevasti paikoillaan.

Paina mäntä hitaasti pohjaan.**Koko vesimäärä on siirrettävä pulloon.** |
|  |  | 1. **Toista käyttökuntoon saattamisen vaiheet (c–l) vielä toisen kerran.**
 |
|  | A drawing of a bottle  Description automatically generated | **Huomioitavia****asioita:****Rakeita sisältävään pulloon on lisättävä yhteensä 200** **ml vettä (2 x 100** **ml).** |
|  | **Sovittimen kiinnittäminen ja oraalisuspension sekoittaminen** |
|  |  | 1. Avaa pullon sovittimen pakkaus.
 |
|  |  | 1. Työnnä sovitin **kokonaan** pullon kaulaan.
 |
|  |  | 1. Sulje pullo tiukasti kierrekorkilla.
 |
|  | **A black and white image of a hand holding a watch  Description automatically generated** | 1. Ravista pulloa **varovasti** **vähintään 60 sekunnin ajan**.

🡪 Tämän tarkoituksena on varmistaa, että suspensio sekoittuu hyvin. |
|  |  | 1. Tarkista, että suspensio on sekoittunut kunnolla:
* ei kokkareita
* ei sakkaa.
 |
|  | **Huomioitavia asioita:** | Jotta annos olisi oikea, suspensiossa **ei** saa olla **lainkaan** kokkareita tai sakkaa. Älä käytä suspensiota, jos siinä on vielä kokkareita tai sakkaa. |
|  |  | 1. Jos huomaat **kokkareita tai sakkaa** 🡪 käännä pullo ylösalaisin.

🡪 ravista eri suuntiin🡪 tarvittaessa odota hetki ja ravista pulloa uudelleen, kunnes suspensiossa ei enää ole kokkareita tai sakkaa |
|  |  | **Älä lisää pulloon enempää vettä.** |
|  | A hand holding a pen and a bottle  Description automatically generated | Suspensio säilyy 14 vuorokautta huoneenlämmössä.1. Merkitse juuri valmistamasi suspension viimeinen käyttöpäivämäärä pullon etikettiin.

**Viimeinen käyttöpäivämäärä (käyttökuntoon saattamisen päivä + 14 vuorokautta)**Oheinen kuva on vain esimerkki. |
|  | **Määrätyn annoksen asettaminen jokaiseen uuteen siniseen ruiskuun** |
|  | **Huomioitavia asioita:** | **Kun annos on asetettu siniseen ruiskuun, sitä ei voi muuttaa.*** **Älä poista irrotettavaa tarraa, ennen kuin käyttöohjeissa kehotetaan tekemään niin.**
* Sinisessä ruiskussa on **punainen** painike, jolla säädetään annostilavuutta. Tämä painike on aluksi irrotettavan tarran alla.
* **Punaisen** painikkeen painaminen asettaa ruiskun annoksen, ja tämä voidaan tehdä vain kerran.
* **Älä** paina **punaista** painiketta, ennen kuin käyttöohjeissa kehotetaan tekemään niin.
 |
|  | **Sopivan sinisen ruiskun valitseminen** | Tässä pakkauksessa on tilavuudeltaan erilaisia ruiskuja:* **5 ml:n siniset ruiskut 1–5 ml:n** annoksiin.
* **10 ml:n siniset ruiskut** yli **5 ml:n** annoksiin.
 |
|  |  | Jos lääkärin määräämä annos on 11 ml:Anna 10 ml:n sinisellä ruiskulla 2 x 5,5 ml. |
|  | A syringe with label  Description automatically generated | 1. Valitse yksi sopiva sininen ruisku sen mukaan, minkä annoksen lapsesi lääkäri on määrännyt.
2. Ota sininen ruisku pakkauksesta.

tarra |
|  | **Tarvittavan annoksen asettaminen uuteen siniseen ruiskuun** | Sinisessä ruiskussa on mitta-asteikko (ml).* 5 ml:n sinisen ruiskun mitta-asteikko alkaa 1 ml:sta.Mittamerkit ovat 0,2 ml:n välein.
* 10 ml:n sinisen ruiskun mitta-asteikko alkaa 2 ml:sta.Mittamerkit ovat 0,5 ml:n välein.
 |
|  |  |  |
|  |  | 1. Tarkista lääkärin määräämä annos pakkauksesta näille tiedoille varatusta ruudusta.
 |
|  |  | 1. **Jos tietoja ei ole merkitty:**

Pyydä tiedot lääkäriltäsi. |
|  |  | 1. Pitele sinistä ruiskua kärki ylöspäin.
 |
|  |  | 1. Vedä mäntää **hitaasti**, kunnes männän yläreuna on annettavan annoksen merkin kohdalla.

Kun liikutat mäntää, kuulet naksahduksen jokaisen säädettävän mittamerkinnän kohdalla. |
|  | **Huomioitavia asioita:** | Männän yläreunan **on oltava täsmälleen** annettavan annostilavuuden merkin kohdalla. |
|  |  | **Varo, ettet** vedä mäntää annettavan annostilavuuden ohi.**Varo, ettet** paina tarran kohdalta, kun vedät mäntää. |
|  |    | 1. Vedä sinisessä ruiskussa oleva tarra **kokonaan** irti.

Näet nyt **punaisen** painikkeen, jolla annos asetetaan.1. Tarkista männän asento uudelleen. Varmista, että männän yläreuna on täsmälleen annettavan annostilavuuden merkin kohdalla.
2. **Jos sinisen männän asento ei vastaa tarvittavaa annostilavuutta:**

Säädä sitä tarpeen mukaan. |
|  |  | 1. Jos sinisen männän asento vastaa tarvittavaa annostilavuutta, paina **punaista** painiketta kerran, jolloin annos lukittuu.

🡪 Kun painat **punaista** painiketta, kuulet naksahduksen.🡪 Annettava annos on nyt lukittu. |
|  | **Huomioitavia asioita:** | * Jos huomaat, että olet valinnut väärän annoksen (punaista painiketta on painettu), käytä asianmukaista sinistä vararuiskua.
* Toista vaiheet a–h uudella sinisellä ruiskulla.
 |
|  |  | 1. Paina sinisen ruiskun mäntä niin ylös kuin se menee.

Sininen ruisku on nyt valmis käytettäväksi. |
|  | **Oraalisuspension antaminen** |
|  | **Oraalisuspension ravistaminen** | Noudata seuraavassa kuvattuja vaiheita jokaisella antokerralla. |
|  | **Huomioitavia asioita:** | Jos suspensiota on säilytetty jääkaapissa, anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi. |
|  | A black and white image of a hand holding a watch  Description automatically generated. | 1. Ravista pulloa **varovasti** **vähintään 10 sekunnin ajan** ennen jokaista annosta. Tämän tarkoituksena on varmistaa, että suspensio sekoittuu hyvin.
 |
|  |  | 1. Tarkista, että suspensio on sekoittunut kunnolla:
* ei kokkareita
* ei sakkaa.
1. **Jos huomaat kokkareita tai sakkaa:** Toista aiemmat vaiheet a + b.
 |
|  | **Huomautus** | * Ravistaminen voi saada suspension vaahtoamaan.
* Jätä pullo odottamaan, kunnes vaahto on hävinnyt.
* Sovittimessa näkyvä suurempi aukko on tarkoitettu sinisen ruiskun liittämiseen.
* Pullon sovittimen pinnalla ei pitäisi olla nestettä.
 |
|  |  | 1. Avaa pullon kierrekorkki, mutta pidä sovitin kiinni pullossa.
2. **Jos sovittimen pinnalla näkyy nestettä:** Pyyhi neste puhtaalla paperipyyhkeellä.
 |
|  |  |  |
|  | **Tarvittavan annoksen ottaminen pullosta** |  |
|  |  | 1. Pidä pullo pystyasennossa. Työnnä sinisen ruiskun kärki **kokonaan** sovittimen suureen aukkoon.
 |
|  |  | 1. Käännä pullo ylösalaisin.
2. Vedä sinistä mäntää **hitaasti**, kunnes se ei mene enää pidemmälle (eli kunnes asetettu annos on saavutettu).
 |
|  | A syringe with a needle  Description automatically generated | 1. Tarkista huolellisesti, ettei sinisessä ruiskussa ole ilmaa.

Pienet ilmakuplat eivät ole vaarallisia.1. **Jos huomaat isoja ilmakuplia:**
* Palauta suspensio pulloon painamalla sinisen ruiskun mäntä pohjaan.
* Toista yllä kuvatut vaiheet b–e.
1. Käännä pullo takaisin pystyasentoon.
2. Irrota sininen ruisku **varovasti** sovittimesta.
3. Pitele sinistä ruiskua kärki ylöspäin ja tarkista, että:🡪 ruiskun kärki on täynnä suspensiota🡪 oikea annostilavuus on otettu ruiskuun🡪 ruiskussa ei ole isoja ilmakuplia.
 |
|  |  | 1. **Jos ruiskun kärjessä on isoja ilmakuplia tai ilmaa:**
* Työnnä sinisen ruiskun kärki uudelleen kokonaan sovittimen suureen aukkoon.
* Palauta suspensio pulloon painamalla sinisen ruiskun mäntä pohjaan.
* Toista vaiheet b–h, kunnes isoja ilmakuplia ei enää näy.
1. Sulje pullo kierrekorkilla.Anna suspensio välittömästi sen jälkeen, kun annos on vedetty siniseen ruiskuun.
 |
|  | **Lääkärin määräämän annoksen antaminen** |  |
|  | A drawing of a person with a syringe in his mouth  Description automatically generated | 1. Vie sininen ruisku potilaan suuhun.
2. Suuntaa ruiskun kärki kohti poskea, jotta nieleminen onnistuu helposti.
3. Paina mäntää **hitaasti**, kunnes se ei mene enää pidemmälle (sininen ruisku on täysin tyhjä).
4. Varmista, että potilas nielee koko annoksen.
 |
|  | A person drinking from a cup  Description automatically generated | e. Kehota potilasta juomaan nestettä lääkkeen ottamisen jälkeen. |
|  | **Huomioitavia asioita:** | * **Potilaan on nieltävä koko lääkeannos.**
 |
|  | **Puhdistus ja säilytys** |
|  | **Sininen ruisku on puhdistettava jokaisen käyttökerran jälkeen** | Puhdista laite seuraavien ohjeiden mukaisesti. Asianmukainen puhdistus vaatii kaikkiaan **kolme** puhdistuskertaa. |
|  | **Puhdistus** |  |
|  | **Huomioitavia asioita:** | * Älä puhdista sinistä ruiskua astianpesukoneessa.
* Älä koskaan keitä sinistä ruiskua.
 |
|  |  | 1. Upota sinisen ruiskun kärki vesiastiaan.
2. Vedä ruiskuun vettä, kunnes mäntä ei mene enää pidemmälle.
 |
|  |  | c. Tyhjennä sininen ruisku valmisteltuun tyhjään astiaan. |
|  |  | d. Toista vaiheet a–c **vielä kaksi kertaa**.e. Puhdistuksen jälkeen paina mäntä taas pohjaan.f. Kuivaa ruisku ulkopuolelta puhtaalla paperipyyhkeellä. |
|  | **Säilytys** | Säilytä sininen ruisku puhtaassa ja kuivassa paikassa seuraavaan käyttökertaan asti.Suojattava auringonvalolta. |
|  | **Hävittäminen** | Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte, ruiskut ja sovitin on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. |