

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

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

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

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

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

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

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

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

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

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti

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

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

#### Keuhkovaltimoiden verenpainetauti (PAH)

##### *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.

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

##### *Pediatriiset potilaat*

Adempas yhdistelmähoitona endoteliinireseptoriantagonistien kanssa on tarkoitettu keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoitoon alle 18 vuoden ikäisille pediatriisille potilaille, joiden paino on  $\geq 50$  kg ja 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**

##### Aloituseros

Suosittelut aloituseros 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 0,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa joka toinen viikko, kunnes saavutetaan enimmäiseros, joka on 2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa, jos systolinen verenpaine on  $\geq 95$  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.

### *Vähintään 6 vuoden ikäiset pediatriiset potilaat*

Adempas-valmistetta on saatavana tabletteina pediatriisille potilaille, joiden paino on  $\geq 50$  kg. Riosiguaatti-annoksen titraus tulee tehdä potilaan systolisen verenpaineen ja hoidon yleisen siedettävyyden perusteella hoitavan lääkärin / terveystalvelujen tarjoajan harkinnan mukaan. Jos systolinen verenpaine on  $\geq 90$  mmHg ikäryhmässä 6 – < 12 vuotta tai  $\geq 95$  mmHg ikäryhmässä 12 – < 18 vuotta, eikä potilaalla ole hypotension merkkejä tai oireita, annosta suurennetaan 0,5 mg joka toinen viikko, kunnes saavutetaan enimmäisannos, joka on 2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa. Jos systolinen verenpaine laskee näiden mainittujen arvojen alle, annostus pidetään ennallaan edellyttäen, että potilaalla ei esiinny mitään hypotension merkkejä tai oireita. Jos systolinen verenpaine laskee mainittujen arvojen alle milloin tahansa annoksen suurentamisen aikana tai potilaalla esiintyy hypotension merkkejä ja oireita, senhetkistä annosta pitää pienentää 0,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa.

*(Lisätietoja muista käyttöaiheista ja muista ikäryhmistä on jäljempänä.)*

### 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 pediatriisille 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.

### 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 fosfodiesteri-5-entsyymiin (PDE5) estäjistä riosiguaattiin

Sildenafilin käyttö on lopetettava aikuisilla ja lapsilla vähintään 24 tuntia ennen riosiguaation antoa. Tadalafilin 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 oireita hypotensiosta (ks. kohdat 4.3, 4.5 ja 5.1).

### Erityisryhmät

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

### *Iäkkäät*

Iäkkäillä potilaille (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 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 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. kohdat 4.4 ja 4.5).

Lapsista, 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 verenpainetauti sairastavat lapset, joiden ikä on 6 – < 12 vuotta ja joiden systolinen verenpaine on < 90 mmHg hoidon alussa (ks. kohta 4.3)
- keuhkovaltimoiden verenpainetauti 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*

Tabletit 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 kuten omenasoseeseen ja antaa suun kautta (ks. kohta 5.2).

### **4.3 Vasta-aiheet**

- samanaikainen käyttö PDE5-estäjien (esim. sildenafili, tadalafil, vardenafiili) kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5)
- vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C)
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- raskaus (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 4.6)
- samanaikainen käyttö nitraattien tai typpioksidien luovuttajien (esim. amyylinitriitti) kanssa niiden kaikissa lääkemuo-doissa 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 vuotta ja joiden systolinen verenpaine on < 95 mmHg
- Potilaat, joilla on keuhkoverenpainetauti ja idiopaattinen interstitiaali-keuhkokuume (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 tromboem-bolisen keuhkoverenpainetaudin hoidossa keuhkovaltimoiden endarterektomia on ensisijainen vaihtoehto, sillä toimenpiteellä on mahdollisesti parantava vaikutus. Tavanomaisen hoitokäytännön mukaan erikoislääkärin pitää arvioida leikkauskelpoisuus ennen riosiguaattihoitoa aloittamista.

#### Keuhkolaskimoita ahtauttava tauti

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

#### Verenvuodot hengitysteissä

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

Hengitysteiden vakavien ja kuolemaan johtavien verenvuotojen riski voi kasvaa entisestään riosiguaattihoitoa aikana, varsinkin jos potilaalla on riskitekijöitä, esimerkiksi äskettäin tapahtuneita vakavia veriyskösepisodeja, mukaan lukien keuhkovaltimoiden embolisatioilla hoidetut episodit. Riosiguaatin käyttöä pitää välttää potilailla, joilla on aiemmin ollut vakavaa veriysköstä tai joille on aiemmin tehty keuhkovaltimoiden embolisatio. 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 emä-tinverenvuoto 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

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

### Tupakoitsijat

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

### Muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö

- Riosiguaatin samanaikaista käyttöä voimakkaiden, useita reittejä käyttävien CYP-estäjien ja P-gp:n / BCRP:n estäjien, kuten esimerkiksi atsoli-ryhmän sienilääkkeiden (esim. ketokonatsoli, posakonatsoli, itrakonatsoli) tai HIV-proteaasin estäjien (esim. ritonaviiri) kanssa, saa aikaan riosiguaatin altistuksen selvän lisääntymisen (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).
- Kunkin potilaan hyödyt ja riskit on arvioitava yksilöllisesti ennen riosiguaatin määräämistä potilaille, jotka käyttävät vakiintuneina annoksina voimakkaita, useita reittejä käyttäviä CYP-

estäjiä ja P-gp:n/BCRP:n estäjiä. Hypotension riskin vähentämiseksi annoksen pienentämistä ja hypotensiosta johtuvia oireita tulisi seurata (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

- Vakiintuneita 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.
- Riosiguaatin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP1A1:n estäjien, kuten esimerkiksi erlotinibin (tyrosiinikinaasin estäjä), ja voimakkaiden P-glykoproteiinin (P-gp) / rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) estäjien, kuten esimerkiksi siklosporiini A:n (immunosuppressiivinen aine), kanssa saattaa lisätä riosiguaatin altistusta (ks. kohta 4.5 ja 5.2). Näitä lääkevalmisteita on käytettävä varoen. Verenpainetta on tarkkailtava ja riosiguaatin annoksen pienentämistä harkittava.

#### Adempas sisältää laktoosia

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

#### Adempas sisältää natriumia

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

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

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa. Yhteisvaikutusten absoluuttista määrää pediatriisilla potilailla ei tunneta. Aikuisista saadut yhteisvaikutustiedot ja kohdassa 4.4 annetut varoitukset on otettava huomioon pediatriisilla 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. ”poppersit”, on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

##### *PDE5-estäjät*

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

Eksploraatiivisessa yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa 7 PAH-potilasta sai vakiintunutta sildenafilihoitoa (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 sildenafilihoitoa (20 mg 3 kertaa vuorokaudessa) ja riosiguaattia (1,0 mg–2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa) verrattuna pelkkään sildenafilihoitoon. Tämän tutkimuksen pitkäkestoisessa jatko-osassa (jota ei kontrolloitu), sildenafiliin ja riosiguaatin samanaikainen käyttö aiheutti suuren määrän tutkimuksen keskeyttämisiä lähinnä hypotensiosta johtuen. Tutkitussa väestössä ei ilmennyt näyttöä yhdistelmän suotuisasta kliinisestä vaikutuksesta.

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



RESPITE oli 24 viikon kontrolloimaton tutkimus, jossa selvitettiin vakiintunutta PDE5-estäjähoitoa saaneen 61 aikuisen PAH-potilaan siirtymistä PDE5-estäjistä riosiguaattiin. Kaikki potilaat kuuluivat WHO-toimintakykyluokkaan III, ja 82 % sai taustahoitona endoteeliinireseptorin salpaajaa (ERA). Siirryttäessä PDE5-estäjistä riosiguaattiin keskimääräinen hoidoton jakso sildenafilin 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) ja WHO-toimintakykyluokissa I/II/III/IV, % (2/52/46/0), sydäniindeksissä (+0,3 l/min/m<sup>2</sup>).

#### *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*.

#### *Asetyyylisalisyylihappo*

Riosiguaatti ei voimistanut asetyyylisalisyylihapon aiheuttamaa vuoto-ajan pitkittymistä eikä vaikuttanut verihutaleiden aggregaatioon ihmisillä.

#### Muiden aineiden vaikutukset riosiguaattiin

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

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

#### *Erittäin tehokas antiretroviraalinen hoito (HAART)*

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

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

Hypotension riskin vähentämiseksi tulisi harkita pienempää aloitusannosta silloin, kun riosiguaattihoito aloitetaan potilaille, jotka käyttävät vakiintuneina annoksina voimakkaita, useita reittejä käyttäviä CYP-estäjiä (etenkin CYP1A1:n ja CYP3A4:n estäjiä) ja P-gp:n / BCRP:n estäjiä, esim.

HAART-hoitoon kuuluvat lääkkeet. Näitä potilaita on suositeltavaa seurata hypotensiosta johtuvien oireiden ilmaantumisen varalta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### *Sienilääkkeet*

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

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

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

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

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

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

### *Samanaikainen käyttö mahanesteen pH-arvoa suurentavien lääkkeiden kanssa*

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

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

### *Samanaikainen käyttö CYP3A4:n indusoiden 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 indusoiden (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 kehoitetaan lopettamaan tupakointi (ks. kohta 4.2).

### Riosiguaatin vaikutukset muihin aineisiin

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

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

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 naiskoehenkilöille. Tähän tutkimukseen perustuen ja siihen, että riosiguaatti ei ole minkään merkittävän metaboliaentsyymien induktori, farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa ei myöskään ole odotettavissa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy

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

### Raskaus

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

### Imetys

Tietoja riosiguaatin käytöstä imettäville naisille ei ole saatavilla. Eläintutkimukset osoittavat riosiguaatin erittyvän maitoon. Koska vakavien haittavaikutusten riski imeväiselle on mahdollinen, riosiguaattia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana. Imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava tämän lääkevalmisteiden 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 keuhkoverenpainetautiä tai keuhkovaltimoiden verenpainetautiä sairastavaa potilasta, jotka saivat vähintään yhden annoksen riosiguaattia (ks. kohta 5.1). Kun seuranta-aika oli kontrolloimattomissa pitkäaikaisissa jatkotutkimuksissa pidempi, turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin lumekontrolloiduissa faasin III tutkimuksissa.

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

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

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

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

### Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

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

**Taulukko 1:** Adempas-valmisteen käytön yhteydessä 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) 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 kardiiovaskulaarista tukihoidoa.

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

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

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

Riosiguaatilla on kaksoisvaikutus. Se herkistää sGC-entsyymien 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 8 viikon ajan riosiguaatti titrattiin 2 viikon välein potilaan systolisen verenpaineen ja hypotension merkkien ja oireiden perusteella optimaaliseen yksilölliseen annokseen (vaihteluväli 0,5 mg–2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa), jota ylläpidettiin sitten vielä 8 viikon ajan. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli lumeryhmän tuloksella korjattu muutos lähtötilanteesta 6 minuutin kävelymatkassa viimeisellä käynnillä (viikko 16).

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

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

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

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

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

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

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

#### Kroonisen 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 1174 vuorokautta (15–3512 vuorokautta). Yhteensä 221 potilasta (93,2 %) jatkoi hoidon käyttöä noin yhden vuoden ajan (vähintään 48 viikkoa), 205 potilasta (86,5 %) noin kaksi vuotta (vähintään 96 viikkoa) ja 142 potilasta (59,9 %) noin kolme vuotta (vähintään 144 viikkoa). Hoitoaltistus oli yhteensä 834 henkilövuotta.

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

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



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

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

Eloonjäämisen todennäköisyys oli 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 8 viikon ajan riosiguaatti titrattiin 2 viikon välein potilaan systolisen verenpaineen ja hypotension merkkien ja oireiden perusteella optimaaliseen yksilölliseen annokseen (vaihteluväli 0,5 mg–2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa), jota ylläpidettiin sitten vielä 4 viikon ajan. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli lumeryhmän tuloksella korjattu muutos lähtötilanteesta 6 minuutin kävelymatkassa viimeisellä käynnillä (viikko 12).

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

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

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

Fyysisen toimintakyvyn paranemiseen liittyi johdonmukaista parannusta monissa kliinisesti relevanteissa toissijaisissa päätapahtumissa. 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

<b>Keuhkoverisuonten vastus</b>	<b>Riosiguaatti IDT (n=232)</b>	<b>Lumelääke (n=107)</b>	<b>Riosiguaatti CT (n=58)</b>
Lähtötilanne (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Keskimääräinen muutos PVR:n lähtötilanteesta (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Lumeryhmän tuloksella korjattu ero (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95% CI, [p-arvo]	-225,7 -281,4 - -170,1 [ $< 0,0001$ ]		
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riosiguaatti IDT (n=228)</b>	<b>Lumelääke (n=106)</b>	<b>Riosiguaatti CT (n=54)</b>
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 [ $< 0,0001$ ]		
<b>Muutos WHO-toimintakyky- luokassa</b>	<b>Riosiguaatti IDT (n=254)</b>	<b>Lumelääke (n=125)</b>	<b>Riosiguaatti CT (n=63)</b>
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

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

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

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

### Keuhkovaltimoiden verenpainetaudin pitkäaikaishoito

Avoimeen jatkotutkimukseen (PATENT-2) osallistui 396 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 8 esitetään, miten monella potilaalla\* WHO-toimintakykyluokka muuttui lähtötilanteesta riosiguaatti-hoidon aikana.

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

Hoidon kesto PATENT-2-tutkimuksessa	Muutokset WHO-toimintakykyluokassa (n (%) potilaista)		
	Parani	Säilyi	Heikkeni
1 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 pediatriassa PAH-potilailla*

#### *PATENT-CHILD*

3 kertaa vuorokaudessa 24 viikon ajan otetun riosiguaatin turvallisuutta ja siedettävyyttä arvioitiin avoimessa, kontrolloimattomassa tutkimuksessa 24 pediatriassa 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 suttin 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  $\geq$  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 haittatapahtumien takia.

Potilailla, joille tehtiin määrittelyt 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  $109,79 \pm 80,38$  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 %) tutkittavalla, kun myös tutkimuksen päävaihe otettiin huomioon. Viiden (20,8 %) tutkittavan 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 enneaikaisesti, 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 ( $C_{max}$ ) saavutetaan 1–1,5 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta. Riosiguaatin ottaminen ruoan kanssa alensi hieman sen AUC-arvoa,  $C_{max}$  aleni 35 %.

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

#### *Pediatriset potilaat*

Lapset saivat riosiguaattitabletit ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen mukaan suun kautta otettu riosiguaatti imeytyy lapsilla yhtä hyvin kuin aikuisilla.

### 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 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 verenkierrassa 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 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 tutkimushenkilöillä ja noin 12 tuntia potilailla.

### *Pediatriset potilaat*

Nimenomaan lapsia koskevia tietoja massatasapainotutkimuksista ja metaboliasta ei ole saatavilla. Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella arvioitu puhdistuma lapsilla (ikä 6 – < 18 vuotta) on keskimäärin 2,48 l/h riosiguaatin suun kautta tapahtuneen annon jälkeen. Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella arvioitu puoliintumisaajan ( $t_{1/2}$ ) geometrinen keskiarvo oli 8,24 h.

### Lineaarisuus

Riosiguaatin farmakokinetiikka on lineaarista 0,5 mg:stä 2,5 mg:hen. 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-vuotiaat tai vanhemmat) oli suurempi pitoisuus plasmassa kuin nuoremmilla, ja keskimääräiset AUC-arvot olivat iäkkäillä noin 40 % korkeampia pääasiassa vähentyneen (näennäisen) kokonais- ja munuaispuhdistuman vuoksi.

### *Etnisten ryhmien väliset erot*

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 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 tutkimushenkilöihin. Lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 80–50 ml/min) sairastavilla tupakoimattomilla henkilöillä riosiguaattipitoisuus plasmassa (AUC) kasvoi 53 %, kohtalaista vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 50–30 ml/min) sairastavilla 139 % ja vaikeaa vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavilla 54 %.

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

Koska riosiguaatti sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, sen ei oleteta olevan dialysoitavissa. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista lapsista 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 pediatriisilla potilailla. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Tällaisia vaikutuksia ei havaittu nuorilla rotilla annoksilla, jotka olivat ≤ 2-kertaisia verrattuna sitoutumattoman AUC:n arvoon pediatriisilla potilailla, eikä aikuisilla rotilla. Uusia kohde-eliimiä 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  
magnesiumstearaatti  
laktoosimonohydraatti  
natriumlauryylisulfaatti

#### Kalvopäällyste:

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

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

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

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksa



## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

### Adempas 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

### Adempas 1 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

### Adempas 1,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

### Adempas 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

### Adempas 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. maaliskuuta 2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. tammikuuta 2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

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

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Saksa

## **B. TOIMITTAMISTA JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

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

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### ULKOPAKKAUS

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

#### 2. VAIKUTTAVA AINE

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

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

#### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

#### 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

#### 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksa

Bayer (logo)

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

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 tunniste.

## **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



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

**Adempas 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit**

**Adempas 1 mg kalvopäällysteiset tabletit**

**Adempas 1,5 mg kalvopäällysteiset tabletit**

**Adempas 2 mg kalvopäällysteiset tabletit**

**Adempas 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit**

riosiguaatti

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

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

**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. Se on lääke, joka laajentaa sydäimestä keuhkoihin johtavia verisuonia.

Adempas-tabletteja käytetään aikuisille potilaille ja lapsipotilaille, joilla on tietty keuhkoverenpainetauti. Keuhkoverenpainetaudissa nämä verisuonet supistuvat ja sydämen on vaikeampi pumpata verta niiden läpi ja verenpaine verisuonissa nousee. Sydämen on työskenneltävä tavallista enemmän, jolloin keuhkoverenpainetta sairastava henkilö tuntee väsymystä, huimausta ja hengenahdistusta.

Supistuneita keuhkovaltimoita laajentamalla Adempas parantaa fyysistä suorituskykyä, esim. matkaa, jonka pystyt kävelemään.

Adempas-tabletteja käytetään jompaankumpaan kahdesta keuhkoverenpainetautimuodosta:

- **Krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti**  
Adempas-tabletteja käytetään kroonisen tromboembolisen keuhkoverenpainetaudin hoitoon aikuisille potilaille. Kroonisessa tromboembolisessa keuhkoverenpainetaudissa keuhkoverisuonissa on niitä tukkivia ja ahtauttavia verihyytymiä. Adempas-valmistetta voidaan käyttää niille tätä tautia sairastaville potilaille, joille leikkaushoito ei sovellu, tai leikkauksen jälkeen potilaille, joille leikkauksesta huolimatta jää korkea verenpaine keuhkoihin tai joilla keuhkoverenpainetauti uusiutuu.

- **Tietyn tyyppinen keuhkovaltimoiden verenpainetauti (PAH)**  
Adempas-tabletteja käytetään keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoitoon aikuisille ja alle 18 vuoden ikäisille lapsille, joiden paino on vähintään 50 kg. PAH-taudissa keuhkojen verisuonten seinämät ovat paksuuntuneet ja suonet ahtautuvat. Adempas-valmistetta määrätään vain tietyn tyyppiseen PAH-tautiin, eli idiopaattiseen PAH-tautiin (taudin aiheuttaja on tuntematon), periytyvään PAH-tautiin ja PAH-tautiin, jonka aiheuttajana on sidekudossairaus. Lääkäri selvittää, voitko saada tätä hoitoa. Adempas-valmistetta voidaan käyttää yksin tai yhdessä tiettyjen muiden PAH-taudin hoidossa käytettävien lääkkeiden kanssa.

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

### Älä ota Adempas-tabletteja, jos

- käytät **PDE5-estäjiä** (esim. sildenafili, tadalafil, vardenafiili); näitä lääkkeitä käytetään keuhkovaltimoiden korkean verenpaineen (PAH-taudin) tai erektiohäiriöiden hoitoon.
- sinulla on **vaikea maksasairaus** (vaikea maksan vajaatoiminta),
- olet **allerginen** riosiguaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- olet **raskaana**.
- käytät **nitraatteja** tai **typpioksidin luovuttajiin kuuluvia lääkkeitä** (esimerkiksi amyylinitriitti) missä tahansa muodossa; lääkkeitä, joita usein käytetään korkean verenpaineen, rintakivun tai sydänsairauden hoitoon; näihin kuuluvat myös piristyslääkkeet eli nk. "poppersit".
- käytät muita Adempas-valmisteen kaltaisia lääkkeitä (**liukoisia guanylaattisyklaasin stimulaattoreita**, kuten verisiguaattia). Kysy lääkäriltä jos et ole varma.
- sinulla on **matala verenpaine** (systolinen verenpaine: 6 – < 12 vuoden ikäisillä lapsilla alle 90 mmHg; ≥ 12 vuoden ikäisillä potilailla alle 95 mmHg) ennen ensimmäisen hoidon aloittamista tällä lääkkeellä.
- sinulla on todettu tuntemattomasta syystä johtuvaa **kohonnutta verenpainetta** keuhkoissasi, johon liittyy keuhkojen arpeutumista (idiopaattinen keuhkokuume).

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

### Varoitukset ja varotoimet

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

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

## Lapset ja nuoret

Adempas-tablettien käyttöä alle 6 vuoden ikäisille lapsille ja alle 50 kg painaville nuorille pitää välttää. Tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu seuraavilla pediatriisilla populaatioilla:

- < 6 vuoden ikäiset lapset, turvallisuussyistä
- keuhkovaltimoiden verenpainetauti sairastavat lapset, joilla on liian alhainen verenpaine:
  - joiden ikä on 6 – < 12 vuotta ja joiden systolinen verenpaine on < 90 mmHg hoidon alussa
  - joiden ikä on 12 – < 18 vuotta ja joiden systolinen verenpaine on < 95 mmHg hoidon alussa
- < 18 vuoden ikäiset lapset ja nuoret, joilla on jokin muu tämän sairauden laji eli krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti

## Muut lääkevalmisteet ja Adempas

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

- korkean verenpaineen tai sydänsairauden hoitoon käytettävät lääkkeet kaikissa muodoissaan (esimerkiksi **nitraatit ja amyylinitriitti** tai muut **liukoiset guanylaattisyklaasin stimulaattorit** (esimerkiksi **verisiguaatti**)). Niitä ei saa ottaa yhdessä Adempas-valmisteen kanssa
- keuhkoverisuonten (keuhkovaltimot) korkean verenpaineen hoitoon käytettävät lääkkeet, sillä tiettyjä lääkevalmisteita (**sildenafilia ja tadalafiilia**) ei saa ottaa yhdessä Adempas-valmisteen kanssa. Muita keuhkoverisuonten korkean verenpaineen hoitoon käytettäviä lääkevalmisteita, esimerkiksi **bosentaania ja iloprostia**, voidaan käyttää yhdessä Adempas-valmisteen kanssa mutta sinun tulee silti kertoa siitä lääkärille
- erektiohäiriöiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esimerkiksi **sildenafili, tadalafiili, vardenafiili**), sillä niitä ei saa ottaa yhdessä Adempas-valmisteen kanssa
- sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esimerkiksi **ketokonatsoli, posakonatsoli, itrakonatsoli**) tai HIV-infektion hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. **abakaviiri, atatsanaviiri, kobisistaatti, darunaviiri, dolutegraviiri, efavirentsi, elvitegraviiri, emtrisitabiini, rilpiviriini tai ritonaviiri**). Muita hoitovaihtoehtoja saatetaan harkita. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä ja aloitat Adempas-hoidon, lääkäri seuraa terveydentilaasi ja pienempää Adempas-hoidon aloitusannosta tulee harkita.
- epilepsialääkkeet (esim. **fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitoni**)
- masennuslääkkeet (**mäkikuisma**)
- elinsiirteiden hylkimisreaktioita ehkäisevät lääkkeet (**siklosporiini**)
- nivel- ja lihaskivun hoitoon käytettävät lääkkeet (**niflumiinihappo**)
- syöpälääkkeet (esim. **erlotinibi, gefitinibi**)
- mahalaukun sairauden tai närästyksen hoitoon käytettävät lääkkeet (**antacidit**, esim. **alumiinihydroksidi/magnesiumhydroksidi**); nämä lääkkeet tulee ottaa vähintään 2 tuntia ennen Adempas-tabletin ottamista tai 1 tunti Adempas-tabletin ottamisen jälkeen
- pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon (huonovointisuuteen tai huonovointisuuden tunteeseen) käytettävät lääkkeet (esim. **granisetroni**).

## Tupakointi

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

## Ehkäisy, raskaus ja imetys

### *Ehkäisy*

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

### *Raskaus*

Älä ota Adempas-tabletteja raskauden aikana. Tee myös raskaustesti kuukausittain. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### *Imetys*

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

### **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 annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Adempas-tabletteja otetaan**

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

Adempas-tabletteja on saatavana vähintään 6 vuoden ikäisille ja vähintään 50 kg painaville potilaille.

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.

### Tablettien murskaaminen

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

### **Annos**

Suosittelut aloitusannos on yksi 1 mg:n tabletti 3 kertaa vuorokaudessa 2 viikon ajan.

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

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

Ensimmäisten hoitoviikkojen aikana lääkärin on mitattava verenpaineesi vähintään kahden viikon välein. Lääkäri suurentaa annosta 2 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.

### *Erityisesti huomioitavaa potilaille, joilla on munuais- tai maksasairaus*

Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin munuais- tai maksasairaus. Lääkäri saattaa muuttaa annostasi. Jos sinulla on vaikea maksasairaus, älä ota Adempas-valmistetta.

#### *65-vuotiaat ja sitä vanhemmat*

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

#### *Erityisesti huomioitavaa potilaille, jotka tupakoivat*

Kerro lääkärille, jos aloitat tai lopetat tupakoinnin tämän lääkehoidon aikana. Lääkäri saattaa muuttaa 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 korvatakseksi unohtamasi kerta-annoksen. Jos yksi annos jää väliin, jatka hoitoa seuraavalla annoksella suunnitelman mukaisesti.

#### **Jos lopetat Adempas-tablettien oton**

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa, sillä tämä lääke ehkäisee taudin etenemistä. Jos lopetat tämän lääkkeen ottamisen 3 päiväksi tai sitä pitemmäksi ajaksi, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin jatkat tämän lääkkeen ottamista.

#### **Jos siirryt sildenafilista tai tadalafiilista Adempas-valmisteeseen**

Sinun on pidettävä tauko edellisen lääkkeen ja uusien lääkkeiden ottamisen välillä yhteisvaikutusten välttämiseksi:

##### *Adempas-valmisteeseen siirtyminen*

- Ota tai anna Adempas-valmistetta aikaisintaan 24 tunnin kuluttua sildenafilin käytön lopettamisesta.
- Ota tai anna Adempas-valmistetta aikaisintaan 48 tunnin (aikuiset) tai aikaisintaan 72 tunnin (lapset) kuluttua tadalafiilin käytön lopettamisesta.

##### *Adempas-valmisteesta siirtyminen*

- Lopeta Adempas-valmisteen ottaminen tai antaminen vähintään 24 tuntia ennen PDE5-estäjän (esim. sildenafilin 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.

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

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

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

## Luettelo mahdollisista haittavaikutuksista:

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

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

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

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

### Haittavaikutukset lapsilla

Adempas-hoitoa saaneilla **6–17 vuoden ikäisillä lapsilla** todetut haittavaikutukset olivat yleisesti ottaen samanlaisia kuin aikuisilla. **Yleisimpiä** haittavaikutuksia **lapsilla** olivat:

- **matala verenpaine** (hypotensio) (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä)
- **päänsärky** (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](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Adempas-tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

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



## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Adempas sisältää

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

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Adempas on kalvopäällysteinen tabletti:

*Adempas 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit*

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

*Adempas 1 mg kalvopäällysteiset tabletit*

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

*Adempas 1,5 mg kalvopäällysteiset tabletit*

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

*Adempas 2 mg kalvopäällysteiset tabletit*

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

*Adempas 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit*

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

Saatavilla olevat pakkauskoot ovat

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Myyntiluvan haltija**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksa

**Valmistaja**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

**België / Belgique / Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpos\_greece@merck.com

**España**

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

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel: + 370 5 2780247  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg / Luxemburg**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpos\_austria@merck.com

**Polska**

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

**France**

MSD FRANCE  
TÉL: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: + 351 214465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

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

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