

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

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

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

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

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

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

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

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

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

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti

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

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

#### Keuhkovaltimoiden verenpainetauti (PAH)

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

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

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

#### Annostus

##### *Annoksen titraus*

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

Annosta suurennetaan 0,5 mg kolmesti vuorokaudessa joka toinen viikko, kunnes saavutetaan enimmäisannos, joka on 2,5 mg kolmesti vuorokaudessa, jos systolinen verenpaine on  $\geq 95$  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 kolmesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.1). Jos systolinen verenpaine laskee alle arvon 95 mmHg, annos pidetään ennallaan edellyttäen, että potilaalla ei esiinny mitään hypotension merkkejä tai oireita. Jos systolinen verenpaine laskee alle arvon 95 mmHg milloin tahansa annoksen suurentamisen aikana ja potilaalla esiintyy hypotension merkkejä tai oireita, senhetkistä annosta pitää pienentää 0,5 mg kolmesti vuorokaudessa.

##### *Ylläpitoannos*

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

### *Ruoka*

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

### *Hoidon keskeyttäminen*

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

### *Siirtyminen fosfodiesteraasi-5-entsyymien (PDE5) estäjistä riosiguaattiin*

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

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

### *Erityisryhmät*

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

### *Iäkkäät*

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

### *Maksan vajaatoiminta*

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

### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

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

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

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

### *Pediatriset potilaat*

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

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

#### *Tupakoitsijat*

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

#### Antotapa

Suun kautta.

#### *Tablettien murskaaminen*

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

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

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

#### Keuhkolaskimoita ahtauttava tauti

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

## Verenvuodot hengitysteissä

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

Hengitysteiden vakavien ja kuolemaan johtavien verenvuotojen riski voi kasvaa entisestään riosiguaattihoidon aikana, varsinkin jos potilaalla on riskitekijöitä, esimerkiksi äskettäin tapahtuneita vakavia veriyskösepisodeja, mukaan lukien keuhkovaltimoiden 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 emätinverenvuoto ja kahdella potilaalla ilmennyt verenvuoto katetrikohdasta. Lisäksi ilmeni kovakalvonalainen verenpurkauma, verioksennus ja vatsansisäinen verenvuoto kukin yhdellä potilaalla.

## Hypotensio

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

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

## Munuaisten vajaatoiminta

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

## Maksan vajaatoiminta

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

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

## Raskaus/ehkäisy

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

## Tupakoitsijat

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

## Muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö

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

### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

#### *Nitraatit*

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

### *PDE5-estäjät*

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

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

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

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

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

### Muiden aineiden vaikutukset riosiguaattiin

Riosiguaatti poistuu elimistöstä pääasiassa sytokromi P450-välitteisen (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2) oksidatiivisen metabolian kautta, erittymällä muuttumattomana riosiguaattina suoraan sapon/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, efavirensi, 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, efavirensin, elvitegraviirin, emtrisitabiinin, lamivudiinin, rilpiviriinin, ritonaviirin ja tenofoviirin eri yhdistelmien) vaikutusta riosiguaatille altistumiseen tutkittiin HIV-potilaita koskevassa tutkimuksessa. Samanaikainen HAART-yhdistelmien anto suurensi keskimääräistä AUC-arvoa jopa noin 160 % ja keskimääräistä  $C_{max}$ -arvoa noin 30 %. HIV-potilailla, jotka ottivat 0,5 mg:n kerta-annoksen riosiguaattia yhdessä HAART-hoidossa käytettävien HIV-lääkkeiden eri yhdistelmien kanssa, havaittu turvallisuusprofiili oli yleensä samanlainen kuin muilla potilasryhmillä.

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

*Sienilääkkeet*

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

Hypotension riskin vähentämiseksi tulisi harkita pienempää aloitusannosta silloin, kun Adempas-hoito aloitetaan potilaille, jotka saavat vakiintuneina annoksina voimakkaita, useita reittejä käyttäviä CYP-estäjiä (etenkin CYP1A1:n ja CYP3A4:n estäjiä) ja P-gp:n/BCRP:n estäjiä, esim. ketokonatsoli, posakonatsoli tai 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 ylempään ruoansulatuskanavan pH:ta nostavia lääkevalmisteita, riosiguaatin biologinen hyötyosuus oraalisen annostelun jälkeen voi pienentyä.

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

### *Samanaikainen käyttö CYP3A4:n indusoijien kanssa*

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

Riosiguaatin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A4:n indusoijien (esim. fenytoiini, 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 indusoijia.

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

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

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy

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

### Raskaus

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

## Imetys

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

## Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

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

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

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

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

#### Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

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

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

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

\* kontrolloimattomissa pitkäaikaisissa jatkotutkimuksissa raportoitiin kuolemaan johtanut keuhkoverenvuoto

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

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

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

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

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

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

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

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Riosiguaatti korjaa NO-sGC-cGMP-reitin, mikä johtaa merkittävästi parempaan keuhkoverisuoniston 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 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 kolmesti vuorokaudessa), jota ylläpidettiin sitten vielä 8 viikon ajan. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli lumeryhmän tuloksella korjattu muutos lähtötilanteesta 6 minuutin kävelymatkassa viimeisellä käynnillä (viikko 16).

Viimeisellä käynnillä 6 minuutin kävelymatkassa havaittu parannus riosiguaatilla hoidetuissa potilaissa oli 46 metriä (95 %:n luottamusväli (CI): 25 m–67 m;  $p < 0,0001$ ) lumelääkkeeseen verrattuna. Tulokset olivat tärkeimmissä arvioituissa 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 potilasta, jotka olivat olleet mukana CHEST-1-tutkimuksessa loppuun asti. Tutkimuksen lopussa hoidon keskimääräinen [SD] kesto koko tutkimusjoukossa oli 1285 (709) vuorokautta ja mediaani kesto oli 1174 vuorokautta (15–3512 vuorokautta). Yhteensä 221 potilasta (93,2 %) jatkoi hoidon käyttöä noin yhden vuoden ajan (vähintään 48 viikkoa), 205 potilasta (86,5 %) noin kaksi vuotta (vähintään 96 viikkoa) ja 142 potilasta (59,9 %) noin kolme vuotta (vähintään 144 viikkoa). Hoitoaltistus oli yhteensä 834 henkilövuotta.

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

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

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

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

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

#### *Teho PAH-potilailla*

Satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, monikansalliseen lumelääkekontrolloituun faasin III tutkimukseen (PATENT-1) osallistui 443 aikuispotilasta, joilla oli PAH (riosiguaatin yksilöllisen annoksen titraus enintään annokseen 2,5 mg kolmesti vuorokaudessa: n=254, lumelääke: n=126, riosiguaatin rajoitetun ("capped") annoksen titraus enintään annokseen 1,5 mg (eksploratorisen annoksen haara, tilastollisia testejä ei tehty; n=63)). Potilaat eivät joko olleet aiemmin saaneet hoitoa (50 %) tai heitä oli etukäteen hoidettu ERA-lääkkeellä (43 %) tai prostasykliinianalogilla (inhaloitava (iloprosti), suun kautta otettava (beraprosti) tai subkutaaninen (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 kolmesti vuorokaudessa), jota ylläpidettiin sitten vielä 4 viikon ajan. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli lumeryhmän tuloksella korjattu muutos lähtötilanteesta 6 minuutin kävelymatkassa viimeisellä käynnillä (viikko 12).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Pediatriset potilaat

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

Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

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

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

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

Riosiguaatin tärkein biotransformaatioreitti on CYP1A1-, CYP3A4-, CYP3A5- ja CYP2J2 -entsyymien katalysoima N-demetylaatio, joka johtaa riosiguaatin tärkeimpään 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.

### Eliminaatio

Kaikki riosiguaatti (lähtöaine ja metaboliitit) erittyy sekä munuaisteitse (33–45 %) että sapen/ulosteen mukana (48–59 %). Noin 4–19 % annoksesta poistui muuttumattomana riosiguaattina munuaisten kautta. Noin 9–44 % annoksesta päätyi muuttumattomana riosiguaattina ulosteisiin. *In vitro* -tietoihin perustuen riosiguaatti ja sen päämetaboliitti ovat kuljettajaproteiinien P-gp:n (P-glykoproteiini) ja BCRP:n (rintasyövän resistenssiproteiini) substraatteja. Riosiguaatin systeeminen puhdistuma on noin 3–6 l/h, minkä vuoksi se voidaan luokitella lääkkeeksi, jolla on vähäinen puhdistuma. Eliminaation puoliintumisaika on noin 7 tuntia terveillä tutkimushenkilöillä ja noin 12 tuntia potilailla.

### Lineaarisuus

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

### Erityisryhmät

#### *Sukupuoli*

Farmakokineettisistä tiedoista ei ilmene merkittäviä sukupuolesta johtuvia eroja riosiguaattialtistuksessa.

#### *Pediatriset potilaat*

Lapsille ei ole tehty riosiguaattia koskevia farmakokineettisiä tutkimuksia.

### *Iäkkäät potilaat*

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

### *Etnisten ryhmien väliset erot*

Farmakokineettisistä tiedoista ei ilmene merkittäviä eroja eri etnisten ryhmien välillä.

### *Eri painoryhmät*

Farmakokineettisistä tiedoista ei ilmene merkittäviä painosta johtuvia eroja riosiguaattialtistuksessa.

### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka A) sairastavilla kirroosipotilailla (tupakoimattomat) riosiguaatin keskimääräinen AUC-arvo nousi 35 % verrattuna terveisiin kontrollihenkilöihin, mikä on intra-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.

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

### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

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

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

Rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa esiintyi 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 7-kertainen ihmisen altistukseen verrattuna (2,5 mg kolmesti vuorokaudessa). Kaneilla,

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

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

#### Kalvopäällyste:

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

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 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**

11.11.2021

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

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