

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Adempas 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Adempas 1 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Adempas 1,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Adempas 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Adempas 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Adempas 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Adempas 1 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Adempas 1,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Adempas 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Adempas 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

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

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti

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

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

Keuhkovaltimoiden verenpainetauti (PAH)

Aikuiset

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

Pediatriset potilaat

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Aloitusannos

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

Titraus

Aikuiset potilaat

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

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

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

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

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

Ylläpitoannos

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

Suurin mahdollinen kokonaisvuorokausiannos on 7,5 mg (eli 2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa) aikuisille ja 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.

Pediatriiset PAH-potilaat, joiden paino on alle 50 kg

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

Hoidon keskeyttäminen

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

Siirtyminen fosfodiesteri-5-entsyymin (PDE5) estäjistä riosiguaattiin

Sildenafilin käyttö on lopetettava aikuisilla ja lapsilla vähintään 24 tuntia ennen riosiguaatin 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 merkkejä ja oireita hypotensiosta (ks. kohdat 4.3, .5 ja 5.1).

Erityisryhmät

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

Iäkkäät

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

Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh C) sairastavia potilaita ei ole tutkittu, joten riosiguaatin käyttö näille potilaille on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh B) sairastaneet potilaat olivat alttiimpia tälle lääkevalmisteelle (ks. kohta 5.2).

Yksilöllisen annoksen titrauksen aikana on noudatettava erityistä varovaisuutta.

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Riosiguaatin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu seuraavilla pediatrisilla populaatioilla:

- < 6 vuoden ikäiset lapset (ks. kohta 4.1), turvallisuussyistä. Prekliinisissä tutkimuksissa todettiin haittavaikutuksia kasvuikäisessä luustossa (ks. kohta 5.3).
- keuhkovaltimoiden 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

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

Tablettien murskaaminen

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

4.3 Vasta-aiheet

- samanaikainen käyttö PDE5-estäjien (esim. 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
 - o lapsille, joiden ikä on 6 - < 12 vuotta ja joiden systolinen verenpaine on < 90 mmHg
 - o potilaille, joiden ikä on ≥ 12 vuotta ja joiden systolinen verenpaine on < 95 mmHg
- Potilaat, joilla on keuhkoverenpainetauti ja idiopaattinen interstitiaalikeuhkokuume (PH-IIP) (ks. kohta 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Keuhkolaskimoita ahtauttava tauti

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

Verenvuodot hengitysteissä

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

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

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

katetrikohdasta. Lisäksi ilmeni kovakalvonalainen verenpurkauma, verioksennus ja vatsansisäinen verenvuoto kukin yhdellä potilaalla.

Hypotensio

Riosiguaatilla on verisuonia laajentavia ominaisuuksia, mikä saattaa johtaa verenpaineen alenemiseen. Ennen riosiguaatin määräämistä on huolellisesti harkittava, voiko lääke vaikuttaa haitallisesti potilaisiin, joilla on tiettyjä perussairauksia (esim. potilaat, joilla on verenpainelääkitys tai joilla on lepotilassa hypotensiota, hypovolemiaa, vaikea 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. Pivotaaliin 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 valmisteiden 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 ($> 3 \times$ viitearvojen yläraja (ULN)) tai joilla suora bilirubiini on koholla ($> 2 \times$ ULN) ennen hoidon aloittamista; riosiguaattia ei suositella näille potilaille.

Raskaus/ehkäisy

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

Tupakoitsijat

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Adempas sisältää laktoosia

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

Adempas sisältää natriumia

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa. Näin ollen yhteisvaikutusten absoluuttista määrää 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 lääkeumuodoissa, mukaan luettuina piristyslääkkeet eli nk. ”popperssit”, 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 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 tadalafilin osalta 3 päivää. Kaiken kaikkiaan tutkimuksessa havaittu turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin keskeisissä tutkimuksissa havaittu, eikä vakavia haittavaikutuksia raportoitu siirtymävaiheen aikana. Kuudella potilaalla (10 %) ilmeni vähintään yksi kliininen pahenemisvaihe, ja myös 2 kuolemantapausta, jotka eivät liittyneet tutkimuslääkkeeseen. Muutokset lähtötilanteesta viittasivat valikoitua potilasryhmää koskeviin hyödyllisiin vaikutuksiin, esimerkiksi parannus 6 minuutin kävelymatkassa (+31 m), N-terminaalisen B-tyypin natriureettisen propeptidin (NT-proBNP) pitoisuuksissa (-347 pg/ml), WHO-toimintakykyluokkien I/II/III/IV prosenttijakaumassa (2 % / 52 % / 46 % / 0 %) ja sydäniindeksissä (+0,3 l/min/m²).

Liukoiset guanylaattisyklaasin stimulaattorit

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

Varfariini/fenprokumoni

Samanaikainen riosiguaatti- ja varfariinihoito ei muuttanut antikoagulantin aikaansaamaa protrombiiniaikaa. Riosiguaatin samanaikaisen käytön muiden kumariinijohdannain (esim.

fenprokumoni) kanssa ei myöskään oleteta muuttavan protrombiiniaikaa. Riosiguaatin ja varfariinin, joka on CYP2C9-entsyymien substraatti, keskinäisten yhteisvaikutusten puuttuminen osoitettiin *in vivo*.

Asetyyylisalisyylihappo

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

Muiden aineiden vaikutukset riosiguaattiin

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

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

Riosiguaatin samanaikaista käyttöä voimakkaiden, useita reittejä käyttävien CYP-estäjien ja P-gp:n/BCRP:n estäjien, kuten esimerkiksi atsoli-ryhmän sienilääkkeiden (esim. ketokonatsoli, posakonatsoli, itraconatsoli) tai HIV-proteaasin estäjien (esim. ritonaviiri) kanssa, saa aikaan riosiguaatin altistuksen selvän lisääntymisen: Samanaikainen HAART-yhdistelmien anto suurensi keskimääräistä AUC-arvoa jopa noin 160 % ja keskimääräistä 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. 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. Kunkin potilaan hyödyt ja riskit on arvioitava yksilöllisesti ennen riosiguaatin määräämistä potilaille, jotka käyttävät vakiintuneina annoksina voimakkaita, useita reittejä käyttäviä CYP-estäjiä ja P-gp:n/BCRP:n estäjiä.

Hypotension riskin vähentämiseksi tulisi harkita pienempää aloitusannosta silloin, kun 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. Näitä potilaita on suositeltavaa seurata hypotensiosta johtuvien oireiden ilmaantumisen varalta (ks. kohta 4.2).

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

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

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

UDP-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). Annettaessa näitä aineita samanaikaisesti, annoksen titraussuosituksia tulee noudattaa (ks. kohta 4.2).

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

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

Samanaikainen käyttö mahanesteen pH-arvoa suurentavien lääkkeiden kanssa

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

Antasidin (alumiinihydroksidi/magnesiumhydroksidi) samanaikainen anto 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 indusoidijien 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 indusoidijien (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 indusoidijia.

Potilaat eivät saa tulla raskaaksi riosiguaattihoidon aikana (ks. kohta 4.3). Riosiguaatilla (2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta levonorgestreelia ja etinyyliestradiolia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden plasmapitoisuuksiin, kun valmisteita annettiin samanaikaisesti terveille naisvapaaehtoisille. Tähän tutkimukseen perustuen ja siihen, että riosiguaatti ei ole minkään merkittävän 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. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta ja valmisteiden on havaittu läpäisevän istukan (ks. kohta 5.3). Siksi riosiguaatin käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Raskaustestiä suositellaan tehtäväksi kuukausittain.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

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

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

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

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

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

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

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

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

* kontrolloimattomissa pitkäaikaisissa jatkotutkimuksissa raportoitiin kuolemaan johtanut keuhkoverenvuoto

Pediatriset potilaat

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

Yleisesti ottaen turvallisuustiedot vastaavat aikuisilla todettua turvallisuusprofiilia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Teho kroonista tromboembolista keuhkoverenpainetautiä sairastavilla aikuisilla potilailla

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

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

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

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

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

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

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

Keskeyttämiseen johtaneiden haittavaikutusten 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 1 174 vuorokautta (15–3 512 vuorokautta). Yhteensä 221 potilasta (93,2 %) jatkoi hoidon käyttöä noin yhden vuoden ajan (vähintään 48 viikkoa), 205 potilasta (86,5 %) noin kaksi vuotta (vähintään 96 viikkoa) ja 142 potilasta (59,9 %) noin kolme vuotta (vähintään 144 viikkoa). Hoitoaltistus oli yhteensä 834 henkilövuotta.

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

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

Taulukko 4: CHEST-2: WHO-toimintakykyluokan muutokset

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

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

Teho aikuisilla PAH-potilailla

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Keuhkovaltimoiden verenpainetaudin pitkäaikaishoito

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

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

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

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

Taulukko 8: PATENT-2: WHO-toimintakykyluokan muutokset

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

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

Teho 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 prostasyklinianalogin (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 ≥ 6 - < 12 vuotta [n = 6] ja ikä ≥ 12 - < 18 vuotta [n = 18]).

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

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

Potilailla, joille tehtiin määritykset lähtötilanteessa ja viikolla 24:

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

Kaksi potilasta tarvitsi sairaalahoitoa sydämen oikean puolen vajaatoiminnan takia.

Pitkäaikaistietoja saatiin 21 potilaasta, jotka suorittivat PATENT-CHILD-tutkimuksen ensimmäiset 24 hoitoviikkoa loppuun. Kaikki potilaat jatkoivat riosiguaatin ottamista yhdessä joko ERA-lääkkeen tai ERA-lääkkeen ja prostasykliinianalogin yhdistelmän kanssa. Riosiguaattihoidon kokonaiskesto oli keskimäärin $109,79 \pm 80,38$ 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 %) potilaalla, kun myös tutkimuksen päävaihe otettiin huomioon. Viiden (20,8 %) potilaan raportoitiin tarvinneen sairaalahoitoa sydämen oikean puolen vajaatoiminnan takia. Havainnointivaiheen aikana ei esiintynyt kuolemantapauksia.

Potilaat, joilla on keuhkoverenpainetauti ja idiopaattinen interstitiaali-keuhkokuume (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 interstitiaali-keuhkokuume, lopetettiin ennenaikaisesti, koska kuolleisuuden ja vakavien haittavaikutusten riski kasvoi riosiguaattihoidon 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 interstitiaali-keuhkokuume (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 veteen tai pehmeään ruokaan 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 tai oraalisuspension ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen mukaan tabletteina tai oraalisuspension suun kautta otettu riosiguaatti imeytyy lapsilla yhtä hyvin kuin aikuisilla. Tablettien ja oraalisuspension välillä ei todettu eroja imeytymisnopeudessa tai imeytymisen määrässä.

Jakautuminen

Aikuiset

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

Pediatriset potilaat

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

Biotransformaatio

Aikuiset

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

Pediatriset potilaat

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

Eliminaatio

Aikuiset

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

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

Pediatriset potilaat

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

Lineaarisuus

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

Farmakokineettinen profiili on samankaltainen lapsilla ja aikuisilla.

Erityisryhmät

Sukupuoli

Farmakokineettisistä tiedoista ei ilmene merkittäviä sukupuolesta johtuvia eroja riosiguaattialtistuksessa.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla (65-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 ja alle 18 vuoden ikäisistä nuorista ei ole saatavilla kliinisiä tietoja.

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

Munuaisten vajaatoiminta

Yleisesti ottaen annoksen ja painon suhteen normalisoidut riosiguaattialtistuksen keskiarvot olivat suurempia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Päämetaboliittia koskevat vastaavat arvot olivat suurempia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. 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 dialyysihoidoa saavista potilaista ole lainkaan tietoja.

Koska riosiguaatti sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, sen ei oleteta olevan dialysoitavissa. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista lapsista ja alle 18 vuoden ikäisistä nuorista ei ole saatavilla kliinisiä tietoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Kasvavissa juveniileissa ja nuorissa rotissa havaittiin vaikutuksia luunmuodostukseen. Juveniileilla rotilla muutoksia olivat trabekulaarisen luun paksuuntuminen ja hyperostoosi sekä metafysiaalisen ja

diafysiaalisen luun uudelleen muotoutuminen, kun taas nuorilla rotilla havaittiin yleistä luumassan lisääntymistä annoksilla, jotka olivat 10-kertaisia verrattuna sitoutumattoman AUC:n arvoon 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-elimä 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 valmisteiden imeytymisestä aikaisessa vaiheessa emoon systeemisen altistuksen ollessa noin 8-kertainen ihmisen altistukseen verrattuna (2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa). Kaneilla, joilla systeeminen altistus oli alimmillaan 4-kertainen ihmisen altistukseen (2,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa) verrattuna, havaittiin keskenmenoja ja sikiötoksisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

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

Tabletin päällyste:

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Adempas 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. maaliskuuta 2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. tammikuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.11.2025

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