



Adempas[®]

(riociguate)

Bayer S.A.

Comprimidos Revestidos

0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg



Adempas[®]
riociguate

APRESENTAÇÕES

Adempas[®] é apresentado na forma de comprimidos revestidos com 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg de riociguate em embalagem com 42 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

- 0,5 mg - cada comprimido revestido contém 0,5 mg de riociguate.

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, hiprolose, propilenoglicol e dióxido de titânio.

- 1,0 mg - cada comprimido revestido contém 1,0 mg de riociguate.

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, hiprolose, propilenoglicol, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

- 1,5 mg - cada comprimido revestido contém 1,5 mg de riociguate.

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, hiprolose, propilenoglicol, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

- 2,0 mg - cada comprimido revestido contém 2,0 mg de riociguate.

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, hiprolose, propilenoglicol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

- 2,5 mg - cada comprimido revestido contém 2,5 mg de riociguate.

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, hiprolose, propilenoglicol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.



INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC, Grupo 4 da OMS):
Adempas® (riociguate) é indicado para tratamento de pacientes adultos com:

- HPTEC inoperável,
- HPTEC persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico

para melhorar a capacidade para o exercício e a classe funcional da Organização Mundial de Saúde (OMS).

Estudos clínicos para estabelecer eficácia incluíram predominantemente pacientes em classe funcional da Organização Mundial de Saúde (OMS) II - III.

Hipertensão arterial pulmonar (HAP, Grupo 1 da OMS):

Adempas® (riociguate) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com HAP para melhorar a capacidade de exercício, a classe funcional da OMS e para retardar a piora clínica. A eficácia foi demonstrada em pacientes em monoterapia com riociguate ou em combinação com antagonistas de receptor da endotelina ou prostanoides.

Estudos clínicos para estabelecer eficácia incluíram predominantemente pacientes com classe funcional da Organização Mundial de Saúde (OMS) II – III e etiologias de HAP idiopática ou hereditária ou HAP associada à doença do tecido conjuntivo.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia em pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) CHEST

Desenho do estudo

Foi conduzido um estudo fase III, randomizado, duplo-cego, multinacional, multicêntrico, placebo-controlado (CHEST-1) em pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC). Foram incluídos pacientes inoperáveis (avaliados por um comitê adjunto independente) ou com HPTEC persistente ou recorrente após serem submetidos a endarterectomia pulmonar (PEA).

A população de pacientes incluiu homens e mulheres entre 18 e 80 anos de idade. Setenta e dois por cento (72%) dos pacientes tinham HPTEC inoperável, 28% tinham HPTEC persistente ou recorrente após endarterectomia pulmonar.



A maioria dos pacientes estava em Classe Funcional OMS II (31%) ou III (64%) no início do estudo. A média da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6) no período basal foi 347 m. Nenhum paciente foi submetido a tratamento prévio (os medicamentos específicos para hipertensão arterial pulmonar – HAP foram excluídos).

O estudo CHEST-1 incluiu 261 pacientes tratados e válidos em termos de segurança, randomizados para um dos dois grupos de tratamento: titulação da dose individual de Adempas[®] (riociguate) (TDI) até 2,5 mg, três vezes ao dia (n = 173, referido-se como o grupo riociguate) ou placebo (n = 88). Durante uma fase de titulação de 8 semanas, a dose de Adempas[®] (riociguate) foi titulada a cada duas semanas com base na pressão arterial sistólica do paciente e sinais ou sintomas de hipotensão. Uma dose individualizada foi atingida ao final da titulação.

Desfechos de eficácia

Todos os valores de p estão baseados no teste estratificado Wilcoxon (a não ser que um teste diferente seja mencionado). Todos os Intervalos de Confiança (IC) de 95% e efeitos do tratamento estão baseados na análise da covariância (ANCOVA).

Desfecho primário

O desfecho primário foi a alteração da distância percorrida no TC6, na semana 16 (última visita) em relação ao período basal comparada ao placebo.

Melhoras na distância percorrida foram aparentes da semana 2 em diante, e na semana 16 (n = 261) o aumento da distância percorrida no TC6 no grupo riociguate foi de 46 m (IC 95%: 25m a 67m; p<0,0001) comparado ao placebo (análise por intenção de tratar - ITT, veja Tabela 1).

Melhoras de Adempas[®] (riociguate) sobre o placebo foram observadas em todos os subgrupos avaliados. Pacientes inoperáveis (n = 189) demonstraram um aumento da distância percorrida no TC6 de 54 m (IC 95%: 29 m a 79 m), e paciente com HPTEC persistente ou recorrente após endarterectomia pulmonar (n = 72) demonstraram um aumento da distância percorrida no TC6 de 27 m (IC 95%: -10 m a 63 m).

Tabela 1: Efeitos de Adempas[®] (riociguate) na distância percorrida no TC6 no estudo CHEST-1 na semana 16 (última visita; conjunto da análise ITT)

População total de pacientes	Adempas[®] (riociguate) (TDI) (n=173)	placebo (n=88)
Período basal (m) [DP]	342 [82]	356 [75]



Alteração a partir do período basal (m) [DP]	39 [79]	-6 [84]
Diferença placebo-coriçada (m) IC 95%; [valor de p]	46 25 m a 67 m; [$<0,0001$]	
População de paciente inoperável	Adempas[®] (riociguat) (TDI) (n=121)	placebo (n=68)
Período basal (m) [DP]	335 [83]	351 [75]
Alteração a partir do período basal (m) [DP]	44 [84]	-8 [88]
Diferença placebo-coriçada (m) IC 95%	54 29 m a 79 m	
População de paciente com HPTEC pós-endarterectomia pulmonar (PEA)	Adempas[®] (riociguat) (TDI) (n=52)	placebo (n=20)
Período basal (m) [DP]	360 [78]	374 [72]
Alteração a partir do período basal (m) [DP]	27 [68]	2 [73]
Diferença placebo-coriçada (m) IC 95%	27 -10 m a 63 m	

Desfechos secundários

Melhoras na distância percorrida foram complementadas com melhoras consistentes nos desfechos secundários clinicamente relevantes.

Foi mostrada para as seguintes variáveis secundárias de eficácia uma melhora estatisticamente significativa para o grupo riociguat sobre o placebo:

- Resistência vascular pulmonar (RVP): redução significativa na RVP ($p<0,0001$, alteração média placebo-coriçada a partir do período basal de $-246 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$; IC 95% -303 a -190; $p<0,0001$; veja Tabela 2).
- NT-proBNP: redução significativa da NT-proBNP (alteração média placebo-coriçada a partir do período basal -444 ng/L , IC -843 a -45; veja Tabela 2).
- Classe funcional OMS: melhora significativa de pelo menos uma classe funcional no grupo riociguat na semana 16 (última visita) de 33% vs. 15% no grupo placebo e um



declínio de pelo menos uma classe funcional foi observado em 5% dos pacientes no grupo riociguate vs. 7% no grupo placebo ($p = 0,0026$; veja Tabela 3). A classe funcional foi inalterada em 62% dos pacientes no grupo riociguate vs. 78% no grupo placebo.

Foi mostrado efeito a favor do grupo riociguate (abaixo do valor limite do teste hierárquico – todos os desfechos subsequentes não podem ser considerados estatisticamente significativos em um senso formal porque a significância estatística não pode ser atingida para tempo de piora clínica no teste hierárquico das variáveis secundárias de eficácia) para:

- Tempo de piora clínica: pacientes tratados com Adempas[®] (riociguate) experimentaram um atraso no tempo de piora clínica em comparação com os pacientes tratados com placebo ($p = 0,1724$; teste log-rank estratificado). Foi observada uma tendência para menor incidência dos eventos de piora clínica na semana 16 (última visita) em pacientes tratados com Adempas[®] (riociguate) (2,3%) em comparação ao placebo (5,7%) ($p = 0,2180$, estimativa Mantel-Haenszel, veja Tabela 4, Figura 1).
- Escala Borg CR 10: melhora na escala Borg CR 10 (-0,8 para Adempas[®] (riociguate) vs. +0,2 para placebo, $p = 0,0035$).
- Escala Europeia de Qualidade de Vida de 5 Dimensões (EQ-5D): melhora na EQ-5D (alteração a partir do período basal 0,13; IC 95% 0,06 a 0,21; $p < 0,0001$).
- Vivendo com Hipertensão Pulmonar: melhora do teste “Vivendo com Hipertensão Pulmonar” (alteração a partir do período basal -5,8; $p = 0,1220$; IC 95% -10,45 a -1,06).

Tabela 2: Efeitos de Adempas[®] (riociguate) no estudo CHEST-1 no RVP e NT-proBNP na semana 16 (última visita)

População do estudo	Período basal [DP]	Alteração a partir do período basal [DP]	Diferença placebo corrigida	IC 95%	Valor de p
RVP ($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) Adempas [®] (riociguate) (TDI) (n=151)	791 [432]	-226 [248]	-246	-303 a -190	<0,0001
RVP ($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) placebo (n=82)	779 [401]	23 [274]	-	-	-
NT-proBNP (ng/L) Adempas [®] (riociguate) (TDI) (n=150)	1508 [2338]	-291 [1717]	-444	-843 a -45	<0,0001



NT-proBNP (ng/L) placebo (n=73)	1706 [2567]	76 [1447]	-	-	-
------------------------------------	----------------	--------------	---	---	---

Tabela 3: Efeitos do Adempas® (riociguato) na alteração da classe funcional no estudo CHEST-1 na semana 16 (última visita; conjunto da análise ITT)

Alteração na classe funcional	Adempas® (riociguato) (n=173)	placebo (n=87)
Melhorou	57 (33%)	13 (15%)
Estável	107 (62%)	68 (78%)
Piorou	9 (5%)	6 (7%)
Valor de p = 0,0026		

Tabela 4: Efeitos do Adempas® (riociguato) no estudo CHEST-1 nos eventos de piora clínica (conjunto da análise ITT)

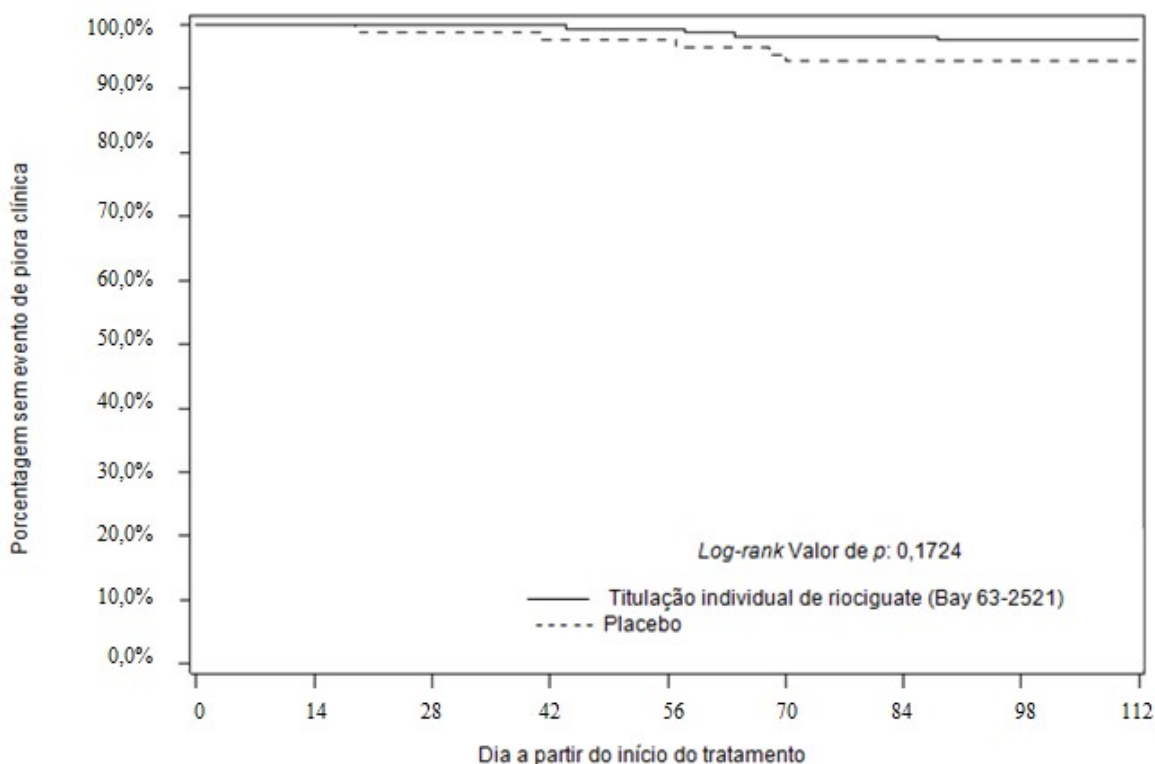
Eventos de piora clínica	Adempas® (riociguato) (TDI) (n=173)	placebo (n=88)
Pacientes com qualquer piora clínica*	4 (2,3%)	5 (5,7%)
Morte	2 (1,2%)	3 (3,4%)
Hospitalização devido à hipertensão pulmonar	0	1 (1,1%)
Redução da distância percorrida no TC6 devido à hipertensão pulmonar	1 (0,6%)	2 (2,3%)
Piora persistente de classe funcional devido à hipertensão pulmonar	0	1 (1,1%)
Início de um novo tratamento para hipertensão pulmonar	2 (1,2%)	1 (1,1%)

* Valor de p = 0,2180 (estimativa Mantel-Haenszel)

Nota: Pacientes podem ter apresentado mais de um evento de piora clínica.



Figura 1: Curva de Kaplan-Meier do estudo CHEST-1 para o tempo de piora clínica (Bay 63-2521 = riociguate; conjunto da análise ITT)



Parâmetros hemodinâmicos

Foi realizada cateterização de câmaras cardíacas direitas no início e no final do período do estudo placebo-controlado em 233 pacientes para gerar um compreensivo conjunto de dados hemodinâmicos cardiopulmonares (veja Tabela 5).

Mostrou-se uma redução estatisticamente significativa da RVP (veja informações descritas anteriormente), pressão arterial pulmonar média ($PAP_{média}$) (-5,0 mmHg, $p < 0,0001$) e um aumento no índice cardíaco ($0,47 \text{ L/min/m}^2$; $p < 0,0001$) no grupo riociguate comparado com o placebo.

A melhora nas variáveis hemodinâmicas descritas acima também foram observadas em outros parâmetros hemodinâmicos relevantes.



Tabela 5: CHEST-1, alteração nos parâmetros hemodinâmicos a partir do período basal até a última visita: Comparação entre riociguate 1,0 – 2,5 mg (RIO) e placebo (PBO) (conjunto da análise ITT)

Parâmetro (unidade)	Alteração média		Diferença média de Mínimos Quadrados	IC 95%	ANCOVA Valor de p	Teste Wilcoxon estratificado Valor de p
	RIO	PBO				
PCWP (pressão de oclusão da artéria pulmonar) (mmHg)	0,59	0,18	0,58	-0,36 a 1,53	0,2268	0,2285
RAP (pressão atrial direita) (mmHg)	-1,04	-0,55	-0,55	-1,72 a 0,62	0,3566	0,3593
PAP _{sist} (pressão arterial pulmonar sistólica) (mmHg)	-6,84	0,95	-7,52	-10,88 a -4,16	<0,0001	<0,0001
PAP _{diast} (pressão arterial pulmonar diastólica) (mmHg)	-3,05	0,67	-3,62	-5,30 a -1,95	<0,0001	0,0002
PAP _m (pressão arterial pulmonar média) (mmHg)	-4,31	0,76	-4,96	-6,75 a -3,16	<0,0001	<0,0001
PA _m (pressão arterial média) (mmHg)	-9,27	-0,29	-9,15	-11,83 a -6,46	<0,0001	<0,0001
SvO ₂ (saturação venosa de oxigênio) (%)	2,95	-0,44	3,85	1,46 a 6,25	0,0017	0,0010
DC (débito cardíaco) (L/min)	0,81	-0,03	0,86	0,59 a 1,12	<0,0001	<0,0001
IC (índice cardíaco) (L/min/m ²)	0,45	-0,01	0,47	0,33 a 0,62	<0,0001	<0,0001
RVP* (resistência vascular pulmonar) (dyn*s*cm ⁻⁵)	-226	23,1	-246,43	-303,33 a -189,53	<0,0001	<0,0001
IRVP (índice de resistência vascular pulmonar) (dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²)	-397	48,3	-448,95	-553,62 a -344,27	<0,0001	<0,0001
RVS (resistência vascular sistêmica)	-445	16,6	-478,24	-602,30 a	<0,0001	<0,0001



(dyn*s*cm ⁻⁵)				-354,19		
IRVS (índice de resistência vascular sistêmica) (dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²)	-799	53,7	-914,16	-1140,97 a	<0,0001	<0,0001
				-687,35		

*RVP foi um desfecho secundário no estudo

Todos os outros parâmetros não foram pré-especificados como desfechos.

Tratamento de HPTEC em longo prazo

Um estudo aberto de extensão (CHEST-2) incluiu 237 pacientes que completaram o CHEST-1. No final do estudo, a média (DP – Desvio Padrão) da duração de tratamento no grupo total foi 1285 (709) dias e a duração mediana foi de 1174 dias (variando de 15 a 3512 dias). No total, 221 (93,2%) pacientes tiveram uma duração de tratamento de aproximadamente 1 ano (pelo menos 48 semanas), 205 (86,5%) pacientes de aproximadamente 2 anos (pelo menos 96 semanas) e 142 (59,9%) pacientes de aproximadamente 3 anos (pelo menos 144 semanas). A exposição ao tratamento foi de 834 pessoas ao ano no total.

O perfil de segurança no CHEST-2 foi semelhante ao observado nos estudos pivotais. Após tratamento com Adempas® (riociguate), o TC6 médio melhorou na população geral em 53 m aos 12 meses (n = 208), 48 m aos 24 meses (n=182), e 49 m aos 36 meses (n=117) em comparação com o basal.

As melhoras no TC6 persistiram até o final do estudo.

A Tabela 6 mostra a proporção de pacientes* com mudanças na classe funcional da OMS durante o tratamento com Adempas® (riociguate) em comparação a linha de base.

Tabela 6: CHEST-2: Mudanças na Classe Funcional da OMS

Duração do tratamento no CHEST-2	Mudanças na Classe Funcional da OMS (n [%] de pacientes)		
	Melhorou	Estável	Piorou
1 ano (n=217)	100 (46%)	109 (50%)	6 (3%)
2 anos (n=193)	76 (39%)	111 (58%)	5 (3%)
3 anos (n=128)	48 (38%)	65 (51%)	14 (11%)
*Os pacientes participaram do estudo até que o medicamento fosse aprovado e comercializado em seus países.			



A probabilidade de sobrevivência foi de 97% após 1 ano, 93% após 2 anos e 89% após 3 anos de tratamento com Adempas[®] (riociguate).

Eficácia em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP)

PATENT

Desenho do estudo

Foi conduzido um estudo Fase III, randomizado, duplo-cego, multinacional, multicêntrico, placebo-controlado (PATENT-1) em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) que não foram tratados previamente ou foram tratados previamente com um antagonista do receptor da endotelina (ERA) ou com um análogo da prostaciclina (inalatório, oral ou subcutâneo).

A população geral de pacientes incluiu pacientes do sexo masculino e feminino com idade entre 18 e 80 anos e que foram diagnosticados com HAP idiopática (61%), HAP familiar (2%), HAP associada à doença do tecido conjuntivo (25%), cardiopatia congênita (8%), hipertensão portal (3%) e HAP associada ao uso de anorexígeno ou anfetamina (1%).

Pacientes com pressão arterial sistólica < 95 mm Hg no início do tratamento foram excluídos da participação no estudo.

A maioria dos pacientes estava em Classe Funcional da Organização Mundial da Saúde (OMS) III (54%) ou II (42%) no período basal. A média geral da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6) no período basal foi 363 m. Cinquenta por cento (50%) dos pacientes não foram tratados previamente, 44% foram previamente tratados com ERAs, 6% com análogos da prostaciclina isolados.

O PATENT-1 incluiu 443 pacientes tratados e válidos em termos de segurança, randomizados para um dos três grupos de tratamento: titulação da dose individual de Adempas[®] (riociguate) até 2,5 mg três vezes ao dia (n = 254); placebo (n = 126); e uma titulação de dose "limitada" até 1,5 mg três vezes ao dia (n = 63; braço de dose exploratória, nenhum teste estatístico realizado).

Durante uma fase de titulação de 8 semanas, a dose de Adempas[®] (riociguate) foi titulada a cada duas semanas com base na pressão arterial sistólica do paciente e nos sinais ou sintomas de hipotensão. Uma dose individualizada foi atingida no final da titulação.



Desfechos de eficácia:

A análise primária pré-especificada é com o braço de tratamento com Adempas[®] (riociguate) 2,5 mg (referido como grupo riociguate) em comparação com o placebo. Todos os valores de p estão baseados no teste Wilcoxon estratificado (a não ser que um teste diferente seja mencionado). Todos os Intervalos de Confiança (IC) de 95% e efeitos do tratamento estão baseados na análise da covariância (ANCOVA).

Desfecho primário

O desfecho primário foi a alteração da distância percorrida no TC6, na semana 12 (última visita) em relação ao período basal comparada ao placebo.

Melhoras na distância percorrida foram aparentes a partir da semana 2 em diante, e na semana 12 para o grupo riociguate foi de 36 m (IC 95%: 20 m a 52 m; $p < 0,0001$) comparado ao placebo (análise por intenção de tratar - ITT, veja Tabela 7). Melhoras de Adempas[®] (riociguate) sobre o placebo foram observadas em todos os subgrupos avaliados. Pacientes não tratados previamente ($n = 189$) demonstraram um aumento da distância percorrida no TC6 de 38 m (IC 95%: 14 m a 62 m).

Pacientes tratados previamente ($n = 191$) demonstraram um aumento da distância percorrida no TC6 de 36 m (IC 95%: 15 m a 56 m). A análise de um subgrupo adicional de pacientes tratados previamente com ERAs ($n = 167$) revelou uma estimativa do efeito do tratamento de 26 m (IC 95%: 5 m a 46 m). Em pacientes tratados previamente com análogos da prostaciclina ($n = 27^2$), o efeito estimado do tratamento foi de 101 m (IC 95%: 27 m a 176 m).

Tabela 7: Efeitos de Adempas[®] (riociguate) na distância percorrida no TC6 no estudo PATENT-1 na semana 12 (última visita; conjunto da análise ITT)

População total de pacientes	Adempas[®] (riociguate) (TDI) (n=254)	placebo (n=126)
Período basal (m) [DP]	361 [68]	368 [75]
Alteração a partir do período basal (m) [DP]	30 [66]	-6 [86]
Diferença placebo-corrigida (m) IC 95%; [valor de p]	36 20 m a 52 m; [$<0,0001$]	
População de pacientes não tratados previamente	Adempas[®] (riociguate) (TDI) (n=123)	placebo (n=66)



Período basal (m) [DP]	370 [66]	360 [80]
Alteração a partir do período basal (m) [DP]	32 [74]	-6 [88]
Diferença placebo-corrigida (m) IC 95%	38 14 m a 62 m	
População de pacientes previamente tratados	Adempas[®] (riociguate) (TDI) (n=131)	placebo (n=60)
Período basal (m) [DP]	353 [69]	376 [68]
Alteração a partir do período basal (m) [DP]	27 [58]	-5 [83]
Diferença placebo-corrigida (m) IC 95%	36 15 m a 56 m	

Desfechos secundários

Melhoras na distância percorrida foram complementadas com melhoras consistentes nos desfechos secundários clinicamente relevantes.

Foi demonstrada uma melhora estatisticamente significativa no grupo riociguate sobre o placebo para as seguintes variáveis secundárias de eficácia:

- Resistência vascular pulmonar (RVP): redução significativa na RVP ($p < 0,0001$, alteração média placebo-corrigida a partir do período basal de $-226 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$; IC 95% -281 a -170 ; $p < 0,0001$; veja Tabela 8).
- NT-proBNP: redução significativa da NT-proBNP (alteração média placebo-corrigida a partir do período basal -432 ng/L , IC de 95% -782 a -82 ; veja Tabela 8).
- Classe funcional da OMS: melhora significativa de pelo menos uma classe funcional no grupo riociguate na semana 12 (última visita) de 21% vs. 14% no grupo placebo e um declínio de pelo menos uma classe funcional foi observado em 4% dos pacientes no grupo riociguate vs. 14% no grupo placebo ($p = 0,0033$; veja Tabela 9). A classe funcional ficou inalterada em 76% dos pacientes no grupo riociguate vs. 71% no grupo placebo.
- Tempo de piora clínica: pacientes tratados com Adempas[®] (riociguate) apresentaram um atraso no tempo de piora clínica em comparação com os pacientes tratados com placebo ($p = 0,0046$; teste log-rank estratificado). Foram observados menos eventos significativos de piora clínica até a semana 12 (última visita) em pacientes tratados com



Adempas[®] (riociguate) (1,2%) em comparação ao placebo (6,3%) (p = 0,0285, estimativa Mantel-Haenszel, veja Tabela 10, Figura 3).

- Escala Borg CR 10: melhora significativa na escala Borg CR 10 (-0,4 para Adempas[®] (riociguate) vs. +0,1 para placebo, p = 0,0022, veja Tabela 8).

Foi demonstrado um efeito em favor do grupo riociguate (abaixo do valor limite do teste hierárquico - Todos os desfechos subsequentes não podem ser considerados estatisticamente significativos em um sentido formal, porque a significância estatística não foi alcançada para o EQ-5D no teste hierárquico das variáveis secundárias de eficácia) para o bem-estar dos pacientes em termos de:

- Escala Europeia de Qualidade de Vida de 5 Dimensões (EQ-5D): alteração a partir do período basal 0,06 (IC 95% 0,01 a 0,11; p= 0,0663).
- Vivendo com Hipertensão Pulmonar (VHP): melhora do questionário “Vivendo com Hipertensão Pulmonar” (alteração a partir do período basal -6,2; p = 0,0019; IC 95% -9,8 a -2,5).

Tabela 8: Efeitos de Adempas[®] (riociguate) no estudo PATENT-1 no RVP, NT-proBNP e escalada Borg CR 10 na semana 12 (última visita)

População do estudo	Período basal [DP]	Alteração a partir do período basal [DP]	Diferença placebo corrigida	IC 95%	Valor de p
RVP (dyn*s*cm ⁻⁵) Adempas [®] (riociguate) (TDI) (n=232)	791 [453]	-223 [260]	-226	-281 a 170	<0,0001
RVP (dyn*s*cm ⁻⁵) placebo (n=107)	834 [477]	-9 [317]	-	-	-
NT-proBNP (ng/L) Adempas [®] (riociguate) (TDI) (n=228)	1027 [1799]	-198 [1721]	-432	-782 a -82	<0,0001
NT-proBNP (ng/L) placebo (n=106)	1228 [1775]	232 [1011]	-	-	-
Escala Borg CR 10 Adempas [®] (riociguate)	3,9 [2,2]	-0,4 [1,7]	-	-	0,0022



(TDI) (n=254)					
Escala Borg CR 10	3,9	0,09	-	-	-
Placebo (n=126)	[2,5]	[2,1]			

Tabela 9: Efeitos do Adempas® (riociguate) na alteração da classe funcional no estudo PATENT-1 na semana 12 (última visita; conjunto da análise ITT)

Alteração na classe funcional	Adempas® (riociguate) (TID) (n=254)	placebo (n=125)
Melhorou	53 (21%)	18 (14%)
Estável	192 (76%)	89 (71%)
Piorou	9 (4%)	18 (14%)
Valor de p = 0,0033		

Tabela 10: Efeitos do Adempas® (riociguate) no estudo PATENT-1 nos eventos de piora clínica (conjunto da análise ITT)

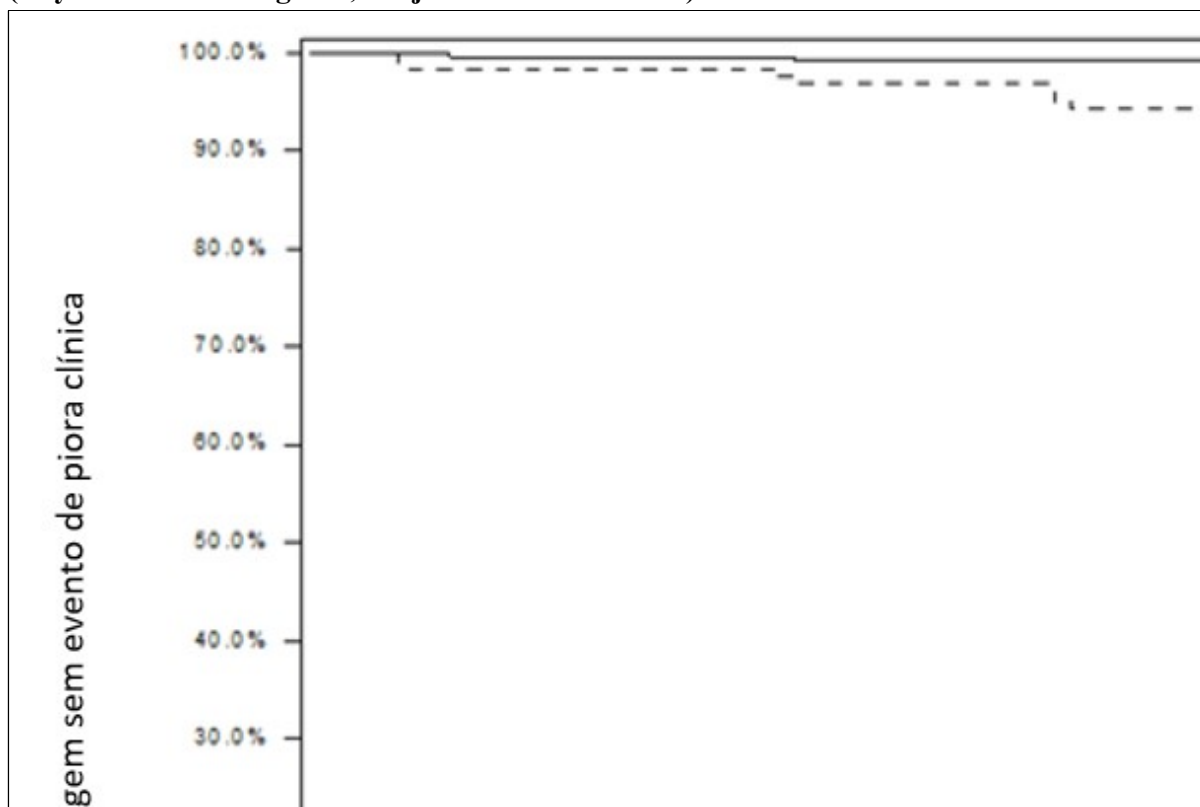
Eventos de piora clínica	Adempas® (riociguate) (TID) (n=254)	placebo (n=126)
Pacientes com qualquer piora clínica*	3 (1,2%)	8 (6,3%)
Morte	2 (0,8%)	3 (2,4%)
Hospitalização devido à hipertensão pulmonar	1 (0,4%)	4 (3,2%)
Redução da distância percorrida no TC6 devido à hipertensão pulmonar	1 (0,4%)	2 (1,6%)
Piora persistente de classe funcional devido à hipertensão pulmonar	0	1 (0,8%)
Início de um novo tratamento para hipertensão pulmonar	1 (0,4%)	5 (4,0%)

* Valor de p = 0,0285 (estimativa Mantel-Haenszel)

Nota: Pacientes podem ter apresentado mais de um evento de piora clínica.



Figura 3: Curva de Kaplan-Meier do estudo PATENT-1 para o tempo de piora clínica (Bay 63-2521 = riociguate; conjunto da análise ITT)



Parâmetros hemodinâmicos

Foi realizado cateterismo da câmara cardíaca direita no início e no final do período do estudo placebo-controlado em 339 pacientes para gerar um conjunto compreensivo de dados hemodinâmicos cardiopulmonares (veja Tabela 11).

Foi demonstrada uma redução estatisticamente significativa da RVP (veja informações descritas acima), pressão arterial pulmonar média ($PAP_{m\acute{e}dia}$) (-3,8 mmHg, $p < 0,0001$) e um aumento no índice cardíaco ($0,56 \text{ L/min/m}^2$; $p < 0,0001$) no grupo riociguate comparado com o placebo. A melhora vista nas variáveis hemodinâmicas descritas acima também foi observada em outros parâmetros hemodinâmicos relevantes.



Tabela 11: PATENT-1, alteração nos parâmetros hemodinâmicos a partir do período basal até a última visita: Comparação entre riociguate 1,0 – 2,5 mg (RIO) e placebo (PBO) (conjunto da análise ITT)

Parâmetro (unidade)	Alteração média		Diferença média de Mínimos Quadrados	IC 95%	ANCOVA Valor de p	Teste Wilcoxon estratificado Valor de p
	RIO	PBO				
PCWP (pressão de oclusão da artéria pulmonar) (mmHg)	1,08	0,46	0,41	-0,36 a 1,18	0,2972	0,0830
RAP (pressão atrial direita) (mmHg)	-0,20	0,97	-1,01	-2,15 a 0,13	0,0832	0,0734
PAP _{sist} (pressão arterial pulmonar sistólica) (mmHg)	-5,39	0,78	-6,73	-9,43 a -4,04	<0,0001	<0,0001
PAP _{diast} (pressão arterial pulmonar diastólica) (mmHg)	-3,19	-1,12	-2,41	-4,15 a -0,68	0,0066	0,0110
PAP _m (pressão arterial pulmonar média) (mmHg)	-3,93	-0,50	-3,83	-5,61 a -2,06	<0,0001	0,0002
PA _m (pressão arterial média) (mmHg)	-8,54	-1,40	-7,25	-9,60 a -4,90	<0,0001	<0,0001
SvO ₂ (saturação venosa de oxigênio) (%)	3,15	-2,33	5,02	3,20 a 6,84	<0,0001	<0,0001
DC (débito cardíaco) (L/min)	0,93	-0,01	0,93	0,70 a 1,15	<0,0001	<0,0001
IC (índice cardíaco) (L/min/m ²)	0,54	-0,02	0,56	0,44 a 0,69	<0,0001	<0,0001
RVP* (resistência vascular pulmonar) (dyn*s*cm ⁻⁵)	-223	-8,9	-225,72	-281,37 a -170,08	<0,0001	<0,0001
IRVP (índice de resistência vascular)	-374	-22,4	-376,81	-468,90 a	<0,0001	<0,0001



pulmonar) ($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$)				-284,72		
RVS (resistência vascular sistêmica) ($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$)	-448	-67,5	-394,57	-472,95 a - 316,19	<0,0001	<0,0001
IRVS (índice de resistência vascular sistêmica) ($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$)	-753	-130	-675,31	-800,84 a - 549,79	<0,0001	<0,0001

*RVP foi um desfecho secundário no estudo

Todos os outros parâmetros não foram pré-especificados como desfechos.

Tratamento de HAP em longo prazo

Um estudo aberto de extensão (PATENT-2) incluiu 396 pacientes que completaram o PATENT-1. No PATENT-2, a duração média (DP – Desvio Padrão) de tratamento no grupo total (não incluindo a exposição no PATENT-1) foi 1375 (772) dias e duração mediana foi 1331 dias variando de 1 a 3565 dias. No total, a exposição ao tratamento foi aproximadamente 1 ano (pelo menos 48 semanas) para 90%, 2 anos (pelo menos 96 semanas) para 85% e 3 anos (pelo menos 144 semanas) para 70% dos pacientes. A exposição ao tratamento foi de 1491 pessoas-ano no total.

O perfil de segurança no PATENT-2 foi semelhante ao observado nos estudos pivotais. Após tratamento com Adempas[®] (riociguate) a distância média percorrida no TC6 melhorou na população geral em 50 m em 12 meses (n=347), 46 m em 24 meses (n=311) e 46 m em 36 meses (n=238) em comparação com o período basal. As melhoras na distância percorrida no TC6 persistiram até o final do estudo.

A Tabela 12 mostra a proporção de pacientes* com alterações da Classe Funcional da OMS durante o tratamento com Adempas[®] (riociguate) em comparação com o período basal.

Tabela 12: PATENT-2: Mudanças da Classe Funcional da OMS

Duração do tratamento no PATENT-2	Mudanças na Classe Funcional da OMS (n [%] de pacientes)		
	Melhorou	Estável	Piorou
1 ano (n=358)	116 (32%)	222 (62%)	20 (6%)



2 anos (n=321)	106 (33%)	189 (59%)	26 (8%)
3 anos (n=257)	88 (34%)	147 (57%)	22 (9%)
*Os pacientes participaram do estudo até que o medicamento fosse aprovado e comercialmente disponível em seus países.			

A probabilidade de sobrevida foi 97% após 1 ano, 93% após 2 anos e 88% após 3 anos de tratamento com Adempas[®] (riociguate). Sem um grupo controle, estes dados devem ser interpretados de maneira cautelosa.

RESPITE

Estudo com pacientes com HAP que fizeram transição de tratamento de inibidores de PDE5 para Adempas[®] (riociguate)

Foi conduzido um estudo de 24 semanas, multicêntrico, aberto em 61 pacientes adultos com HAP, estáveis com sildenafil (n = 40) ou tadalafila (n = 21) por pelo menos 90 dias; 82% desses pacientes receberam terapia de base com um antagonista do receptor de endotelina. Pacientes incluídos no estudo estavam na Classe Funcional da OMS III e hemodinamicamente estáveis no período basal. Todos os pacientes do estudo fizeram a transição de sildenafil ou tadalafila para Adempas[®] (riociguate) (tempo mediano livre de tratamento de 1 dia para sildenafil e 3 dias para tadalafila) (veja item “Contraindicações”).

Cinquenta e um pacientes (84%) completaram o estudo e 92% dos que completaram estavam recebendo tratamento com 2,5 mg 3 vezes ao dia na semana 24. Seis pacientes (10%) tiveram pelo menos um evento de piora clínica durante o estudo, incluindo 2 óbitos não relacionados ao medicamento do estudo. Não foram relatados eventos adversos graves durante o período de transição. No geral, o perfil de segurança observado no estudo foi comparável ao observado nos estudos pivotais. As alterações observadas nos pacientes que completaram o estudo após 24 semanas são relatadas na Tabela 13. Sem um grupo controle os dados devem ser interpretados com cautela.

Efeitos do Adempas[®] (riociguate) em pacientes que fizeram transição de tratamento de Inibidores de PDE5



Tabela 13: Efeitos do Adempas® (riociguate) em pacientes que fizeram transição de tratamento de Inibidores de PDE5

Parâmetro, média (DP)	Período basal (DP)**		Semana 24		Alteração do período basal até a semana 24***
	n*	Valor	n*	Valor	
Distância percorrida no TC6, m	61	357 (81)	51	395 (100)	+31 (63)
Classe funcional da OMS I/II/III/IV, %	61	0/0/100/0	52	2/52/46/0	—
NT-proBNP, pg/mL	60	1190 (1828)	52	737 (1104)	-347 (1235)
RVP, dyn*s*cm ⁻⁵	61	835 (272)	49	753 (379)	-103 (296)
Índice cardíaco, L/min/m ²	61	2,3 (0,4)	48	2,6 (0,6)	+0,3 (0,5)
PAP _m mmHg	61	51,8 (11,9)	49	49,7 (13,2)	-2,8 (8,8)
* Números de pacientes para os quais estão disponíveis medições ** Período basal: último valor documentado enquanto ainda está recebendo o inibidor de PDE5; dados são médios (DP) *** Alteração a partir do período basal para pacientes com dados disponíveis no período basal e na Semana 24					

Segurança em longo prazo em HAP e HPTEC em condições de mundo real

O estudo de segurança pós-aprovação EXPERT foi um estudo de coorte global, multicêntrico, prospectivo, não controlado, não intervencional que incluiu 1.282 pacientes tratados com riociguate com HPTEC (n = 956) e HAP (n = 326) para adicionalmente investigar a segurança do medicamento em longo prazo na prática clínica de vida real. A exposição total ao medicamento foi de 1.898 pessoas-ano. Um período de observação de pelo menos 21 meses foi relatado para 794/1.282 pacientes (61,9%).



Os resultados do EXPERT são consistentes com o perfil de segurança existente do riociguate a partir dos estudos clínicos para HAP e HPTEC.

Eventos Adversos em Hipertensão Pulmonar Associada com Pneumonias Intersticiais Idiopáticas (Grupo 3 da OMS)

Um estudo, randomizado, duplo cego, controlado com placebo em pacientes com hipertensão pulmonar associada com pneumonias intersticiais idiopáticas (HP-PII, Grupo 3 da OMS) comparou o riociguate (73) ao placebo (74). O estudo foi interrompido prematuramente devido ao aumento do risco de mortalidade e eventos adversos graves em pacientes tratados com riociguate e falta de eficácia. Um número maior de pacientes em uso de riociguate foi a óbito (11% vs. 4%) e teve eventos adversos graves (37% vs. 23%) durante a fase principal. Na extensão em longo prazo, mais pacientes que mudaram do grupo placebo para o riociguate (21%) morreram do que aqueles que continuaram no grupo do riociguate (3%) (veja item "Contraindicações").

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Propriedades farmacodinâmicas

- Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

O riociguate é um estimulante da guanilato ciclase solúvel (GCs), uma enzima do sistema cardiopulmonar e receptor do óxido nítrico (NO).

Quando o NO se liga à GCs, a enzima catalisa a síntese da molécula sinalizadora guanosina monofosfato cíclico (GMPc). A GMPc intracelular desempenha uma importante função na regulação dos processos que influenciam no tônus vascular, proliferação, fibrose e inflamação. A hipertensão pulmonar está associada à disfunção endotelial, deficiência na síntese de óxido nítrico e estimulação insuficiente da via NO-GMPc-GCs.

O riociguate tem dois mecanismos de ação. Este sensibiliza a GCs ao NO endógeno estabilizando a ligação NO-GCs. E também estimula diretamente a GCs através de um sítio de ligação diferente, independentemente do NO. O riociguate restaura a via NO-GCs-GMPc e leva ao aumento da geração de GMPc.

➤ Propriedades farmacocinéticas

- Absorção

A biodisponibilidade absoluta de riociguate é alta (94%). O riociguate é rapidamente absorvido com concentração máxima ($C_{\text{máx}}$) aparecendo 1 – 1,5 horas após a ingestão do comprimido.



A ingestão com alimentos não interfere na área sob a curva (ASC) do riociguat. A $C_{máx}$ foi reduzida a uma menor extensão (35% menor). Isto não é considerado clinicamente relevante. Portanto, o riociguat pode ser ingerido com ou sem alimentos.

A biodisponibilidade (ASC e $C_{máx}$) é comparável entre Adempas[®] (riociguat) administrado oralmente como comprimido inteiro e como comprimido triturado misturado em purê de maçã ou água (veja item “Posologia e modo de usar”).

- Distribuição

A ligação à proteína plasmática em humanos é alta, de aproximadamente 95%, sendo com a albumina sérica, e a $\alpha 1$ -glicoproteína ácida os principais componentes ligantes.

O volume de distribuição é moderado com volume de distribuição no estado de equilíbrio de aproximadamente 30 L.

- Metabolismo/ Biotransformação

A N-desmetilação, catalisada pelos CYP 1A1, CYP 3A4, CYP 3A5 e CYP 2J2, é a principal via de biotransformação do riociguat levando ao seu principal metabólito ativo circulante (atividade farmacológica: 1/10 a 1/3 do riociguat) o qual é adicionalmente metabolizado ao N-glicuronídeo farmacologicamente inativo.

O CYP1A1 catalisa a formação do principal metabólito do riociguat no fígado e pulmões e é conhecido por ser induzido por hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, por exemplo, presentes na fumaça do cigarro.

- Eliminação/ Excreção

O riociguat total (componente de origem e metabolitos) é excretado por via renal (33-45%) e biliar/fecal (48-59%). Aproximadamente 4 a 19% da dose administrada foi excretada como riociguat inalterado pelos rins. Aproximadamente 9-44% da dose administrada foi encontrada como riociguat inalterado nas fezes.

Com base em dados in vitro, o riociguat e seus principais metabólitos são substratos de proteínas transportadoras P-gp (glicoproteína P) e BCRP (proteína de resistência ao câncer de mama).

Com uma depuração sistêmica de cerca de 3-6 L/h, o riociguat pode ser classificado como uma substância de baixa depuração. A meia-vida de eliminação é de cerca de 7 horas em indivíduos saudáveis e de cerca de 12 horas nos pacientes.

- Linearidade/ Não-linearidade

A farmacocinética de riociguat é linear de 0,5 a 2,5 mg.



A variabilidade interindividual (CV%) da exposição ao riociguat (ASC) para todas as doses é de aproximadamente 60%.

- Informações adicionais para populações especiais

Pacientes geriátricos

Pacientes idosos (≥ 65 anos) apresentaram concentrações plasmáticas mais altas que pacientes jovens, sendo os valores médios de ASC aproximadamente 40% mais elevados em idosos, principalmente devido à reduzida depuração total (aparente) e renal (veja item “Posologia e modo de usar”).

Pacientes com disfunção hepática

Não há alteração clinicamente relevante na exposição em indivíduos cirróticos com disfunção hepática leve (classificada como Child Pugh A).

Em indivíduos cirróticos com disfunção hepática moderada (classificada como Child Pugh B), a ASC média para riociguat foi aumentada em 50-70% quando comparada ao controle sadio (veja item “Posologia e modo de usar”).

Não há dados em pacientes com disfunção hepática grave (classificada como Child Pugh C), portanto o uso de Adempas[®] (riociguat) não é recomendado nesses pacientes (veja itens “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).

Pacientes com disfunção renal

No geral, os valores médios de exposição normalizada de peso e dose para riociguat foram mais elevados em indivíduos com distúrbio renal comparados com indivíduos com função renal normal. Valores correspondentes para o metabólito principal foram mais elevados em indivíduos com disfunção renal quando comparados a indivíduos sadios. Em indivíduos com disfunção renal leve (depuração de creatinina 80-50 mL/min), moderada (depuração de creatinina $< 50-30$ mL/min) ou grave (depuração de creatinina < 30 mL/min), as concentrações plasmáticas do riociguat (ASC) foram aumentadas em 43%, 104% ou 44%, respectivamente (veja item “Posologia e modo de usar”).

Não há dados em pacientes com depuração de creatinina < 15 mL/min ou em diálise. Portanto, seu uso não é recomendado em pacientes com depuração de creatinina < 15 mL/min ou em diálise (veja itens “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).

Devido à alta ligação do riociguat às proteínas plasmáticas não se espera que este seja dialisável.



Categorias de sexo/ gênero, diferenças interétnicas, peso

Dados de farmacocinética não mostram diferenças relevantes devido ao sexo/ gênero, etnia ou peso na exposição ao riociguat.

Relação farmacocinética/ farmacodinâmica

Há uma relação direta entre a concentração plasmática de riociguat e os parâmetros hemodinâmicos como a resistência vascular pulmonar e sistêmica, pressão arterial sistólica e débito cardíaco.

O riociguat é rapidamente absorvido com concentração máxima ($C_{máx}$) em 1 – 1,5 horas após a ingestão do comprimido. O tempo para início de ação, medido como efeito sobre os parâmetros hemodinâmicos, é 1 a 1,5 horas.

➤ Dados pré-clínicos de segurança

Os dados não-clínicos não revelaram risco específico para humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única, fototoxicidade, genotoxicidade e carcinogenicidade.

Os efeitos observados em estudos de toxicidade de dose repetida foram principalmente devido à atividade farmacodinâmica aumentada do riociguat (hemodinâmica e efeitos relaxantes do músculo liso).

Em ratos adolescentes, de crescimento rápido, foram observados efeitos na formação dos ossos (ou seja, um aumento na massa óssea total). Nenhum desses efeitos foi observado após a administração de riociguat em ratos adultos.

Em ratos, não foram observados efeitos na fertilidade de machos e fêmeas.

Estudos de desenvolvimento de toxicidade em ratos e coelhos mostraram toxicidade reprodutiva do riociguat. Em ratos, foi observada uma taxa aumentada de malformação cardíaca bem como uma reduzida taxa de gestação devido à reabsorção precoce na exposição sistêmica materna de 8,1 vezes a exposição humana (ASC não ligado de 207 mcg.h/L em 2,5 mg, três vezes ao dia).

Em coelhos, a partir de uma exposição sistêmica de 3,8 vezes a exposição humana (ASC não ligado de 207 mcg.h/L em 2,5 mg, três vezes ao dia) foram observados aborto e toxicidade fetal.

Em ratos, com uma exposição sistêmica correspondente a até 7 vezes a exposição humana, Adempas® (riociguat) mostrou-se não-carcinogênico.

Em estudos de carcinogenicidade em camundongos, com níveis de exposição muito próximos à exposição terapêutica em humanos, foram observadas motilidade gastrointestinal comprometida, disbiose e inflamação crônica seguida por degeneração da mucosa e hiperplasia reativa bem como por um aumento estatisticamente não significativo em tumores intestinais. Esta sequência



de eventos é uma reação típica em camundongos a estímulos tipo inflamação ou degeneração, portanto esses tumores não são considerados relevantes para humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Adempas[®] (riociguat) é contraindicado durante a gravidez (veja itens “Características farmacológicas - Dados pré-clínicos de segurança” e “Advertências e precauções - Gravidez”).

A coadministração de Adempas[®] (riociguat) com nitratos ou doadores de óxido nítrico (como amil nitrito) em qualquer forma é contraindicada (veja item “Interações medicamentosas”).

A coadministração de riociguat com inibidores de PDE-5 (como a sildenafil, tadalafila, vardenafila) é contraindicada. (veja item “Posologia e modo de usar” e “Interações medicamentosas”).

A coadministração de Adempas[®] (riociguat) com outros estimulantes de guanilato ciclase solúvel é contraindicada (veja item “Interações medicamentosas”).

Adempas[®] (riociguat) é contraindicado em pacientes com hipertensão pulmonar associada com pneumonias intersticiais idiopáticas (HP-PII) (veja item “Resultados de eficácia”).

“Este medicamento é contraindicado durante a gravidez.”

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Na hipertensão arterial pulmonar, foram realizados estudos com riociguat principalmente nas formas relacionadas com HAP idiopática ou hereditária e com HAP associada a doença do tecido conjuntivo. A experiência com a utilização de riociguat em outras formas de HAP é limitada.

- Doença veno-oclusiva pulmonar

A vasodilatação pulmonar pode piorar significativamente a condição cardiovascular dos pacientes com doença veno-oclusiva pulmonar (PVOD). Portanto, não é recomendada a administração de Adempas[®] (riociguat) nesses pacientes. Caso ocorram sinais de edema pulmonar, deve-se considerar a possibilidade de PVOD associada e o tratamento com Adempas[®] (riociguat) deve ser descontinuado.



- Sangramento do trato respiratório

Em pacientes com hipertensão pulmonar existe um aumento da probabilidade de sangramento do trato respiratório, particularmente entre pacientes recebendo terapia de anticoagulação.

O risco de sangramento grave e fatal do trato respiratório pode ser ainda maior sob tratamento com Adempas[®] (riociguate), especialmente na presença de fatores de risco, como episódios recentes de hemoptise grave incluindo aquelas tratadas por embolização arterial brônquica. O médico deve avaliar regularmente o risco-benefício em cada paciente individualmente.

- Ação vasodilatadora

Adempas[®] (riociguate) tem propriedades vasodilatadoras o que pode resultar em queda da pressão arterial. Antes de prescrever Adempas[®] (riociguate), os médicos devem considerar cuidadosamente se pacientes com certas condições subjacentes poderiam ser adversamente afetados por esses efeitos vasodilatadores (por exemplo, pacientes em terapia anti-hipertensiva ou com hipotensão em repouso, hipovolemia, obstrução grave do fluxo de saída do ventrículo esquerdo ou disfunção autonômica).

Adempas[®] (riociguate) não deve ser iniciado em pacientes com pressão arterial sistólica abaixo de 95 mmHg. Pacientes com mais de 65 anos apresentam risco aumentado de hipotensão. Portanto, deve-se ter cuidado ao titular Adempas[®] (riociguate) nesses pacientes.

- Uso concomitante com outros produtos medicinais

O uso concomitante de riociguate com potentes inibidores de múltiplas vias do CYP e da P-gp/BCRP como antimicóticos azólicos (por exemplo, cetoconazol, itraconazol) ou inibidores de protease do HIV (por exemplo, ritonavir) resulta em um aumento pronunciado à exposição de riociguate (veja item “Interações medicamentosas”).

Avaliar o risco-benefício para cada paciente individualmente antes de prescrever Adempas[®] (riociguate) para pacientes em doses estáveis de potentes inibidores de múltiplas vias do CYP e da P-gp/BCRP. Considerar uma dose inicial de 0,5 mg de Adempas[®] (riociguate) três vezes ao dia para mitigar o risco de hipotensão. Monitorar os sinais e sintomas de hipotensão no início e durante o tratamento e considerar uma redução de dose para pacientes com doses de Adempas[®] (riociguate) superiores ou iguais a 1,0 mg se o paciente desenvolver sinais ou sintomas de hipotensão (veja itens “Posologia e modo



de usar” e “Interações medicamentosas”).

Em pacientes com doses estáveis de Adempas[®] (riociguate) não é recomendado o início do tratamento com potentes inibidores de múltiplas vias de CYP e da P-gp/BCRP uma vez que nenhuma recomendação de dose pode ser dada devido a dados limitados.

Tratamentos alternativos devem ser considerados.

O uso concomitante de riociguate com potentes inibidores do CYP1A1, como o inibidor da tirosina quinase erlotinibe, e potentes inibidores da P-gp/BCRP, como o agente imunossupressor ciclosporina A, podem aumentar a exposição ao riociguate (veja item “Interações medicamentosas”). Esses medicamentos devem ser usados com cautela. A pressão arterial deve ser monitorada e deve ser considerada a redução na dose do riociguate.

- Populações de pacientes não estudadas

Adempas[®] (riociguate) não foi estudado nas seguintes populações de pacientes e, portanto, seu uso não é recomendado em:

- pacientes com pressão arterial sistólica < 95 mm Hg no início do tratamento;
- pacientes com disfunção hepática grave (Child Pugh C);
- pacientes com depuração de creatinina < 15 mL/min ou em diálise.

- Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de Adempas[®] (riociguate) não foram avaliadas em pacientes abaixo de 18 anos. Não há dados disponíveis. Portanto, não é recomendado o uso de Adempas[®] (riociguate) em pacientes pediátricos.

➤ Gravidez, lactação e fertilidade

- Gravidez

Não há dados adequados sobre o uso de riociguate em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (veja item “Características farmacológicas - Dados pré-clínicos de segurança”).

Portanto, Adempas[®] (riociguate) é contraindicado durante a gravidez (veja item “Contraindicações”).

Categoria X – “Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento”



- Lactação

Não estão disponíveis dados sobre o uso de riociguat em lactantes. Dados em animais indicam que riociguat é excretado no leite.

Adempas[®] (riociguat) não deve ser usado durante a amamentação, devido ao potencial de reações adversas graves ao lactente. Deve-se decidir se a amamentação deve ser interrompida ou se o tratamento deve ser descontinuado/suspenso, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

- Fertilidade

Não foram conduzidos estudos específicos com riociguat em humanos para avaliar os efeitos na fertilidade. Não foram observados efeitos em estudo conduzido em ratos machos e fêmeas (veja item “Características farmacológicas - Dados pré-clínicos de segurança”).

- Mulheres em idade fértil/ Contraceção

Mulheres em idade fértil devem utilizar efetivo método contraceptivo durante o tratamento com Adempas[®] (riociguat).

Efeitos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Tem sido relatada tontura e pode afetar a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas (veja item “Reações adversas”). Pacientes devem estar cientes de como eles reagem ao Adempas[®] (riociguat), antes de dirigir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

➤ Interações farmacocinéticas

- Efeito de outras substâncias sobre riociguat

O riociguat é eliminado principalmente através do metabolismo oxidativo mediado pelo citocromo P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), com direta excreção biliar/fecal do fármaco inalterado, e excreção renal do fármaco inalterado via filtração glomerular. Com base em estudos in vitro, o riociguat foi considerado um substrato das proteínas de transporte de membrana P-gp/BCRP. Inibidores ou indutores dessas enzimas ou transportadores podem afetar a exposição do riociguat.

Uso concomitante com potentes inibidores de múltiplas vias do CYP e da P-gp/BCRP Antifúngicos



In vitro, cetoconazol, classificado como um potente inibidor do CYP3A4 e da glicoproteína-P (P-gp), mostrou ser um ‘inibidor de múltiplas vias do CYP e da P-gp/‘proteína resistente ao câncer de mama’ (BCRP)’ no metabolismo e excreção do riociguat (veja item “Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas”). A administração concomitante de 400 mg de cetoconazol uma vez ao dia leva a um aumento de 150% (chegando a 370%) na ASC média do riociguat e um aumento de 46% na $C_{\text{máx}}$ média. A meia-vida terminal aumentou de 7,3 para 9,2 horas e a depuração corpórea total reduziu de 6,1 para 2,4 L/h.

Quando se inicia a terapia com Adempas® (riociguat) em pacientes com doses estáveis de potentes inibidores de múltiplas vias do CYP e da P-gp/BCRP, por exemplo, cetoconazol ou itraconazol, considerar uma dose inicial de 0,5 mg de riociguat três vezes ao dia, para mitigar o risco de hipotensão. Monitorar os sinais e sintomas de hipotensão no início e durante o tratamento. Considerar uma redução de dose para pacientes com doses de Adempas® (riociguat) superiores ou iguais a 1,0 mg se o paciente desenvolver sinais ou sintomas de hipotensão (veja itens “Posologia e modo de usar”, “Advertências e precauções” e “Características farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas”). Em pacientes com doses estáveis de Adempas® (riociguat) não é recomendado o início do tratamento com potentes inibidores de múltiplas vias de CYP e da P-gp/BCRP uma vez que nenhuma recomendação de dose pode ser dada devido a dados limitados. Tratamentos alternativos devem ser considerados.

Terapia antirretroviral altamente ativa (HAART)

In vitro, abacavir, rilpivirina, efavirenz, ritonavir, cobicistate e elvitegravir inibiram a CYP1A1 e o metabolismo do riociguat na ordem indicada com o abacavir como o inibidor mais forte. Cobicistate, ritonavir, atazanavir e darunavir são adicionalmente classificados como inibidores da CYP3A. Além disso, ritonavir mostrou inibição da P-gp. O impacto da HAART (incluindo diferentes combinações de abacavir, atazanavir, cobicistate, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabina, lamivudina, rilpivirina, ritonavir e tenofovir) na exposição ao riociguat foi investigado em um estudo dedicado em pacientes com HIV. A administração concomitante de combinações de HAART levou a um aumento na área sob a curva (ASC) média de riociguat até cerca de 160% e a um aumento de aproximadamente 30% na $C_{\text{máx}}$ média. O perfil de segurança observado em pacientes com HIV tomando uma dose única de 0,5 mg de riociguat juntamente com diferentes combinações de medicamentos para o HIV utilizados na HAART foi geralmente comparável a outras populações de pacientes.



Quando se inicia o tratamento com Adempas[®] (riociguate) em paciente com doses estáveis de potentes inibidores de múltiplas vias do CYP e da P-gp/BCRP, p. ex, presentes na terapia HAART, considerar uma dose inicial de 0,5 mg de Adempas[®] (riociguate) três vezes ao dia para mitigar o risco de hipotensão. Monitorar os sinais e sintomas de hipotensão no início e durante o tratamento. Considerar uma redução de dose para pacientes com doses de Adempas[®] (riociguate) superiores ou iguais a 1,0 mg se o paciente desenvolver sinais ou sintomas de hipotensão (veja itens “Posologia e modo de usar”, “Advertências e precauções” e “Características farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas”).

Em pacientes com doses estáveis de Adempas[®] (riociguate), não é recomendado o início do tratamento com potentes inibidores de múltiplas vias de CYP e da P-gp/BCRP uma vez que nenhuma recomendação de dose pode ser dada devido a dados limitados. Tratamentos alternativos devem ser considerados.

Uso concomitante com outros inibidores do CYP e da P-gp/BCRP

Fármacos que potencialmente inibem a P-gp/BCRP como o agente imunossupressor ciclosporina A, devem ser usados com cautela (veja item “Advertências e precauções”). Na investigação in vitro das isoformas do CYP recombinante, o CYP1A1 catalisou mais efetivamente a formação do principal metabólito de riociguate. A classe dos inibidores da tirosina quinase foi identificada como potente inibidora do CYP1A1, com erlotinibe e gefitinibe exibindo mais alto potencial inibitório in vitro. Portanto, as interações medicamento-medicamento pela inibição do CYP1A1 (veja item “Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas”) podem resultar em uma exposição aumentada ao riociguate, especialmente em fumantes. Portanto, potentes inibidores do CYP1A1 devem ser usados com cautela (veja item “Advertências e precauções”).

A coadministração da claritromicina (500 mg, duas vezes ao dia), classificada como potente e seletivo inibidor do CYP3A4 e também relatada como inibidor leve a moderado da P-gp, aumentou moderadamente a ASC média do riociguate em 41%, sem alteração significativa na $C_{máx}$. Este fato não é considerado clinicamente relevante.

Uso concomitante com medicamentos que aumentam o pH gástrico



O riociguate exibe uma solubilidade reduzida em pH neutro comparado ao meio ácido. A coadministração com medicamentos que aumentam o pH do trato gastrointestinal superior pode levar a uma menor biodisponibilidade oral.

O pré-tratamento e o cotratamento com o inibidor da bomba de próton omeprazol (40 mg uma vez ao dia) reduziu a ASC média do riociguate em 26% e $C_{máx}$ média em 35%. Este fato não é considerado clinicamente relevante.

A coadministração de antiácido hidróxido de alumínio/ magnésio reduziu a ASC média do riociguate em 34% e a $C_{máx}$ média em 56% (veja item “Posologia e modo de usar”).

Antiácidos devem ser administrados pelo menos 1 hora após Adempas[®] (riociguate).

Uso concomitante com indutores da CYP3A4

A bosentana, que mostrou ser um indutor moderado do CYP3A4, leva a uma redução na concentração plasmática de riociguate no estado de equilíbrio em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) de 27% sem comprometimento da eficácia da combinação (veja item “Indicações” e “Resultados de eficácia”).

O uso concomitante de riociguate com potentes indutores de CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou Erva de São João) podem também levar a uma redução da concentração plasmática do riociguate.

- Efeitos de riociguate sobre outras substâncias

O riociguate e seus principais metabólitos não são inibidores e nem indutores das principais isoformas do CYP (incluindo CYP 3A4) ou transportadores (por exemplo, P-gp/BCRP) *in vitro* em concentrações plasmáticas terapêuticas.

Demonstrou-se *in vivo* ausência de interações farmacocinéticas mútuas entre o riociguate e o substrato do CYP3A4 de midazolam.

As pacientes não devem engravidar durante o tratamento com Adempas[®] (riociguate) (veja item “Contraindicações”). O riociguate (2,5 mg três vezes ao dia) não teve efeito clinicamente significativo na exposição de contraceptivos orais combinados contendo levonorgestrel e etinilestradiol quando administrado concomitantemente a mulheres saudáveis.

O riociguate e seus principais metabólitos mostraram ser potentes inibidores do CYP1A1 *in vitro*. Portanto, não se deve descartar interações medicamento-medicamento clinicamente relevantes em coadministrações que são significativamente eliminadas por biotransformação mediada pelo CYP1A1, como no caso do erlotinibe ou da granisetrona.

➤ Interações farmacodinâmicas



- Nitratos

Adempas[®] (riociguate) 2,5 mg potencializa o efeito na redução da pressão arterial da nitroglicerina sublingual (0,4 mg) administrada 4 e 8 horas após sua ingestão. Portanto, a coadministração de Adempas[®] (riociguate) com nitratos ou doadores de óxido nítrico (como amil nitrito) em qualquer forma é contraindicada (veja item “Contraindicações”).

- Inibidores de PDE-5

Estudos pré-clínicos em modelos animais mostraram efeito aditivo na redução da pressão arterial sistêmica quando riociguate foi combinado tanto com sildenafil quanto com vardenafila. Em alguns casos, em doses maiores, foram observados outros efeitos aditivos na pressão arterial sistêmica.

Em um estudo de interação exploratório com 7 pacientes com HAP em tratamento estável com sildenafil (20 mg, três vezes ao dia) e dose única de riociguate (0,5 mg e 1 mg sequencialmente) mostrou efeitos hemodinâmicos aditivos. Neste estudo não foram investigadas doses acima de 1 mg de riociguate.

Foi conduzido um estudo de combinação de 12 semanas em 18 pacientes com HAP em tratamento estável com sildenafil (20 mg, três vezes ao dia) e riociguate (1,0 mg – 2,5 mg, três vezes ao dia) comparado à sildenafil apenas. Em uma extensão de longo prazo (não-controlada), o uso concomitante de sildenafil e riociguate resultou em uma elevada taxa de descontinuação, predominantemente devido a hipotensão. Não houve evidência de efeito clínico favorável desta combinação na população estudada.

A coadministração de riociguate com inibidores de PDE-5 (como sildenafil, tadalafila, vardenafila) é contraindicada (veja item “Contraindicações”, “Posologia e modo de usar” e “Resultados de eficácia”).

A experiência clínica relacionada à coadministração de riociguate e outros inibidores da fosfodiesterase (como por exemplo milrinona, cilostazol roflumilaste) é limitada. Não há dados disponíveis sobre o uso concomitante com inibidores PDE não específicos.

- Estimulantes de Guanilato Ciclase Solúvel

A co-administração de Adempas[®] (riociguate) com outros estimulantes de guanilato ciclase solúvel é contraindicada (veja item “Contraindicações”).

- Varfarina/ Femprocumona



O tratamento concomitante de riociguate e varfarina não alterou o tempo de protrombina induzido pelo anticoagulante. Também não se espera que haja alteração no tempo de protrombina com o uso concomitante de riociguate com outros derivados cumarínicos (por exemplo, femprocumona).

Demonstrou-se ausência de interação farmacocinética in vivo entre riociguate e o substrato do CYP2C9 de varfarina.

- **Ácido acetilsalicílico**

O riociguate não potencializa o tempo de sangramento causado pelo ácido acetilsalicílico nem afeta a agregação plaquetária em humanos.

➤ **Alimentos e produtos lácteos**

Não foi observada interação clinicamente relevante com alimentos (veja item “Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas”).

➤ **Informações adicionais para populações especiais**

Em fumantes a exposição ao riociguate é reduzida em 50-60% (veja item “Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas”). Portanto, os pacientes são aconselhados a pararem de fumar (veja item “Posologia e modo de usar”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Adempas[®] (riociguate) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”

“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”

Adempas[®] (riociguate) 0,5 mg é um comprimido revestido, redondo, biconvexo, branco, marcado de um lado com a cruz Bayer e do outro com “R” e “0.5”.

Adempas[®] (riociguate) 1,0 mg é um comprimido revestido, redondo, biconvexo, amarelo pálido, marcado de um lado com a cruz Bayer e do outro com “R” e “1”.

Adempas[®] (riociguate) 1,5 mg é um comprimido revestido, redondo, biconvexo, amarelo alaranjado, marcado de um lado com a cruz Bayer e do outro com “R” e “1.5”.



Adempas[®] (riociguate) 2,0 mg é um comprimido revestido, redondo, biconvexo, laranja pálido, marcado de um lado com a cruz Bayer e do outro com “R” e “2”.

Adempas[®] (riociguate) 2,5 mg é um comprimido revestido, redondo, biconvexo, laranja avermelhado, marcado de um lado com a cruz Bayer e do outro com “R” e “2.5”.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

➤ Método de administração

Uso oral

➤ Regime de Dose

O tratamento deve apenas ser iniciado e monitorado por um médico/ profissional de saúde com experiência no tratamento de HPTEC ou HAP.

- Adultos

Tratamento inicial

A dose inicial recomendada é 1,0 mg, três vezes ao dia por 2 semanas. Os comprimidos devem ser ingeridos três vezes ao dia, cerca de 6 a 8 horas, com ou sem alimentos.

A dose deve ser aumentada em intervalos de 2 semanas em 0,5 mg até no máximo 2,5 mg, três vezes ao dia, caso a pressão arterial sistólica seja ≥ 95 mmHg e o paciente não tenha sinais ou sintomas de hipotensão. Se a pressão arterial sistólica cair abaixo de 95 mmHg a dose deve ser mantida, desde que o paciente não apresente quaisquer sinais ou sintomas de hipotensão.

Se, a qualquer momento, durante a fase de titulação, a pressão arterial sistólica diminuir abaixo de 95 mmHg, e o paciente mostrar sinais ou sintomas de hipotensão, a dose atual deve ser reduzida em 0,5 mg, três vezes ao dia.

Dose de manutenção

A dose individual estabelecida deve ser mantida a menos que ocorram sinais e sintomas de hipotensão. A dose diária total máxima de Adempas[®] (riociguate) é 7,5 mg. Se a dose for esquecida, o tratamento deve ser continuado com a próxima dose, conforme planejado.

Se não for tolerada, a redução da dose pode ser considerada a qualquer momento.

Comprimidos triturados



Para pacientes que não conseguem engolir comprimidos inteiros, os comprimidos de Adempas[®] (riociguate) podem ser triturados e misturados com água ou alimentos pastosos, como purê de maçã, imediatamente antes da utilização e administração por via oral (veja item “Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas”).

Descontinuação do tratamento

Caso o tratamento seja interrompido por 3 dias ou mais, reiniciar o tratamento com 1 mg, três vezes ao dia por 2 semanas, e continuar o tratamento com o regime de titulação de dose descrito acima.

➤ Informações adicionais para populações especiais

A titulação individual da dose no início do tratamento permite ajustar a dose às necessidades do paciente.

É recomendado monitorar sinais e sintomas de hipotensão no início do tratamento e especialmente durante a titulação.

Transição de e para Adempas[®] (riociguate)

Descontinuar a sildenafil pelo menos 24 horas antes de administrar Adempas[®] (riociguate) (veja item “Contraindicações”, “Interações medicamentosas – Interações farmacodinâmicas” e “Resultados de eficácia”).

Descontinuar a tadalafila pelo menos 48 horas antes de administrar Adempas[®] (riociguate). É recomendado monitorar sinais e sintomas de hipotensão no início do tratamento (veja item “Contraindicações”, “Interações medicamentosas – Interações farmacodinâmicas” e “Resultados de eficácia”).

Descontinuar Adempas[®] (riociguate) pelo menos 24 horas antes de administrar um inibidor da PDE5. É recomendado monitorar sinais e sintomas de hipotensão no início do tratamento (veja item “Contraindicações”, “Interações medicamentosas – Interações farmacodinâmicas” e “Resultados de eficácia”).

- Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de Adempas[®] (riociguate) ainda não foram avaliadas em pacientes abaixo de 18 anos. Não há dados disponíveis. Portanto, não é recomendado o uso de Adempas[®] (riociguate) em pacientes pediátricos.

- Pacientes geriátricos



Em idosos (≥ 65 anos) deve-se ter cuidado especial durante a titulação da dose individual (veja item “Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas”).

- Pacientes com disfunção hepática

Pacientes com disfunção hepática leve (Child Pugh A) têm concentrações plasmáticas similares de riociguatate quando comparados a controles saudáveis.

Pacientes com disfunção hepática moderada (Child Pugh B) mostraram uma maior exposição ao Adempas[®] (riociguatate) (veja item “Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas”). Deve-se ter cuidado especial durante a titulação da dose individual.

Pacientes com disfunção hepática grave (Child Pugh C) não foram estudados e, portanto, não é recomendado o uso de Adempas[®] (riociguatate) nesses pacientes (veja item “Advertências e precauções”).

- Pacientes com disfunção renal

Pacientes com disfunção renal leve, moderada ou grave (depuração de creatinina 80-15 mL/min) mostraram uma maior exposição ao Adempas[®] (riociguatate) (veja item “Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas”). Deve-se ter cuidado especial durante a titulação da dose individual.

Pacientes com depuração de creatinina < 15 mL/min ou em diálise não foram estudados e, portanto, não é recomendado o uso de Adempas[®] (riociguatate) nesses pacientes (veja item “Advertências e precauções”).

- Pacientes com doses estáveis de potentes inibidores de múltiplas vias do CYP/P-glicoproteína (P-gp) e inibidores da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP)

A coadministração de Adempas[®] (riociguatate) com potentes inibidores de múltiplas vias do CYP e da P-gp/BCRP tais como antimicóticos azólicos (por exemplo, cetoconazol, itraconazol) ou inibidores da protease do HIV (por exemplo, ritonavir) aumentam a exposição ao Adempas[®] (riociguatate) (veja item “Interações medicamentosas”). Quando se inicia o tratamento com Adempas[®] (riociguatate) em paciente com doses estáveis de potentes inibidores de múltiplas vias do CYP e da P-gp/BCRP, considerar uma dose inicial de 0,5 mg, três vezes ao dia para mitigar o risco de hipotensão. Monitorar os sinais e sintomas de hipotensão no início e durante o tratamento. Considerar uma redução de dose para pacientes com doses de Adempas[®] (riociguatate) superiores ou iguais a 1,0 mg se o paciente desenvolver sinais ou sintomas de hipotensão (veja item “Posologia e modo de usar”, “Advertências e Precauções” e “Interações medicamentosas”).



- Fumantes

Os fumantes devem ser aconselhados a parar de fumar. As concentrações plasmáticas de riociguatate em fumantes são reduzidas quando comparadas aos não-fumantes. O ajuste de dose do riociguatate pode ser necessário nos pacientes que pararam ou começaram a fumar durante o tratamento (veja itens “Interações medicamentosas” e “Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

➤ Resumo do perfil de segurança

A segurança de Adempas[®] (riociguatate) foi avaliada em estudos Fase III em mais de 650 pacientes com HPTEC ou HAP recebendo pelo menos uma dose de riociguatate (veja item “Propriedades farmacodinâmicas”).

O perfil de segurança de Adempas[®] (riociguatate) em ambas as populações parece ser similar, portanto, as reações adversas identificadas nos estudos clínicos placebo-controlados de 12 e 16 semanas estão presentes em frequências agrupadas na tabela listada abaixo (veja Tabela 1).

A maioria das reações adversas é causada pelo relaxamento das células do músculo liso na vasculatura ou trato gastrointestinal.

As reações adversas mais comumente relatadas, ocorrendo em $\geq 10\%$ dos pacientes em tratamento com Adempas[®] (riociguatate) (até 2,5 mg, três vezes ao dia) foram cefaleia, tontura, dispepsia, edema periférico, náusea, diarreia e vômito.

A observação adicional nos estudos de extensão não controlados de longa duração foi similar àquela observada nos estudos Fase III placebo-controlados.

Em pacientes com HPTEC e HAP tratados com Adempas[®] (riociguatate) foram observadas hemoptises graves e hemorragia pulmonar, incluindo casos fatais (veja item “Advertências e precauções”).

As taxas globais de descontinuação devido a eventos adversos (EA) nos estudos clínicos pivotais placebo-controlados foram baixas em todos os braços do tratamento (Dados agrupados: 2,9% para Adempas[®] (riociguatate) e 5,1% para placebo).

➤ Lista tabulada das reações adversas

As reações adversas observadas com Adempas[®] (riociguatate) estão apresentadas na tabela abaixo.



Elas estão classificadas de acordo com a Classificação de Sistema Corpóreo (MedDRA, versão 15.0). É usado o termo MedDRA mais apropriado para descrever uma certa reação e seus sinônimos e condições relacionadas.

As reações adversas dos estudos clínicos estão classificadas de acordo com suas frequências. As frequências são definidas de acordo com a seguinte convenção:

- reação muito comum: $\geq 1/10$;
- reação comum: $\geq 1/100$ a $< 1/10$;
- reação incomum: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$;
- reação rara: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$;
- reação muito rara: $< 1/10.000$.

Tabela 1: Todas as reações adversas emergentes do tratamento relatadas em pacientes nos estudos fase III (dados agrupados do CHEST 1 e PATENT 1)

Classificação de Sistema Corpóreo (MedDRA)	Muito comum	Comum	Incomum
Infecções e infestações		Gastroenterites	
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático		Anemia (incluindo respectivos parâmetros laboratoriais)	
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura Cefaleia		
Distúrbios cardíacos		Palpitações	
Distúrbios vasculares		Hipotensão	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Hemoptises Epistaxe Congestão nasal	Hemorragia pulmonar*
Distúrbios	Dispepsia	Gastrite	



gastrointestinais	Diarreia Náusea Vômito	Doença do refluxo gastroesofágico Disfagia Dores abdominais e gastrointestinais Constipação Distensão abdominal	
Condições e distúrbios gerais no local da administração	Edema periférico		

***hemorragia pulmonar fatal foi relatada nos estudos de extensão não-controlados de longa duração**

Atenção: este produto é um medicamento que possui Nova Indicação Terapêutica e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Foi relatada superdose inadvertida com uma dose total diária de 9-25 mg de riociguat entre os dias 2-32.

As reações adversas foram similares àquelas observadas com doses mais baixas (veja item “Reações adversas”).

Não há antídoto específico disponível.

Em caso de superdose, devem ser adotadas medidas de suporte padrão conforme requerido.

Em caso de hipotensão pronunciada, é necessário um suporte cardiovascular ativo.

Com base na alta ligação do riociguat às proteínas plasmáticas não se espera que este seja dialisável.

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”



DIZERES LEGAIS

MS-1.7056.0107

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura
CRF-SP n° 16532

Fabricado por:

Bayer AG

Leverkusen - Alemanha

Importado por:

Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1.100
04779-900 – Socorro – São Paulo - SP
C.N.P.J. n° 18.459.628/0001-15

SAC 0800 7021241

sac@bayer.com

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 24/10/2022.



VE0222-CCDS7



Bula Profissional - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/02/2016	1298584/16-8	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/02/2016	1298584/16-8	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/02/2016	Não aplicável	VP/VPS	Comprimidos revestidos 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg
19/09/2016	2298203/16-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/09/2016	2298203/16-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/09/2016	- Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento?	VP	Comprimidos revestidos 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg
							- Resultados de Eficácia - Propriedades Farmacocinéticas - Contraindicações - Interações Medicamentosas	VPS	
20/12/2017	2305479/17-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2017	2298050/17-4	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	18/12/2017	- Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/05/2019	0435421/19-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2018	0812370/18-5	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos – GESEF	26/04/2019	“Como devo usar este medicamento?”	VP	Comprimidos revestidos 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg
							- Resultados de Eficácia - Propriedades Farmacocinéticas - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas	VPS	
23/02/2021	0727980/21-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/02/2021	0727980/21-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/12/2021	Apresentações - Quais males que este medicamento pode me causar?	VP	Comprimidos revestidos 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg
							Apresentações - Reações Adversas	VPS	
17/03/2021	1041591/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/03/2021	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/03/2021	- Quando não devo usar este medicamento? - Quais males que este medicamento pode me causar?	VP	Comprimidos revestidos 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg
							- Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Contraindicações - Interações medicamentosas	VPS	



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/07/2022	4392518/22-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	02/07/2021	2606520/21-7	11119 RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação de uso	06/06/2022	“4. O que devo saber antes de usar este medicamento?” “6. Como devo usar este medicamento?” “Dizeres legais”	VP	Comprimidos revestidos 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg
							“2. Resultados de eficácia” “3. Características farmacológicas” “5. Advertências e precauções” “6. Interações medicamentosas” “8. Posologia e modo de usar” “Dizeres legais”	VPS	
25/10/2022	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/04/2021	1590196/21-3	11121 RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	24/10/2022	1. Para que este medicamento é indicado? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Comprimidos revestidos 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg
							2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar	VPS	