



# **Adempas<sup>®</sup>**

(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. As dosagens de 0,5 mg e 1,0 mg são apresentadas em embalagem com 42 comprimidos revestidos e as dosagens de 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg são apresentadas em embalagem com 42 ou 84 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<sup>®</sup> 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.

## **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

### **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.

A população de pacientes incluiu pacientes masculinos e femininos 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 riociguat (TDI) até 2,5 mg três vezes por dia (n = 173, referido-se como o grupo riociguat) ou placebo (n = 88). Durante uma fase de titulação de 8 semanas, a dose de riociguat foi titulada a cada duas semanas com base na pressão sanguínea 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) 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 *intention to treat* - ITT, veja Tabela 1). Melhoras de 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 riociguate na distância percorrida no TC6 no estudo CHEST-1 na semana 16 (última visita; conjunto da análise ITT)**

<b>População total de pacientes</b>	<b>riociguate (TDI) (n=173)</b>	<b>placebo (n=88)</b>
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]	
<b>População de paciente inoperável</b>	<b>riociguate (TDI) (n=121)</b>	<b>placebo (n=68)</b>
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	
<b>População de paciente com HPTEC pós-endarterectomia pulmonar</b>	<b>riociguate (TDI) (n=52)</b>	<b>placebo (n=20)</b>
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 significava 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  $-444 \text{ ng/L}$ , 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 riociguat vs. 7% no grupo placebo ( $p = 0,0026$ ; veja Tabela 3). A classe funcional foi inalterada em 62% dos pacientes no grupo riociguat vs. 78% no grupo placebo.

Foi mostrado efeito a favor do grupo riociguat (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 riociguat 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 riociguat (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 riociguat vs.  $+0,2$  para placebo,  $p = 0,0035$ ).
- Qualidade de vida europeia (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 riociguat 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 corriçada	IC 95%	Valor de <i>p</i>
RVP ( $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ ) riociguat (TDI) (n=151)	791 [432]	-226 [248]	-246	-303 a -190	<0,0001



RVP (dyn*s*cm <sup>-5</sup> ) placebo (n=82)	779 [401]	23 [274]	-	-	-
NT-proBNP (ng/L) riociguat (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 riociguat na alteração da classe funcional no estudo CHEST-1 na semana 16 (última visita; conjunto da análise ITT)**

Alteração na classe funcional	riociguat (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		

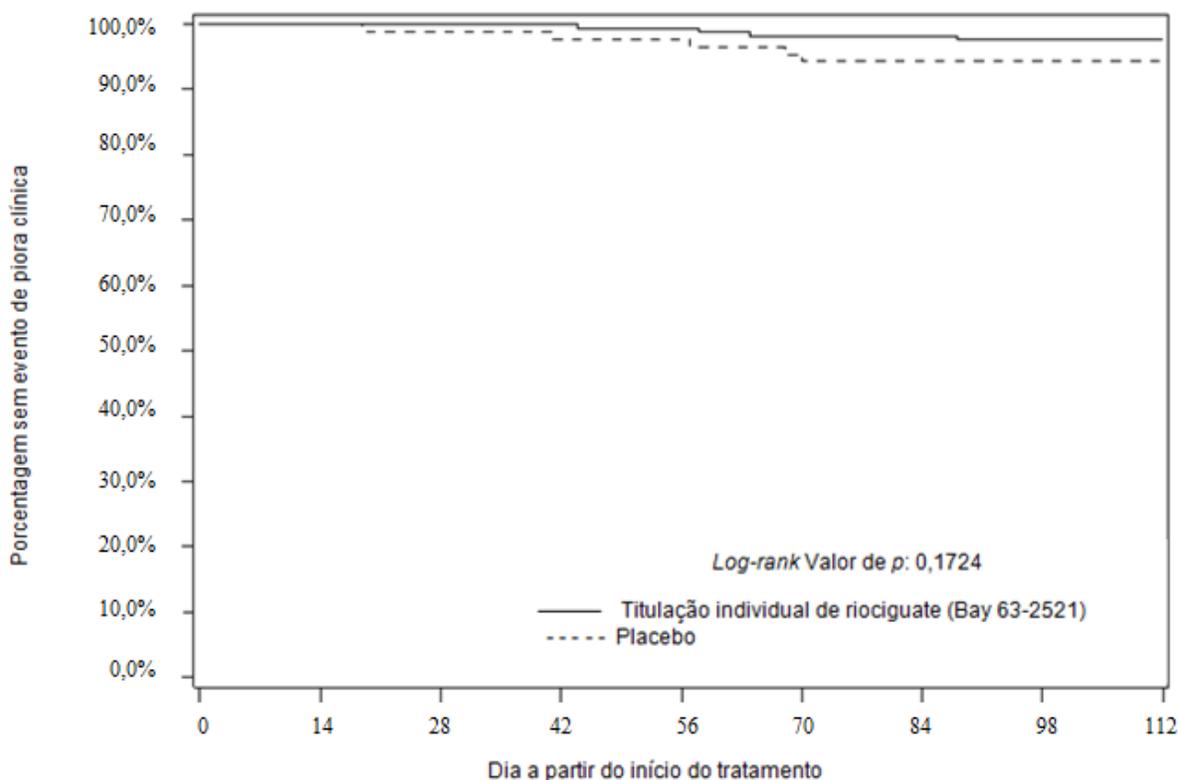
**Tabela 4: Efeitos do riociguat no estudo CHEST-1 nos eventos de piora clínica (conjunto da análise ITT)**

Eventos de piora clínica	Riociguat (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 = riociguat; conjunto da análise ITT)**



### Parâmetros hemodinâmicos

Foi realizada cateterização do coração direito 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 riociguatate 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 riociguatate 1,0 – 2,5 mg (RIO) e placebo (PBO) (conjunto da análise ITT)**

Parâmetro (unidade)	Alteração	Diferença	IC 95%	ANCOVA	Teste
---------------------	-----------	-----------	--------	--------	-------



	média		média de Quadrados Mínimos		Wilcoxon estratificado	
	RI	PBO			Valor de <i>p</i>	Valor de <i>p</i>
	O					
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 <sub>sist</sub> (pressão arterial pulmonar sistólica) (mmHg)	-6,84	0,95	-7,52	-10,88 a -4,16	<0,0001	<0,0001
PAP <sub>diast</sub> (pressão arterial pulmonar diastólica) (mmHg)	-3,05	0,67	-3,62	-5,30 a -1,95	<0,0001	0,0002
PAP <sub>m</sub> (pressão arterial pulmonar média) (mmHg)	-4,31	0,76	-4,96	-6,75 a -3,16	<0,0001	<0,0001
PA <sub>m</sub> (pressão arterial média) (mmHg)	-9,27	-0,29	-9,15	-11,83 a -6,46	<0,0001	<0,0001
SvO <sub>2</sub> (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 <sup>2</sup> )	0,45	-0,01	0,47	0,33 a 0,62	<0,0001	<0,0001
RVP* (resistência vascular pulmonar) (dyn*s*cm <sup>-5</sup> )	-226	23,1	-246,43	-303,33 a -189,53	<0,0001	<0,0001
IRVP (índice de resistência vascular pulmonar) (dyn*s*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup> )	-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 -354,19	<0,0001	<0,0001



(dyn*s*cm <sup>-5</sup> )						
IRVS (índice de resistência vascular sistêmica) (dyn*s*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup> )	–	53,7	–914,16	–1140,97 a –687,35	<0,0001	<0,0001

\*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. A duração média de tratamento na data de corte foi 388 dias com duração mediana de 336 dias (variação de 15 a 989 dias) e uma exposição total de riociguat de 206 pacientes ao ano. Foram observadas no CHEST-2 melhoras adicionais na distância percorrida no TC6 e na classe funcional.

A probabilidade de sobrevida em 1 ano foi de 98%.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### ➤ Propriedades farmacodinâmicas

O riociguat 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 riociguat 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 riociguat restaura a via NO-GCs-GMPc e leva ao aumento da geração de GMPc.

### ➤ Propriedades farmacocinéticas

#### - Absorção

A biodisponibilidade absoluta de riociguat é alta (94%). O riociguat é rapidamente absorvido com concentração máxima (C<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub> foi reduzida a uma menor extensão (35% menor). Isto não é considerado clinicamente relevante. Portanto, o riociguat pode ser ingerido com ou sem alimentos.



#### **- Distribuição**

A ligação à proteína plasmática em humanos é alta de aproximadamente 95%, com a albumina sérica, sendo a  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida o principal componente ligante.

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 2C8 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 metabólitos) 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 0,5 a 2,5 mg é linear.

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

#### **- Informações adicionais para populações especiais**

##### **Pacientes geriátricos**

Pacientes idosos ( $\geq 65$  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 riociguatate 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® (riociguatate) 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 riociguatate 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 / clearance de creatinina 80-50 mL/min), moderada (depuração / clearance de creatinina < 50-30 mL/min) ou grave (depuração / clearance de creatinina < 30 mL/min), as concentrações plasmáticas do riociguatate (ASC) foram aumentadas em 43%, 104% ou 44%, respectivamente (veja item “Posologia e modo de usar”).

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

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

### **Categorias de sexo, diferenças interétnicas, peso**

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

### **Relação farmacocinética / farmacodinâmica**

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

O riociguatate é rapidamente absorvido com concentração máxima (C<sub>max</sub>) em 1 – 1,5 horas após a ingestão do comprimido. O tempo para início de ação, medido como efeito sobre os parâmetro 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 exagerada 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 cerca de 7 vezes a exposição humana (2,5 mg três vezes ao dia). Em coelhos, a partir de uma exposição sistêmica de cerca de 3 vezes a exposição humana (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (riociguat) é contraindicado durante a gravidez (veja item “Características farmacológicas - Dados pré-clínicos de segurança” e “Advertências e Precauções - Gravidez”).**

**A coadministração de Adempas<sup>®</sup> (riociguat) com nitratos ou doadores de óxido nítrico (como amil nitrato) 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 “Interações Medicamentosas”).**

**“Este medicamento é contraindicado durante a gravidez.”**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**- 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<sup>®</sup> (riociguate) nesses pacientes. Caso ocorram sinais de edema pulmonar, deve-se considerar a possibilidade de PVOD associada e o tratamento com Adempas<sup>®</sup> (riociguate) 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 aumentar ainda mais quando do tratamento com Adempas<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (riociguate) tem propriedades vasodilatadoras o que pode resultar em queda na pressão sanguínea. Antes de prescrever Adempas<sup>®</sup> (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).

**- Uso concomitante com outros produtos medicinais**

Não é recomendado o uso concomitante de riociguate com potentes inibidores das várias vias do CYP e inibidores da P-gp/BCRP como antimicóticos azólicos (por exemplo, cetoconazol, itraconazol) ou inibidores das proteases do HIV (por exemplo, ritonavir), devido ao aumento pronunciado à exposição de riociguate (veja item “Interações medicamentosas”).

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 sanguínea deve ser monitorada e deve ser considerada a redução na dose do riociguate.

**- Populações de pacientes não estudadas**

Adempas<sup>®</sup> (riociguate) não foi estudado nas seguintes populações de pacientes e, portanto, seu uso não é recomendado em:



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

#### **- Pacientes pediátricos**

**A segurança e eficácia de Adempas® (riociguate) não foi avaliada 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 riociguate em lactantes. Dados em animais indicam que riociguate é excretado no leite.**

**Adempas® (riociguate) 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 riociguate 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 / Contracepção**

**Mulheres em idade fértil devem utilizar efetivo método contraceptivo durante o tratamento com Adempas® (riociguate).**

#### **➤ 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® (riociguate), antes de dirigir veículos ou operar máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **➤ Interações farmacocinéticas**

- Efeito de outras substâncias sobre riociguate

O riociguate é eliminado principalmente através do metabolismo oxidativo mediado pelo citocromo P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8, 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 riociguate 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 riociguate.

*In vitro*, cetoconazol, classificado como potente inibidor do CYP3A4 e da P-glicoproteína (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 riociguate (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 riociguate e um aumento de 46% na C<sub>máx</sub> 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.

Portanto, não é recomendado o uso concomitante com potentes inibidores das múltiplas vias de CYP e da P-gp/BCRP, como antimicóticos azólicos (por exemplo, cetoconazol, itraconazol) ou inibidores das proteases do HIV (por exemplo, ritonavir) (veja itens “Advertências e precauções” e “Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas”).

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-medimento 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), classificado 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<sub>máx</sub>. Este fato não é considerado clinicamente relevante.



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 podem 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  $C_{\text{máx}}$  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  $C_{\text{máx}}$  média em 56% (veja item “Posologia e modo de usar”).

Antiácidos devem ser tomados pelo menos 1 hora após Adempas<sup>®</sup> (riociguate).

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 “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 nem são inibidores 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* falta de interações farmacocinéticas mútuas entre riociguate e o substrato do CYP3A4 midazolam.

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<sup>®</sup> (riociguate) 2,5 mg potencializa o efeito na redução da pressão sanguínea da nitroglicerina sublingual (0,4 mg) tomada 4 e 8 horas após sua ingestão. Portanto, a coadministração de Adempas<sup>®</sup> (riociguate) com nitratos ou doadores de óxido nítrico (como amil nitrato) 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 sanguínea sistêmica quando riociguate foi combinado tanto com sildenafil quanto com vardenafila. Em doses maiores, foram observados outros efeitos aditivos na pressão sanguínea sistêmica, em alguns casos.



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

Foi conduzido um estudo de combinação de 12 semanas em 18 pacientes com HAP em tratamento estável com sildenafil (20 mg, três vezes por dia) e riociguat (1,0 mg – 2,5 mg, três vezes por dia) comparado à sildenafil apenas. Em uma extensão de longo prazo (não-controlada), o uso concomitante de sildenafil e riociguat 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 riociguat com inibidores de PDE-5 (como sildenafil, tadalafila, vardenafila) é contraindicada (veja item “Contraindicações”).

#### **- Varfarina/ Femprocumona**

O tratamento concomitante de riociguat 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 riociguat com outros derivados cumarínicos (por exemplo, femprocumona).

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

#### **- Ácido acetilsalicílico**

O riociguat 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 riociguat 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<sup>®</sup> (riociguat) 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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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

### **➤ Dose**

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

#### **- Adultos**

##### **Tratamento inicial**

A dose inicial recomendada é 1,0 mg, três vezes ao dia por 2 semanas. Os comprimidos devem ser tomados 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 sanguínea sistólica seja  $\geq 95$  mmHg e o paciente não tenha sinais ou sintomas de hipotensão. Se a pressão sanguínea 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 sanguínea 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<sup>®</sup> (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.

### **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 para as necessidades do paciente.

#### **- Pacientes pediátricos**

A segurança e eficácia de Adempas<sup>®</sup> (riociguate) não foi avaliada em pacientes abaixo de 18 anos. Não há dados disponíveis. Portanto, não é recomendado o uso de Adempas<sup>®</sup> (riociguate) em pacientes pediátricos.

#### **- Pacientes geriátricos**

Em idosos ( $\geq 65$  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 riociguate quando comparados a controles saudáveis.

Pacientes com disfunção hepática moderada (Child Pugh B) mostraram uma maior exposição ao Adempas<sup>®</sup> (riociguate) (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<sup>®</sup> (riociguate) nesses pacientes (veja item “Advertências e precauções”).

#### **- Pacientes com disfunção renal**

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



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

#### **- Fumantes**

Os fumantes devem ser aconselhados a parar de fumar. As concentrações plasmáticas de riociguate em fumantes são reduzidas quando comparadas aos não-fumantes. O ajuste de dose de riociguate pode ser necessário nos pacientes que pararam ou começaram a fumar durante o tratamento (veja item “Interações medicamentosas”).

**"Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado."**

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

#### **➤ Resumo do perfil de segurança**

A segurança de Adempas<sup>®</sup> (riociguate) foi avaliada em estudos Fase III em mais de 650 pacientes com HPTEC ou HAP recebendo pelo menos uma dose de riociguate (veja item “Propriedades Farmacodinâmicas”).

O perfil de segurança de Adempas<sup>®</sup> (riociguate) 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<sup>®</sup> (riociguate) (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 longo prazo foi similar àquela observada nos estudos fase III placebo-controlados.

Em pacientes com HPTEC e HAP tratados com Adempas<sup>®</sup> (riociguate) 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<sup>®</sup> (riociguate) e 5,1% para placebo).

#### **➤ Lista tabulada das reações adversas**

As reações adversas observadas com Adempas<sup>®</sup> (riociguate) 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 advindas 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 sanguíneo e do sistema linfático		Anemia (incluindo respectivos parâmetros laboratoriais)	
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura Cefaleia		
Distúrbios cardíacos		Palpitações	
Distúrbios vasculares		Hipotensão	
Distúrbios respiratório, torácico e do mediastino		Hemoptises Epistaxe Congestão nasal	Hemorragia pulmonar*
Distúrbios gastrintestinais	Dispepsia Diarreia Náusea	Gastrite Doença do refluxo gastroesofágico	



	<b>Vômito</b>	<b>Disfagia Dores abdominais e gastrintestinais Constipação Distensão abdominal</b>	
<b>Condições e distúrbios gerais no local da administração</b>	<b>Edema periférico</b>		

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

**“Atenção: este produto é um medicamento novo 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 de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”**

## **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 às aquelas 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.”**

MS-1.7056.0107

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura

CRF-SP nº 16532

Fabricado por:



**Bayer Pharma 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

[www.bayerhealthcare.com.br](http://www.bayerhealthcare.com.br)

**SAC 0800 7021241**

[sac@bayer.com](mailto:sac@bayer.com)

**Venda sob prescrição médica**

**VE0215-CCDS2**





### 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. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
Não aplicável	Não aplicável	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VP/VPS	Comprimidos revestidos 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg