

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Adempas 0,5 mg comprimidos revestidos por película  
Adempas 1 mg comprimidos revestidos por película  
Adempas 1,5 mg comprimidos revestidos por película  
Adempas 2 mg comprimidos revestidos por película  
Adempas 2,5 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Adempas 0,5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 0,5 mg de riociguat.

### Adempas 1 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 1 mg de riociguat.

### Adempas 1,5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 1,5 mg de riociguat.

### Adempas 2 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 2 mg de riociguat.

### Adempas 2,5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 2,5 mg de riociguat.

### Excipientes com efeito conhecido:

#### *Adempas 0,5 mg comprimidos revestidos por película*

Cada comprimido revestido por película de 0,5 mg contém 37,8 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

#### *Adempas 1 mg comprimidos revestidos por película*

Cada comprimido revestido por película de 1 mg contém 37,2 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

#### *Adempas 1,5 mg comprimidos revestidos por película*

Cada comprimido revestido por película de 1,5 mg contém 36,8 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

#### *Adempas 2 mg comprimidos revestidos por película*

Cada comprimido revestido por película de 2 mg contém 36,3 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

#### *Adempas 2,5 mg comprimidos revestidos por película*

Cada comprimido revestido por película de 2,5 mg contém 35,8 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido):

- *Comprimido de 0,5 mg:* comprimidos brancos, redondos, biconvexos, de 6 mm, marcados com a cruz Bayer num dos lados e com 0,5 e um “R” no outro lado.

- *Comprimido de 1 mg*: comprimidos amarelos pálidos, redondos, biconvexos, de 6 mm, marcados com a cruz Bayer num dos lados e com 1 e um “R” no outro lado.
- *Comprimido de 1,5 mg*: comprimidos amarelos alaranjados, redondos, biconvexos, de 6 mm, marcados com a cruz Bayer num dos lados e com 1,5 e um “R” no outro lado.
- *Comprimido de 2 mg*: comprimidos cor de laranja pálido, redondos, biconvexos, de 6 mm, marcados com a cruz Bayer num dos lados e com 2 e um “R” no outro lado.
- *Comprimido de 2,5 mg*: comprimidos vermelhos alaranjados, redondos, biconvexos, de 6 mm, marcados com a cruz Bayer num dos lados e com 2,5 e um “R” no outro lado.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)

Adempas é indicado para o tratamento de doentes adultos com Classes Funcionais (CF) II e III da OMS com

- HPTEC inoperável,
- HPTEC persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico, para melhorar a capacidade de exercício (ver secção 5.1).

#### Hipertensão arterial pulmonar (HAP)

Adempas, em monoterapia ou em associação com antagonistas dos recetores da endotelina, é indicado para o tratamento de doentes adultos com Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) com as Classes Funcionais (CF) II e III da OMS para melhorar a capacidade de exercício.

A eficácia foi demonstrada numa população com HAP incluindo etiologias de HAP idiopática ou hereditária ou de HAP associada a doença do tecido conjuntivo (ver secção 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento só deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no tratamento da HPTEC e da HAP.

#### Posologia

##### *Titulação da dose*

A dose inicial recomendada é de 1 mg três vezes por dia durante 2 semanas. Os comprimidos devem ser tomados três vezes por dia em intervalos de aproximadamente 6 a 8 horas (ver secção 5.2).

A dose deve ser aumentada em 0,5 mg três vezes por dia a cada duas semanas até um máximo de 2,5 mg três vezes por dia, se a pressão arterial sistólica for  $\geq 95$  mmHg e o doente não apresentar sinais ou sintomas de hipotensão. Em alguns doentes com HAP, pode obter-se uma resposta adequada no teste de marcha de 6 minutos (TM6M) numa dose de 1,5 mg três vezes por dia (ver secção 5.1). Se a pressão arterial sistólica descer abaixo de 95 mmHg, a dose deve ser mantida desde que o doente não apresente sinais ou sintomas de hipotensão. Se, em qualquer altura durante a fase crescente de titulação da dose, a pressão arterial sistólica diminuir para menos de 95 mmHg e o doente apresentar sinais ou sintomas de hipotensão, deve diminuir-se a dose corrente em 0,5 mg três vezes por dia.

##### *Dose de manutenção*

A dose individual estabelecida deverá ser mantida, a menos que ocorram sinais ou sintomas de hipotensão. A dose diária total máxima é de 7,5 mg, isto é, 2,5 mg 3 vezes ao dia. No caso de esquecimento de uma dose, o tratamento deve continuar com a dose seguinte conforme planeado. Se não for tolerada, deverá considerar-se a redução da dose em qualquer altura.

### *Alimentos*

Os comprimidos podem em geral ser tomados com ou sem alimentos. Para os doentes com tendência para hipotensão, como medida de prevenção, a toma alternada com alimentos ou em jejum, de Adempas não é recomendada, uma vez que as concentrações plasmáticas máximas de riociguat aumentam no jejum em comparação com a ingestão de alimentos (ver secção 5.2).

### *Descontinuação do tratamento*

No caso do tratamento ter de ser interrompido durante 3 dias ou mais, o tratamento deve ser reiniciado na dose de 1 mg três vezes por dia durante 2 semanas e ser continuado com o regime de titulação da dose acima descrito.

### *Transição entre inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE5) e riociguat*

Sildenafil tem de ser descontinuado, pelo menos, 24 horas antes da administração de riociguat.

Tadalafil tem de ser descontinuado, pelo menos, 48 horas antes da administração de riociguat.

Riociguat tem de ser descontinuado, pelo menos, 24 horas antes da administração de um inibidor da PDE5.

Recomenda-se monitorizar sinais e sintomas de hipotensão após qualquer transição (ver secções 4.3, 4.5 e 5.1).

### *Populações especiais*

A titulação da dose individual no início do tratamento permite o ajuste da dose de acordo com as necessidades do doente.

### *Idosos*

Em doentes idosos (65 anos ou mais de idade) existe um maior risco de hipotensão e, por conseguinte, deve tomar-se especial cuidado durante a titulação da dose individual (ver secção 5.2).

### *Afeção hepática*

Não foram realizados estudos em doentes com afeção hepática grave (Child Pugh C) e, por conseguinte, a utilização de Adempas é contraindicada nestes doentes (ver secção 4.3). Doentes com afeção hepática moderada (Child Pugh B) apresentaram uma exposição mais elevada a este medicamento (ver secção 5.2). Deve tomar-se especial cuidado durante a titulação da dose individual.

### *Compromisso renal*

Os dados em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) são limitados e não existem dados em doentes submetidos a diálise. Por conseguinte, a utilização de Adempas não é recomendada nestes doentes (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso renal ligeiro e moderado (depuração da creatinina de < 80-30 ml/min) apresentaram uma exposição mais elevada a este medicamento (ver secção 5.2). Existe um maior risco de hipotensão em doentes com compromisso renal, por conseguinte, deve tomar-se especial cuidado durante a titulação da dose individual.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de riociguat em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados clínicos disponíveis. Dados não clínicos revelam efeitos adversos sobre o osso em crescimento (ver secção 5.3). Até se conhecer melhor as implicações destas observações, a utilização de riociguat em crianças e em adolescentes em crescimento deve ser evitada.

### *Fumadores*

Os fumadores ativos devem ser aconselhados a parar de fumar devido ao risco de uma resposta inferior. As concentrações plasmáticas de riociguat em fumadores estão diminuídas em comparação com não fumadores. Pode ser necessário o aumento da dose para a dose diária máxima de 2,5 mg três vezes por dia em doentes que são fumadores ou que começaram a fumar durante o tratamento (ver secção 4.5 e 5.2).

Pode ser necessária a diminuição da dose em doentes que param de fumar.

## Modo de administração

Via oral.

### *Comprimidos esmagados*

No caso de doentes que não sejam capazes de engolir comprimidos inteiros, os comprimidos de Adempas podem ser esmagados e misturados com água ou alimentos moles, como por exemplo puré de maçã, imediatamente antes de utilizar, e administrados por via oral (ver secção 5.2).

## **4.3 Contraindicações**

- Coadministração com inibidores da PDE5 (tais como sildenafil, tadalafil, vardenafil) (ver secções 4.2 e 4.5).
- Afeção hepática grave (Child Pugh C).
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Gravidez (ver secções 4.4, 4.5, e 4.6).
- Coadministração com nitratos ou com dadores de óxido nítrico (tais como o nitrito de amilo) em qualquer forma, incluindo drogas recreativas chamadas “poppers” (ver secção 4.5).
- Doentes com uma pressão arterial sistólica < 95 mmHg no início do tratamento.
- Doentes com hipertensão pulmonar associada a pneumonias intersticiais idiopáticas (HP-PII) (ver secção 5.1).

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

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 utilização de riociguat noutras formas de HAP não estudadas não é recomendada (ver secção 5.1). Na hipertensão arterial tromboembólica crónica, a endarterectomia pulmonar é o tratamento indicado uma vez que é uma opção potencialmente curativa. De acordo com a prática clínica corrente, a operabilidade deverá ser avaliada por um especialista antes de se iniciar o tratamento com riociguat.

### Doença pulmonar venoclusiva

Os vasodilatadores pulmonares podem agravar de forma significativa o estado cardiovascular de doentes com doença pulmonar venoclusiva (DPVO). Por conseguinte, a administração de riociguat nestes doentes não é recomendada. No caso de ocorrência de sinais de edema pulmonar, deverá considerar-se a possibilidade de DPVO associada e descontinuar o tratamento com riociguat.

### Hemorragia das vias respiratórias

Em doentes com hipertensão pulmonar existe maior probabilidade de hemorragia das vias respiratórias, especialmente em doentes submetidos a terapêutica anticoagulante. Recomenda-se a monitorização cuidadosa de doentes medicados com anticoagulantes, de acordo com a prática clínica corrente.

O risco de hemorragia grave e fatal das vias respiratórias poderá ser maior sob tratamento com riociguat, especialmente na presença de fatores de risco, tais como episódios recentes de hemoptise grave, incluindo os que foram tratados por embolização arterial brônquica. O riociguat deve ser evitado em doentes com antecedentes de hemoptise grave ou que foram submetidos previamente a embolização arterial brônquica. No caso de hemorragia das vias respiratórias, o prescritor deverá avaliar regularmente a relação benefício-risco da continuação do tratamento.

Ocorreu hemorragia grave em 2,4% (12/490) dos doentes medicados com riociguat em comparação com 0/214 dos doentes em placebo. Ocorreu hemoptise grave em 1% (5/490) dos doentes medicados com riociguat em comparação com 0/214 dos doentes a tomar placebo, incluindo um acontecimento com desfecho fatal. Eventos hemorrágicos graves incluíram também 2 doentes com hemorragia vaginal, 2 hemorragias no local do cateter, e 1 doente com hematoma subdural, 1 com hematemesis e outro com hemorragia intra-abdominal.

## Hipotensão

O riociguat possui propriedades vasodilatadoras que podem resultar na diminuição da pressão arterial. Antes de prescrever riociguat, os médicos devem considerar cuidadosamente se os doentes com certas patologias subjacentes, poderão ser adversamente afetados por efeitos vasodilatadores (p. ex., doentes submetidos a terapêutica anti-hipertensora ou com hipotensão em repouso, hipovolemia, obstrução grave do fluxo de saída ventricular esquerdo ou disfunção autônoma).

O riociguat não pode ser utilizado em doentes com pressão arterial sistólica inferior a 95 mmHg (ver secção 4.3). Doentes com mais de 65 anos estão em risco acrescido de hipotensão. Por conseguinte, devem tomar-se precauções quando se administra riociguat a estes doentes.

## Compromisso renal

Os dados em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) são limitados e não existem dados em doentes submetidos a diálise, por conseguinte, a utilização de riociguat não é recomendada nestes doentes.

Doentes com compromisso renal ligeiro e moderado foram incluídos nos estudos de referência. Nestes doentes existe um aumento da exposição ao riociguat (ver secção 5.2). Existe um maior risco de hipotensão nestes doentes, por conseguinte, deve tomar-se especial cuidado durante a titulação da dose individual.

## Afeção hepática

Não existe experiência em doentes com afeção hepática grave (Child Pugh C); o riociguat é contraindicado nestes doentes (ver secção 4.3). Os dados farmacocinéticos demonstram que foi observada uma exposição mais elevada ao riociguat em doentes com afeção hepática moderada (Child Pugh B) (ver secção 5.2). Deve tomar-se especial cuidado durante a titulação da dose individual.

Não existe experiência clínica com o riociguat em doentes com as aminotransferases hepáticas elevadas (> 3 vezes o Limite Superior dos Valores Normais [LSN]) ou com bilirrubina direta elevada (> 2 x LSN) antes do início do tratamento; o riociguat não é recomendado nestes doentes.

## Gravidez/contraceção

Adempas é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3). Portanto, mulheres doentes com potencial risco de engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz. São recomendados testes de gravidez mensais.

## Fumadores

As concentrações plasmáticas de riociguat em fumadores são inferiores quando comparadas com não fumadores. O ajuste da dose pode ser necessário em doentes que comecem ou parem de fumar durante o tratamento com riociguat (ver secção 4.2 e 5.2).

## Utilização concomitante com outros medicamentos

- A utilização concomitante de riociguat com inibidores potentes das múltiplas vias mediadas pelo citocromo P450 (CYP) e pela glicoproteína P (P-gp)/proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP – *breast cancer resistance protein*) tais como os antimicóticos azólicos (p. ex., cetoconazol, itraconazol) ou os inibidores da protease do VIH (p. ex., ritonavir), não é recomendada devido ao aumento acentuado da exposição ao riociguat (ver secção 4.5 e 5.2).
- A utilização concomitante de riociguat com inibidores potentes da CYP1A1, como o inibidor da tirosina cinase erlotinib, e com os inibidores potentes das glicoproteína P (P-gp)/proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP), tais como o imunossupressor ciclosporina A, pode aumentar a exposição ao riociguat (ver secção 4.5 e 5.2). Estes medicamentos devem ser

utilizados com precaução. A pressão arterial deve ser monitorizada e deve ser considerada a redução da dose de riociguat.

#### Adempas contém lactose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

#### Adempas contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Interações farmacodinâmicas

##### *Nitratos*

Num estudo clínico, a dose mais elevada de Adempas (comprimidos de 2,5 mg três vezes por dia) potenciou o efeito de diminuição da pressão arterial da nitroglicerina sublingual (0,4 mg), tomada 4 e 8 horas após a ingestão. Portanto, a coadministração de Adempas com nitratos ou dadores de óxido nítrico (como o nitrito de amilo) em qualquer forma, incluindo drogas recreativas chamadas “poppers”, é contraindicada (ver secção 4.3).

##### *Inibidores da PDE5*

Estudos pré-clínicos em modelos animais revelaram um efeito aditivo de diminuição da pressão arterial sistémica quando o riociguat foi associado ao sildenafil ou ao vardenafil. Com doses mais elevadas, observou-se, em alguns casos, um excesso dos efeitos aditivos sobre a pressão arterial sistémica.

Num estudo exploratório de interação realizado em 7 doentes com HAP em tratamento estável com sildenafil (20 mg três vezes por dia), doses únicas de riociguat (0,5 mg e 1 mg em sequência) revelaram efeitos hemodinâmicos aditivos. Neste estudo não foram investigadas doses de riociguat superiores a 1 mg.

Foi realizado um estudo de associação durante 12 semanas em 18 doentes com HAP em tratamento estável com sildenafil (20 mg três vezes por dia) e riociguat (1,0 mg a 2,5 mg três vezes por dia) em comparação com sildenafil isolado. Na extensão a longo prazo deste estudo (não controlado), a utilização concomitante de sildenafil e riociguat resultou numa taxa elevada de descontinuação, predominantemente devida a hipotensão. Não se observou qualquer evidência de um efeito clínico favorável resultante da associação na população estudada.

A utilização concomitante de riociguat com inibidores da PDE5 (como o sildenafil, tadalafil, vardenafil) é contraindicada (ver secções 4.2 e 4.3).

RESPITE foi um estudo não controlado de 24 semanas para investigar a transição de inibidores da PDE5 para riociguat, em 61 doentes adultos com HAP em tratamento estável com inibidores da PDE5. Todos os doentes pertenciam à Classe Funcional III da OMS e 82% receberam terapêutica de suporte com um antagonista dos recetores da endotelina (ARE). Para a transição de inibidores da PDE5 para riociguat, a mediana do tempo livre de tratamento para o sildenafil foi de 1 dia e para o tadalafil 3 dias. Em geral, o perfil de segurança observado no estudo foi comparável com o observado nos estudos de referência, sem efeitos adversos graves notificados durante o período de transição. Seis doentes (10%) tiveram pelo menos um acontecimento de agravamento clínico, incluindo 2 mortos não relacionados com o fármaco em estudo. Alterações aos valores iniciais sugeriram efeitos benéficos em doentes selecionados, ex: melhoria no TM6M (+ 31 m), nos níveis de pró-hormona N-terminal do péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) (-347 pg/mL) e CF I/II/III/IV da OMS,% (2/52/46/0), no índice cardíaco (+0,3 L/min/m<sup>2</sup>).

##### *Varfarina/fenprocumom*

O tratamento concomitante de riociguat e varfarina não alterou o tempo de protrombina induzido pelo anticoagulante. Também não é de prever que a utilização concomitante de riociguat com outros

derivados cumarínicos (p. ex., fenprocumom) altere o tempo de protrombina.

A ausência de interações farmacocinéticas entre o riociguat e o substrato da CYP2C9, varfarina, foi demonstrada *in vivo*.

#### *Ácido acetilsalicílico*

O riociguat não potenciou o tempo de hemorragia causado pelo ácido acetilsalicílico nem afetou a agregação plaquetária no ser humano.

#### Efeitos de outros medicamentos sobre o riociguat

O riociguat é eliminado principalmente através de metabolismo oxidativo mediado pelo citocromo P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), por excreção direta biliar/fecal do riociguat inalterado e por excreção renal do riociguat inalterado através de filtração glomerular.

Demonstrou-se, *in vitro*, que o cetoconazol, classificado como um inibidor potente da CYP3A4 e da glicoproteína P (P-gp), é um inibidor das múltiplas vias mediadas por CYP e P-gp/proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP-*breast cancer resistance protein*) do metabolismo e excreção do riociguat (ver secção 5.2). A administração concomitante de 400 mg uma vez por dia de cetoconazol produziu um aumento de 150% (intervalo até 370%) da AUC média do riociguat e um aumento de 46% da  $C_{max}$  média. A semivida terminal aumentou de 7,3 para 9,2 horas e a depuração corporal total diminuiu de 6,1 para 2,4 l/h.

Portanto, a utilização concomitante com inibidores potentes das múltiplas vias mediadas por CYP e P-gp/BCRP tais como os antimicóticos azólicos (p. ex., cetoconazol, itraconazol) ou com inibidores da protease do VIH (p. ex., ritonavir) não é recomendada (ver secção 4.4).

Medicamentos que são inibidores potentes das P-gp/BCRP, tais como o imunossupressor ciclosporina A, devem ser utilizados com precaução (ver secções 4.4 e 5.2).

Inibidores da UDP-Glicosiltransferases (UGT) 1A1 e 1A9 podem potencialmente aumentar a exposição ao metabolito M1 do riociguat, que é farmacologicamente ativo (atividade farmacológica: 1/10 a 1/3 do riociguat). Para co-administração destas substâncias siga as recomendações da titulação da dose (ver secção 4.2).

Das isoformas recombinantes CYP investigadas *in vitro*, a CYP1A1 catalisou mais eficazmente a formação do metabolito principal do riociguat. A classe de inibidores da tirosina cinase foi identificada como uma classe de inibidores potentes da CYP1A1, dos quais o erlotinib e o gefitinib exibiram a potência inibidora mais elevada *in vitro*. Por conseguinte, as interações medicamentosas por inibição da CYP1A1 poderão resultar na exposição aumentada ao riociguat, especialmente em fumadores (ver secção 5.2). Os inibidores potentes da CYP1A1 devem ser utilizados com precaução (ver secção 4.4).

O riociguat apresenta uma solubilidade menor num meio com pH neutro vs. um meio ácido. O co-tratamento com medicamentos que aumentam o pH do trato gastrointestinal superior pode causar uma menor biodisponibilidade oral. A coadministração do antiácido hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio diminuiu a AUC média em 34% e a  $C_{max}$  média em 56% (ver secção 4.2). Os antiácidos devem ser administrados pelo menos 2 horas antes ou 1 hora após a administração de riociguat.

O bosentano, citado como um indutor moderado da CYP3A4, causou uma diminuição de 27% das concentrações plasmáticas de riociguat no estado de equilíbrio estacionário em doentes com HAP (ver secções 4.1 e 5.1). Para co-administração com bosentano siga a recomendação da titulação da dose (ver secção 4.2).

A utilização concomitante de riociguat com indutores potentes da CYP3A4 (p. ex., fenitoína, carbamazepina, fenobarbitona ou hipericão) pode causar também uma diminuição da concentração



plasmática de riociguat. Para co-administração com indutores potentes da CYP3A4 siga a recomendação da titulação da dose (ver secção 4.2).

#### *Tabagismo*

Em fumadores de cigarros, a exposição ao riociguat diminui em 50-60% (ver secção 5.2). Portanto, os doentes são aconselhados a parar de fumar (ver secção 4.2).

#### Efeitos do riociguat sobre outras substâncias

O riociguat e o seu metabolito principal são inibidores potentes da CYP1A1 *in vitro*. Portanto, não se podem excluir interações medicamentosas clinicamente relevantes com co-tratamento, que são eliminadas de forma significativa por biotransformação mediada pela CYP1A1, tais como o erlotinib ou o granisetrom.

O riociguat e o seu metabolito principal não são inibidores ou indutores das principais isoformas CYP (incluindo a CYP3A4) ou de transportadores (p. ex., P-gp/BCRP) *in vitro* nas concentrações plasmáticas terapêuticas.

As doentes não devem engravidar durante a terapêutica com Adempas (ver secção 4.3). Riociguat (2,5 mg três vezes ao dia) não teve um efeito clinicamente significativo nos níveis plasmáticos de contraceptivos orais combinados contendo levonorgestrel e etinilestradiol quando administrados concomitantemente a mulheres saudáveis. Com base neste estudo e tendo em conta que o riociguat não é um indutor de nenhuma das enzimas metabolizadoras relevantes, também não é expectável uma interação farmacocinética com outros contraceptivos orais.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Adempas.

### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de riociguat em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva e passagem através da barreira placentária (ver secção 5.3). Por conseguinte, Adempas é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3). É recomendado a realização mensal de teste de gravidez.

### Amamentação

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de riociguat em mulheres a amamentar. Os dados obtidos em animais indicam que o riociguat é excretado no leite. Devido ao potencial para reações adversas graves em lactentes, Adempas não deve ser utilizado durante a amamentação. Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com este medicamento.

### Fertilidade

Não se realizaram estudos específicos com riociguat no ser humano para avaliar os efeitos sobre a fertilidade. Num estudo de toxicidade reprodutiva em ratos, observou-se diminuição do peso dos testículos, mas não se observaram quaisquer efeitos sobre a fertilidade (ver secção 5.3). Desconhece-se qual é a relevância desta observação para o ser humano.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Adempas sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Foram notificadas tonturas e estas podem ter efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8). Os doentes devem estar cientes do modo como reagem a este medicamento antes de conduzir ou utilizar máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

A segurança de Adempas foi avaliada em estudos de fase III de 681 doentes com HPTEC e HAP tratados com pelo menos uma dose de riociguat (ver secção 5.1).

A maior parte das reações adversas são causadas pelo relaxamento das células dos músculos lisos do sistema vascular ou do trato gastrointestinal.

As reações adversas notificadas com mais frequência, que ocorreram em  $\geq 10\%$  dos doentes submetidos a tratamento com Adempas (até 2,5 mg três vezes por dia), consistiram em cefaleias, tonturas, dispepsia, edema periférico, náuseas, diarreia e vômitos.

Hemoptise e hemorragia pulmonar graves, incluindo casos com evolução fatal, foram observadas em doentes com HPTEC ou com HAP tratados com Adempas (ver secção 4.4).

O perfil de segurança de Adempas em doentes com HPTEC ou com HAP pareceram ser semelhantes, portanto, as reações adversas identificadas em estudos clínicos de 12 e 16 semanas, controlados com placebo, são apresentadas como frequência agrupada no quadro abaixo indicado (ver quadro 1).

##### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas com Adempas são indicadas no quadro abaixo por classe de sistemas de órgãos MedDRA e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Quadro 1:** Reações adversas notificadas com Adempas nos estudos de fase III

| Classe de Sistemas de Órgãos MedDRA                        | Muito frequentes                      | Frequentes   | Pouco frequentes     |
|--|---------------------------------------|--|----------------------|
| Infeções e infestações                                     |                                       | Gastroenterite   |                      |
| Doenças do sangue e do sistema linfático                   |                                       | Anemia (incl. os respetivos parâmetros laboratoriais)  |                      |
| Doenças do sistema nervoso                                 | Tonturas, Cefaleias                   |  |                      |
| Cardiopatias   |                                       | Palpitações  |                      |
| Vasculopatias  |                                       | Hipotensão   |                      |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino           |                                       | Hemoptise, Epistaxe, Congestão nasal   | Hemorragia pulmonar* |
| Doenças gastrointestinais                                  | Dispepsia, Diarreia, Náuseas, Vômitos | Gastrite, Doença do refluxo gastroesofágico, Disfagia, Dor gastrointestinal e abdominal, Obstipação, Distensão abdominal |                      |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Edema periférico                      |  |                      |

\* foi notificada hemorragia pulmonar fatal em estudos de extensão a longo prazo não controlados

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

#### **4.9 Sobredosagem**

Foi notificada a sobredosagem acidental com doses diárias totais de 9 a 25 mg de riociguat entre 2 a 32 dias. As reações adversas foram semelhantes às que foram observadas com doses mais baixas (ver secção 4.8).

Em caso de sobredosagem, devem adotar-se as medidas de suporte padrão, conforme necessário. Em caso de hipotensão acentuada, pode ser necessário suporte cardiovascular ativo. Devido à elevada ligação às proteínas plasmáticas, não se prevê que o riociguat seja dialisável.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antihipertensores (antihipertensores para a hipertensão arterial pulmonar)  
Código ATC: C02KX05

## Mecanismo de ação

O riociguat é um estimulador da guanilato ciclase solúvel (sGC), uma enzima do sistema cardiopulmonar e do recetor do óxido nítrico (NO). Quando o NO se liga à sGC, a enzima cataliza a síntese da molécula de sinalização, o monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). O cGMP intracelular desempenha um papel importante na regulação dos processos que influenciam o tónus vascular, proliferação, fibrose e inflamação.

A hipertensão pulmonar está associada à disfunção endotelial, à síntese alterada de NO e a uma estimulação insuficiente da via NO-sGC-cGMP.

O riociguat tem um modo de ação duplo. Sensibiliza a sGC ao NO endógeno através da estabilização da ligação NO-sGC. O riociguat também estimula diretamente a sGC, independentemente do NO.

O riociguat restabelece a via NO-sGC-cGMP e leva a um aumento da produção de cGMP.

## Efeitos farmacodinâmicos

O riociguat restabelece a via NO-sGC-cGMP produzindo uma melhoria significativa da hemodinâmica vascular pulmonar e um aumento da capacidade de exercício.

Existe uma relação direta entre a concentração plasmática do riociguat e os parâmetros hemodinâmicos como a resistência vascular pulmonar e sistémica, a pressão arterial sistólica e o débito cardíaco.

## Eficácia clínica e segurança

### *Eficácia em doentes com HPTEC*

Foi realizado um estudo de fase III, aleatorizado, em dupla ocultação, multinacional, controlado com placebo (CHEST-1) em 261 doentes adultos com hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) inoperável (72%) ou com HPTEC persistente ou recorrente após endarterectomia pulmonar (EAP; 28%). Durante as primeiras 8 semanas, o riociguat foi titulado em intervalos de 2 semanas com base na pressão arterial sistólica do doente e nos sinais ou sintomas de hipotensão, até ser atingida a dose individual ótima (intervalo de 0,5 mg a 2,5 mg três vezes por dia) a qual era mantida durante mais 8 semanas. O critério de avaliação primário do estudo foi a mudança ajustada ao placebo da distância percorrida em 6 minutos de marcha (TM6M-teste de marcha de 6 minutos) na última visita (semana 16), em relação ao valor inicial.

Na última visita, o aumento observado na TM6M em doentes tratados com riociguat foi de 46 m (intervalo de confiança de 95% (IC): 25 m para 67 m;  $p < 0,0001$ ), em comparação com o placebo. Os resultados foram consistentes nos principais subgrupos avaliados (análise de ITT, ver quadro 2):

**Quadro 2:** Efeitos do riociguat na TM6M no estudo CHEST-1 na última visita

| <b>População total de doentes</b>                          | <b>Riociguat<br/>(n = 173)</b> | <b>Placebo<br/>(n = 88)</b> |
|--|--------------------------------|-----------------------------|
| Valor inicial (m)<br>[DP]                                  | 342<br>[82]                    | 356<br>[75]                 |
| Alteração média em relação ao<br>valor inicial (m)<br>[DP] | 39<br>[79]                     | -6<br>[84]                  |
| Diferença ajustada ao placebo (m)<br>IC 95%, [valor-p]     | 46<br>25 a 67 [ $< 0,0001$ ]   |                             |
| <b>População de doentes com CF III</b>                     | <b>Riociguat<br/>(n = 107)</b> | <b>Placebo<br/>(n = 60)</b> |
| Valor inicial (m)<br>[DP]                                  | 326<br>[81]                    | 345<br>[73]                 |
| Alteração média em relação ao<br>valor inicial (m)<br>[DP] | 38<br>[75]                     | -17<br>[95]                 |
| Diferença ajustada ao placebo (m)<br>IC 95%, [valor-p]     | 56<br>29 a 83                  |                             |
| <b>População de doentes com CF II</b>                      | <b>Riociguat<br/>(n = 55)</b>  | <b>Placebo<br/>(n = 25)</b> |
| Valor inicial (m)<br>[DP]                                  | 387<br>[59]                    | 386<br>[64]                 |
| Alteração média em relação ao<br>valor inicial (m)<br>[DP] | 45<br>[82]                     | 20<br>[51]                  |
| Diferença ajustada ao placebo (m)<br>IC 95%, [valor-p]     | 25<br>-10 a 61                 |                             |
| <b>População de doentes inoperáveis</b>                    | <b>Riociguat<br/>(n = 121)</b> | <b>Placebo<br/>(n = 68)</b> |
| Valor inicial (m)<br>[DP]                                  | 335<br>[83]                    | 351<br>[75]                 |
| Alteração média em relação ao<br>valor inicial (m)<br>[DP] | 44<br>[84]                     | -8<br>[88]                  |
| Diferença ajustada ao placebo (m)<br>IC 95%                | 54<br>29 a 79                  |                             |
| <b>População de doentes com<br/>HPTEC pós-EAP</b>          | <b>Riociguat<br/>(n = 52)</b>  | <b>Placebo<br/>(n = 20)</b> |
| Valor inicial (m)<br>[DP]                                  | 360<br>[78]                    | 374<br>[72]                 |
| Alteração média em relação ao<br>valor inicial (m) [DP]    | 27<br>[68]                     | 1,8<br>[73]                 |
| Diferença ajustada ao placebo (m)<br>IC 95%                | 27<br>-10 a 63                 |                             |

A melhoria da capacidade de exercício foi acompanhada pela melhoria de vários critérios de avaliação secundários, clinicamente relevantes. Estes resultados estavam de acordo com as melhorias de outros parâmetros hemodinâmicos.

**Quadro 3:** Efeitos do riociguat no estudo CHEST-1 na RPV, nos valores de NT-proBNP e na classe funcional da OMS na última visita

| <b>RPV</b>  | <b>Riociguat<br/>(n = 151)</b>           | <b>Placebo<br/>(n = 82)</b> |
|---|--|-----------------------------|
| Valor inicial (dines·seg·cm <sup>-5</sup> )<br>[DP]                               | 790,7<br>[431,6]                         | 779,3<br>[400,9]            |
| Alteração média em relação ao valor inicial (dines·seg·cm <sup>-5</sup> )<br>[DP] | -225,7<br>[247,5]                        | 23,1<br>[273,5]             |
| Diferença ajustada ao placebo (dines·seg·cm <sup>-5</sup> )<br>IC 95%, [valor-p]  | -246,4<br>-303,3 a -189,5 [ $< 0,0001$ ] |                             |
| <b>NT-proBNP</b>  | <b>Riociguat<br/>(n = 150)</b>           | <b>Placebo<br/>(n = 73)</b> |
| Valor inicial (ng/l)<br>[DP]  | 1508,3<br>[2337,8]                       | 1705,8<br>[2567,2]          |
| Alteração média em relação ao valor inicial (ng/l)<br>[DP]                        | -290,7<br>[1716,9]                       | 76,4<br>[1446,6]            |
| Diferença ajustada ao placebo (ng/l)<br>IC 95%, [valor-p]                         | -444,0<br>-843,0 a -45,0 [ $< 0,0001$ ]  |                             |
| <b>Alteração na classe funcional da OMS</b>                                       | <b>Riociguat<br/>(n = 173)</b>           | <b>Placebo<br/>(n = 87)</b> |
| Melhorado   | 57 (32,9%)                               | 13 (14,9%)                  |
| Estável   | 107 (61,8%)                              | 68 (78,2%)                  |
| Deteriorado   | 9 (5,2%)                                 | 6 (6,9%)                    |
| Valor-p   | 0,0026                                   |                             |

RVP=resistência vascular pulmonar

Os acontecimentos adversos que levaram à descontinuação ocorreram com uma frequência semelhante nos dois grupos de tratamento (titulação da dose individual [TDI] de riociguat 1,0-2,5 mg: 2,9%; placebo: 2,3%).

#### Tratamento a longo prazo

Um estudo aberto de extensão (CHEST-2) incluiu 237 doentes que concluíram o estudo CHEST-1. No estudo CHEST-2, todos os doentes receberam uma dose individualizada de riociguat até 2,5 mg três vezes por dia.

A alteração média no TM6M desde o início até à semana 12 (última observação até à semana 12) no CHEST-2 (28 semanas em estudo para CHEST-1 + CHEST-2) foi de 57 m no primeiro grupo de 1,0-2,5 mg de riociguat e de 43 m no primeiro grupo de placebo. Melhorias no TM6M persistiram ao fim de 2 anos no CHEST-2. A alteração média desde o início para o total da população em estudo (N=237) foi de 57 m ao fim de 6 meses (n=218), 51 m ao fim de 9 meses (n=219), 52 m ao fim de 12 meses (n=209) e de 48 m ao fim de 24 meses (n=193).

A probabilidade de sobrevida ao fim de 1 ano foi de 97%, ao fim de 2 anos de 93% e ao fim de 3 anos de 89%. A sobrevida em doentes com classe funcional II da OMS no início, no 1, 2 e 3 anos foi de 97%, 94% e 90%, respetivamente, e para doentes com classe funcional III da OMS, no início, foi de 97%, 93% e 88%, respetivamente.

#### *Eficácia em doentes com HAP*

Foi conduzido um estudo de fase III, aleatorizado, em dupla ocultação, multinacional, controlado com placebo (PATENT-1) em 443 doentes adultos com HAP [titulação de doses individuais de riociguat até 2,5 mg três vezes por dia: n = 254, placebo: n = 126, titulação de doses “limitadas” de riociguat até 1,5 mg (braço de exploração de doses, não foram realizados testes estatísticos; n = 63)]. Os doentes ou

nunca tinham sido tratados (50%) ou tinham sido pré-tratados com um ARE (43%) ou com um análogo da prostaciclina (inalado (ilopost), oral (beraprost) ou subcutâneo (treprostinil); 7%) e tinham sido diagnosticados com HAP idiopática ou hereditária (63,4%), HAP associada a doença do tecido conjuntivo (25,1%) e a cardiopatia congénita (7,9%).

Durante as primeiras 8 semanas, o riociguat foi titulado em intervalos de 2 semanas com base na pressão arterial sistólica do doente e nos sinais ou sintomas de hipotensão até ser atingida a dose individual ótima (intervalo de 0,5 mg a 2,5 mg três vezes por dia) a qual foi mantida durante mais 4 semanas. O critério de avaliação primário do estudo foi a mudança ajustada ao placebo da TM6M na última visita (semana 12).

Na última visita, o aumento observado na TM6M com a titulação da dose individual (TDI) de riociguat foi de 36 m (IC 95%: 20 m para 52 m;  $p < 0,0001$ ) em comparação com o placebo. Os doentes que nunca tinham sido tratados ( $n = 189$ ) melhoraram numa distância de 38 m e os doentes pré-tratados ( $n = 191$ ) melhoraram numa distância de 36 m (análise de ITT, ver quadro 4). Outras análises exploradoras de subgrupos revelaram um efeito do tratamento de 26 m (IC 95%: 5 m a 46 m) em doentes pré-tratados com ARE ( $n = 167$ ) e um efeito do tratamento de 101 m (IC 95%: 27 m a 176 m) em doentes pré-tratados com análogos das prostaciclinas ( $n = 27$ ).

**Quadro 4:** Efeitos do riociguat na TM6M no estudo PATENT-1 na última visita

| <b>População total de doentes</b>                                 | <b>TDI de riociguat<br/>(n = 254)</b> | <b>Placebo<br/>(n = 126)</b> | <b>Riociguat CT<br/>(n = 63)</b> |
|---|---------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| Valor inicial (m)<br>[DP]   | 361<br>[68]                           | 368<br>[75]                  | 363<br>[67]                      |
| Alteração média em relação<br>ao valor inicial (m)<br>[DP]        | 30<br>[66]                            | -6<br>[86]                   | 31<br>[79]                       |
| Diferença ajustada ao<br>placebo (m)<br>IC 95%, [valor-p]         | 36<br>20 para 52 [p< 0,0001]          |                              |                                  |
| <b>Doentes com CF III</b>   | <b>TDI de Riociguat<br/>(n = 140)</b> | <b>Placebo<br/>(n = 58)</b>  | <b>Riociguat CT<br/>(n = 39)</b> |
| Valor inicial (m)<br>[DP]   | 338<br>[70]                           | 347<br>[78]                  | 351<br>[68]                      |
| Alteração média em relação<br>ao valor inicial (m)<br>[DP]        | 31<br>[64]                            | -27<br>[98]                  | 29<br>[94]                       |
| Diferença ajustada ao<br>placebo (m)<br>IC 95%                    | 58<br>35 para 81                      |                              |                                  |
| <b>Doentes com CF II</b>  | <b>TDI de Riociguat<br/>(n = 108)</b> | <b>Placebo<br/>(n = 60)</b>  | <b>Riociguat CT<br/>(n = 19)</b> |
| Valor inicial (m)<br>[DP]   | 392<br>[51]                           | 393<br>[61]                  | 378<br>[64]                      |
| Alteração média em relação<br>ao valor inicial (m)<br>[DP]        | 29<br>[69]                            | 19<br>[63]                   | 43<br>[50]                       |
| Diferença ajustada ao<br>placebo (m)<br>IC 95%                    | 10<br>-11 para 31                     |                              |                                  |
| <b>População de doentes<br/>nunca submetidos a<br/>tratamento</b> | <b>TDI de Riociguat<br/>(n = 123)</b> | <b>Placebo<br/>(n = 66)</b>  | <b>Riociguat CT<br/>(n = 32)</b> |
| Valor inicial (m)<br>[DP]   | 370<br>[66]                           | 360<br>[80]                  | 347<br>[72]                      |
| Alteração média em relação<br>ao valor inicial (m)<br>[DP]        | 32<br>[74]                            | -6<br>[88]                   | 49<br>[47]                       |
| Diferença ajustada ao<br>placebo (m) IC 95%                       | 38<br>14 para 62                      |                              |                                  |
| <b>População de doentes<br/>pré-tratados</b>                      | <b>TDI de riociguat<br/>(n = 131)</b> | <b>Placebo<br/>(n = 60)</b>  | <b>Riociguat CT<br/>(n = 31)</b> |
| Valor inicial (m)<br>[DP]   | 353<br>[69]                           | 376<br>[68]                  | 380<br>[57]                      |
| Alteração média em relação<br>ao valor inicial (m)<br>[DP]        | 27<br>[58]                            | -5<br>[83]                   | 12<br>[100]                      |
| Diferença ajustada ao<br>placebo (m)<br>IC 95%                    | 36<br>15 para 56                      |                              |                                  |

A melhoria da capacidade de exercício foi acompanhada pela melhoria consistente em múltiplos critérios de avaliação secundários, clinicamente relevantes. Estes resultados estavam de acordo com as melhorias de outros parâmetros hemodinâmicos (ver quadro 5).



**Quadro 5:** Efeitos do riociguat no estudo PATENT-1 na RVP e nos valores de NT-proBNP na última visita

| <b>RVP</b>   | <b>TDI de riociguat<br/>(n = 232)</b>    | <b>Placebo<br/>(n = 107)</b> | <b>Riociguat CT<br/>(n = 58)</b> |
|--|--|------------------------------|----------------------------------|
| Valor inicial (dines·seg·cm <sup>-5</sup> )<br>[DP]                              | 791<br>[452,6]                           | 834,1<br>[476,7]             | 847,8<br>[548,2]                 |
| Alteração média em relação à RVP inicial (dines·seg·cm <sup>-5</sup> )<br>[DP]   | -223<br>[260,1]                          | -8,9<br>[316,6]              | -167,8<br>[320,2]                |
| Diferença ajustada ao placebo (dines·seg·cm <sup>-5</sup> )<br>IC 95%, [valor-p] | -225,7<br>-281,4 a -170,1 [ $< 0,0001$ ] |                              |                                  |
| <b>NT-proBNP</b>   | <b>TDI de riociguat<br/>(n = 228)</b>    | <b>Placebo<br/>(n = 106)</b> | <b>Riociguat CT<br/>(n = 54)</b> |
| Valor inicial (ng/l)<br>[DP]   | 1026,7<br>[1799,2]                       | 1228,1<br>[1774,9]           | 1189,7<br>[1404,7]               |
| Alteração média em relação ao valor inicial (ng/l)<br>[DP]                       | -197,9<br>[1721,3]                       | 232,4<br>[1011,1]            | -471,5<br>[913,0]                |
| Diferença ajustada ao placebo (ng/l)<br>IC 95%, [valor-p]                        | -431,8<br>-781,5 a -82,1 [ $< 0,0001$ ]  |                              |                                  |
| <b>Alteração na classe funcional da OMS</b>                                      | <b>TDI de riociguat<br/>(n = 254)</b>    | <b>Placebo<br/>(n = 125)</b> | <b>Riociguat CT<br/>(n = 63)</b> |
| Melhorado  | 53 (20,9%)                               | 18 (14,4%)                   | 15 (23,8%)                       |
| Estável  | 192 (75,6%)                              | 89 (71,2%)                   | 43 (68,3%)                       |
| Deteriorado  | 9 (3,6%)                                 | 18 (14,4%)                   | 5 (7,9%)                         |
| Valor-p  | 0,0033                                   |                              |                                  |

Os doentes tratados com riociguat apresentaram um atraso significativo no tempo até ao agravamento clínico em relação aos doentes tratados com placebo ( $p=0,0046$ ; teste estratificado de *log-rank*) (ver quadro 6).

**Quadro 6:** Efeitos do riociguat no estudo PATENT-1 nos eventos de agravamento clínico

| <b>Eventos de agravamento clínico</b>                   | <b>TDI de riociguat<br/>(n = 254)</b> | <b>Placebo<br/>(n = 126)</b> | <b>Riociguat CT<br/>(n = 63)</b> |
|---|---------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| Doentes com qualquer tipo de agravamento clínico        | 3 (1,2%)                              | 8 (6,3%)                     | 2 (3,2%)                         |
| Morte   | 2 (0,8%)                              | 3 (2,4%)                     | 1 (1,6%)                         |
| Hospitalizações devidas a HP                            | 1 (0,4%)                              | 4 (3,2%)                     | 0                                |
| Diminuição na TM6M devida a HP                          | 1 (0,4%)                              | 2 (1,6%)                     | 1 (1,6%)                         |
| Agravamento persistente da classe funcional devido a HP | 0                                     | 1 (0,8%)                     | 0                                |
| Início de novo tratamento para a HP                     | 1 (0,4%)                              | 5 (4,0%)                     | 1 (1,6%)                         |

Os doentes tratados com riociguat apresentaram melhoria significativa do índice de dispneia de Borg CR 10 (alteração média em relação ao início (DP): riociguat -0,4 (2), placebo 0,1 (2);  $p = 0,0022$ ).

Os acontecimentos adversos que levaram à descontinuação ocorreram com menor frequência nos dois grupos de tratamento com riociguat do que no grupo de placebo (TDI de riociguat 1,0-2,5 mg: 3,1%; riociguat CT: 1,6%; placebo: 7,1%).

## Tratamento a longo prazo

Um estudo aberto de extensão (PATENT-2) incluiu 396 doentes que concluíram o estudo PATENT-1 na data limite. No estudo PATENT-2, todos os doentes receberam uma dose individualizada de riociguat até 2,5 mg três vezes por dia. A alteração média no TM6M desde o início até à semana 12 (última observação até à semana 12) em PATENT-2 (24 semanas em estudo para PATENT-1 + PATENT-2) foi de 52 m no primeiro grupo de 1,0-2,5 mg de riociguat, de 45 m no primeiro grupo de placebo e de 52 m no primeiro grupo de 1,0-1,5 mg de riociguat. Melhorias no TM6M persistem ao fim de 2 anos no PATENT-2. A alteração média desde o início para o total da população em estudo (N=396) foi de 53 m ao fim de 6 meses (n=366), 52 m ao fim de 9 meses (n=354), 50 m ao fim de 12 meses (n=351) e 46 m ao fim de 24 meses (n=316).

A probabilidade de sobrevida ao fim de 1 ano foi de 97%, ao fim de 2 anos de 93% e ao fim de 3 anos de 88%. A sobrevida em doentes com classe funcional II da OMS, no início, no 1, 2 e 3 anos foi de 98%, 96% e 93%, respetivamente, e para doentes com classe funcional III da OMS, no início, foi de 96%, 91% e 84%, respetivamente.

## Doentes com hipertensão pulmonar associada a pneumonias intersticiais idiopáticas (HP-PII)

Foi concluído precocemente um estudo de fase II, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo (RISE-IIP) para avaliar a eficácia e segurança de riociguat em doentes com hipertensão pulmonar sintomática associada a pneumonias intersticiais idiopáticas (HP-PII) devido a um risco aumentado de mortalidade e de acontecimentos adversos graves nos doentes tratados com riociguat e falta de eficácia. Durante a fase principal morreram mais doentes que tomaram riociguat (11% vs 4%) e tiveram efeitos adversos graves (37% vs 23%). Na extensão de longo prazo, morreram mais doentes que trocaram do grupo placebo para o grupo do riociguat (21%) do que os que continuaram no grupo de riociguat (3%).

Por conseguinte, o riociguat é contraindicado em doentes com hipertensão pulmonar associada a pneumonias intersticiais idiopáticas (ver secção 4.3).

## População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Adempas em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de hipertensão pulmonar.

Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A biodisponibilidade absoluta de riociguat é alta (94%). O riociguat é absorvido rapidamente, com concentrações máximas ( $C_{max}$ ) que ocorrem 1-1,5 horas após a toma do comprimido. A ingestão com alimentos reduz ligeiramente a AUC do riociguat, a  $C_{max}$  foi reduzida em 35%.

A biodisponibilidade (AUC e  $C_{max}$ ) de Adempas administrado por via oral na forma de um comprimido esmagado suspenso em puré de maçã ou em água é comparável à do comprimido inteiro (ver secção 4.2).

### Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas no ser humano é elevada sendo de aproximadamente 95%, sendo a albumina e alfa 1-glicoproteína ácida séricas as componentes principais de ligação. O volume de distribuição é moderado, sendo o volume de distribuição no estado de equilíbrio estacionário de aproximadamente 30 l.

## Biotransformação

A N-desmetilação, catalisada pelas CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 e CYP2J2 é a principal via de biotransformação do riociguat no seu principal metabolito ativo circulante M-1 (atividade farmacológica: 1/10 a 1/3 da do riociguat) que é ulteriormente metabolizado no N-glucurónido farmacologicamente inativo.

A CYP1A1 catalisa a formação do metabolito principal do riociguat no fígado e pulmões, a qual se sabe ser induzida por hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, os quais estão presentes, por exemplo, no fumo de cigarro.

## Eliminação

O riociguat total (composto de origem e metabolitos) é excretado pelas vias renal (33-45%) e biliar/fecal (48-59%). Aproximadamente 4-19% da dose administrada foi excretada na forma de riociguat inalterado através dos rins. Aproximadamente 9-44% da dose administrada foi detetada na forma de riociguat inalterado nas fezes.

Com base em dados *in vitro*, o riociguat e os seus principais metabolitos são substratos das proteínas transportadoras P-gp (glicoproteína-P) e BCRP (proteína de resistência ao cancro da mama). Com uma depuração sistémica de cerca de 3-6 l/h, o riociguat pode ser classificado como um fármaco de depuração baixa. A semivida de eliminação é de cerca de 7 horas em indivíduos saudáveis e de cerca de 12 horas em doentes.

## Linearidade

A farmacocinética do riociguat é linear a partir de 0,5 até 2,5 mg. A variabilidade inter-individual (CV) da exposição ao riociguat (AUC) em todas as doses é aproximadamente de 60%.

## Populações especiais

### *Sexo*

Os dados farmacocinéticos não revelam diferenças relevantes devidas ao sexo na exposição ao riociguat.

### *População pediátrica*

Não foram realizados quaisquer estudos para investigar a farmacocinética de riociguat em doentes pediátricos.

### *População idosa*

Os doentes idosos (65 anos ou mais de idade) apresentaram concentrações plasmáticas mais elevadas do que os doentes mais jovens, sendo os valores médios da AUC aproximadamente 40% mais elevados em idosos, principalmente devido à diminuição da depuração total (aparente) e renal.

### *Diferenças interétnicas*

Os dados farmacocinéticos não revelam diferenças interétnicas.

### *Categorias relacionadas com pesos diferentes*

Os dados farmacocinéticos não revelam diferenças relevantes devidas ao peso na exposição ao riociguat.

### *Afeção hepática*

Em doentes cirróticos (não fumadores) com afeção hepática ligeira (classificada como Child Pugh A), a AUC média do riociguat aumentou em 35% em comparação com indivíduos de controlo saudáveis, o que está dentro da variabilidade intraindividual. Em doentes cirróticos (não fumadores) com afeção hepática moderada (classificada como Child Pugh B), a AUC média do riociguat aumentou em 51% em comparação com indivíduos de controlo saudáveis. Não existem dados em doentes com afeção hepática grave (classificada como Child Pugh C).

Os doentes com níveis da ALT > 3 vezes LSN e da bilirrubina > 2 vezes LSN não foram estudados (ver secção 4.4).

#### *Compromisso renal*

Em geral, os valores médios da exposição normalizada para a dose e peso do riociguat foram mais elevados em indivíduos com compromisso renal em comparação com indivíduos com função renal normal. Os valores correspondentes do metabolito principal foram mais elevados em indivíduos com compromisso renal em comparação com indivíduos saudáveis. Em indivíduos não fumadores com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina de 80-50 ml/min), moderado (depuração da creatinina < 50-30 ml/min) ou grave (depuração da creatinina < 30 ml/min), as concentrações plasmáticas de riociguat (AUC) estavam aumentadas respetivamente em 53%, 139% ou 54%. Os dados em doentes com uma depuração da creatinina < 30 ml/min são limitados e não existem dados em doentes submetidos a diálise.

Devido à elevada ligação às proteínas plasmáticas, não se prevê que o riociguat seja dialisável.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelaram riscos específicos para o ser humano, segundo 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 devidos principalmente à atividade farmacodinâmica exagerada do riociguat (efeitos hemodinâmicos e relaxantes do músculo liso).

Em ratos adolescentes e juvenis em crescimento observaram-se efeitos na formação óssea. Em ratos jovens as alterações consistiram em espessamento do osso trabecular e em hiperostose e remodelação das metáfises e diáfises dos ossos, enquanto que, em ratos adolescentes, foi observado um aumento da massa óssea. Estes efeitos não foram observados em ratos adultos.

Num estudo de fertilidade em ratos ocorreu diminuição do peso dos testículos em exposições sistémicas de cerca de 7 vezes a exposição humana; no entanto, não se observaram efeitos na fertilidade de machos ou fêmeas. Observou-se uma passagem moderada através da barreira placentar. Estudos de toxicidade do desenvolvimento em ratos e coelhos demonstraram toxicidade reprodutiva do riociguat. Observou-se, em ratos, um aumento da taxa de malformações cardíacas assim como uma diminuição da taxa de gestação devido a reabsorção precoce numa exposição sistémica materna de cerca de 7 vezes a exposição humana (2,5 mg três vezes por dia). Em coelhos, a partir de uma exposição sistémica de cerca de 3 vezes a exposição humana (2,5 mg três vezes por dia) observaram-se abortos e toxicidade fetal.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido:

celulose microcristalina  
crospovidona (tipo B)  
hipromelose 5 cP  
estearato de magnésio  
lactose mono-hidratada  
laurilsulfato de sódio

### Revestimento por película:

hidroxipropilcelulose

hipromelose 3 cP

propilenoglicol (E 1520)

dióxido de titânio (E 171)

óxido de ferro amarelo (E 172) (apenas nos comprimidos de 1 mg, 1,5 mg, 2 mg e 2,5 mg)

óxido de ferro vermelho (E 172) (apenas nos comprimidos de 2 mg e 2,5 mg)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister de folha de PP/alumínio.

Apresentações: 42, 84, 90 ou 294 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Alemanha

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### Adempas 0,5 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

### Adempas 1 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 27 de Março de 2014

Data da última renovação:

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Alemanha

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para submissão de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º7 do artigo 107c(7) da Diretiva 2001/83/CE e qualquer atualização subsequente será publicada no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).



**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **EMBALAGEM EXTERIOR**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Adempas 0,5 mg comprimidos revestidos por película  
Adempas 1 mg comprimidos revestidos por película  
Adempas 1,5 mg comprimidos revestidos por película  
Adempas 2 mg comprimidos revestidos por película  
Adempas 2,5 mg comprimidos revestidos por película  
riociguat

#### **2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg ou 2,5 mg de riociguat.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Ver o folheto informativo para informação adicional.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

42 comprimidos revestidos por película  
84 comprimidos revestidos por película  
90 comprimidos revestidos por película  
294 comprimidos revestidos por película

#### **5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

Bayer (Logótipo)

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Adempas 0.5 mg – embalagem de 42 comprimidos revestidos por película - EU/1/13/907/001  
Adempas 0.5 mg – embalagem de 84 comprimidos revestidos por película - EU/1/13/907/002  
Adempas 0.5 mg – embalagem de 90 comprimidos revestidos por película - EU/1/13/907/003  
Adempas 0.5 mg – embalagem de 294 comprimidos revestidos por película - EU/1/13/907/016  
Adempas 1 mg – embalagem de 42 comprimidos revestidos por película - EU/1/13/907/004  
Adempas 1 mg – embalagem de 84 comprimidos revestidos por película - EU/1/13/907/005  
Adempas 1 mg – embalagem de 90 comprimidos revestidos por película - EU/1/13/907/006  
Adempas 1 mg – embalagem de 294 comprimidos revestidos por película - EU/1/13/907/017  
Adempas 1.5 mg – embalagem de 42 comprimidos revestidos por película - EU/1/13/907/007  
Adempas 1.5 mg – embalagem de 84 comprimidos revestidos por película - EU/1/13/907/008  
Adempas 1.5 mg – embalagem de 90 comprimidos revestidos por película - EU/1/13/907/009  
Adempas 1.5 mg – embalagem de 294 comprimidos revestidos por película - EU/1/13/907/018  
Adempas 2 mg – embalagem de 42 comprimidos revestidos por película - EU/1/13/907/010  
Adempas 2 mg – embalagem de 84 comprimidos revestidos por película - EU/1/13/907/011  
Adempas 2 mg – embalagem de 90 comprimidos revestidos por película - EU/1/13/907/012  
Adempas 2 mg – embalagem de 294 comprimidos revestidos por película - EU/1/13/907/019  
Adempas 2.5 mg – embalagem de 42 comprimidos revestidos por película - EU/1/13/907/013  
Adempas 2.5 mg – embalagem de 84 comprimidos revestidos por película - EU/1/13/907/014  
Adempas 2.5 mg – embalagem de 90 comprimidos revestidos por película - EU/1/13/907/015  
Adempas 2.5 mg – embalagem de 294 comprimidos revestidos por película - EU/1/13/907/020

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg ou 2,5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER - EMBALAGENS DE 42, 84, 90, 294 COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR  
PELÍCULA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Adempas 0,5 mg comprimidos  
Adempas 1 mg comprimidos  
Adempas 1,5 mg comprimidos  
Adempas 2 mg comprimidos  
Adempas 2,5 mg comprimidos  
riociguat

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bayer (Logótipo)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

SEG  
TER  
QUA  
QUI  
SEX  
SAB  
DOM



## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

**Adempas 0,5 mg comprimidos revestidos por película**

**Adempas 1 mg comprimidos revestidos por película**

**Adempas 1,5 mg comprimidos revestidos por película**

**Adempas 2 mg comprimidos revestidos por película**

**Adempas 2,5 mg comprimidos revestidos por película**

riociguat

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. (Ver secção 4).

### **O que contém este folheto:**

1. O que é Adempas e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Adempas
3. Como tomar Adempas
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Adempas
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é Adempas e para que é utilizado**

Adempas contém a substância ativa riociguat. O riociguat pertence a um tipo de medicamentos chamados estimuladores da guanilato ciclase (sGC). Atua alargando as artérias pulmonares (os vasos sanguíneos que ligam o coração aos pulmões), fazendo com que seja mais fácil para o coração bombear o sangue através dos pulmões. O Adempas pode ser utilizado em adultos com certas formas de hipertensão pulmonar, uma condição em que estes vasos sanguíneos ficam mais estreitos, dificultando o bombeamento de sangue através deles e causando uma tensão arterial elevada nos vasos. O coração tem necessidade de trabalhar com mais esforço que o normal, fazendo com que as pessoas se sintam cansadas, tontas e com falta de ar. Dilatando as artérias estreitas, o Adempas faz com que haja uma melhoria da sua capacidade de realizar atividade física.

O Adempas é utilizado em qualquer um dos dois tipos de hipertensão pulmonar:

- **hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC).**  
Na HPTEC, os vasos sanguíneos dos pulmões estão bloqueados ou apertados com coágulos de sangue. Adempas pode ser utilizado para doentes com HPTEC que não podem ser operados, ou após cirurgia em doentes nos quais a tensão arterial elevada nos pulmões persiste ou torna a aparecer.
- **certos tipos de hipertensão arterial pulmonar (HAP).**  
Na HAP, as paredes dos vasos sanguíneos dos pulmões tornam-se grossas e os vasos tornam-se apertados. Adempas é apenas prescrito em certas formas de HAP, isto é, na HAP idiopática (a causa da HAP é desconhecida), HAP hereditária e HAP causada por doença do tecido conjuntivo. O seu médico verificará esta questão. Adempas pode ser tomado sozinho ou juntamente com outros medicamentos utilizados para tratar a HAP.



## 2. O que precisa de saber antes de tomar Adempas

### Não tome Adempas:

- se estiver a tomar certos medicamentos chamados **inibidores da PDE5** (p. ex., sildenafil, tadalafil, vardenafil). Estes são medicamentos utilizados para o tratamento da tensão arterial elevada nas artérias dos pulmões (HAP) ou para a disfunção erétil.
- se tem **problemas graves do fígado** (afeção hepática grave, Child Pugh C).
- se tem **alergia** ao riociguat ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver **grávida**.
- se estiver a tomar **nitratos** ou **dadores de óxido nítrico** (como nitrito de amilo) em qualquer forma, medicamentos frequentemente utilizados para a pressão arterial elevada, dor no peito ou doença cardíaca. Estes também incluem drogas recreativas chamadas “poppers”.
- se tem **pressão arterial baixa** (pressão arterial sistólica inferior a 95 mmHg) antes de iniciar o primeiro tratamento com este medicamento.
- se tem pressão aumentada na circulação pulmonar associada a cicatrização dos pulmões, de causa desconhecida (pneumonia pulmonar idiopática).

No caso de qualquer uma destas situações se lhe aplicar, **fale primeiro com o seu médico** e não tome Adempas.

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Adempas se:

- tiver tido recentemente uma **hemorragia grave dos pulmões**, ou se foi submetido a tratamento para parar de **tossir sangue** (embolização arterial brônquica).
- toma **medicamentos para tornar o sangue mais fluido** (anticoagulantes) porque pode causar hemorragia dos pulmões. O seu médico efetuará controlos regulares.
- sentir **falta de ar** durante o tratamento com Adempas, que poderá ser devida a uma acumulação de líquido nos pulmões. Fale com o seu médico se isto acontecer.
- tem quaisquer sintomas de **tensão arterial baixa** (hipotensão), tais como tonturas, vertigens ou desmaios, ou se estiver a tomar medicamentos para baixar a tensão arterial, ou medicamentos que causem um aumento da frequência urinária ou se tiver problemas no coração ou na circulação. O seu médico pode decidir controlar a sua tensão arterial. Se tem mais de 65 anos, tem um risco maior de desenvolver tensão arterial baixa.
- os seus **rins não funcionarem bem** (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min) ou se estiver a **fazer diálise**, a utilização deste medicamento deve ser evitada.
- tem **problemas moderados de fígado** (afeção hepática, Child Pugh B).
- começar ou parar de **fumar** durante o tratamento com este medicamento, uma vez que isso pode influenciar o nível de riociguat no seu sangue.

Receberá Adempas apenas para certos tipos de hipertensão arterial pulmonar (HAP), ver secção 1. Não há experiência na utilização de Adempas noutros tipos de HAP. A utilização noutros tipos de HAP não é, por isso, recomendada. O seu médico irá avaliar se Adempas é o mais indicado para si.

### Crianças e adolescentes

A utilização de Adempas em crianças e adolescentes (com menos de 18 anos de idade) deverá ser evitada porque a eficácia e segurança não foram estabelecidas para este grupo etário.

### Outros medicamentos e Adempas

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, em especial, medicamentos utilizados para:

- pressão arterial elevada ou doença cardíaca (como nitratos e nitrito de amilo) em qualquer forma, porque não pode tomá-los juntamente com Adempas.
- pressão arterial elevada nos vasos sanguíneos dos pulmões (as artérias pulmonares), porque não pode tomar certos medicamentos (sildenafil e tadalafil) juntamente com Adempas. Outros

- medicamentos para a pressão arterial elevada nos vasos pulmonares (HAP), como o bosentano e o iloprost podem ser tomados com Adempas, mas deve informar o seu médico.
- disfunção erétil (como sildenafil, tadalafil, vardenafil), porque não pode tomá-los juntamente com Adempas.
  - infeções por fungos (como cetoconazol, itraconazol).
  - infeção pelo VIH (como o ritonavir).
  - epilepsia (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbitona).
  - depressão (Hipericão).
  - prevenção da rejeição de órgãos transplantados (ciclosporina).
  - dores musculares e articulares (ácido niplúmico).
  - cancro (como erlotinib, gefitinib).
  - doença do estômago ou azia (antiácidos como o hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio). Estes medicamentos antiácidos devem ser tomados pelo menos duas horas antes ou uma hora depois de tomar Adempas.
  - náuseas, vômitos (sentir-se ou estar doente) (como o granisetrom).

### **Tabagismo**

Se fuma, é recomendável que pare de o fazer, pois o tabagismo pode diminuir a eficácia destes comprimidos. Informe o seu médico se fuma ou se parar de fumar durante o tratamento.

### **Gravidez e amamentação**

#### *Gravidez*

Não tome Adempas durante a gravidez. Se tiver a possibilidade de engravidar, utilize métodos contraceptivos fiáveis enquanto estiver a tomar estes comprimidos. Aconselha-se que faça testes de gravidez mensalmente. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

#### *Amamentação*

Se está a amamentar ou planeia amamentar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento porque pode causar lesões no seu bebé. Não deve amamentar enquanto está a tomar este medicamento. O seu médico decidirá se deve parar de amamentar ou se deve parar o tratamento com Adempas.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos de Adempas sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Pode causar efeitos secundários como por exemplo tonturas. Deve estar ciente dos efeitos secundários deste medicamento antes de conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4).

### **Adempas contém lactose.**

Se foi informado por um médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

### **Adempas contém sódio**

Este medicamento contém menos de um 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como tomar Adempas**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O tratamento só deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no tratamento da HPTEC e da HAP. Durante as primeiras semanas de tratamento, o seu médico terá de medir a sua pressão arterial em intervalos regulares. Adempas está disponível em diferentes dosagens e,

verificando a sua pressão arterial regularmente no início do tratamento, o seu médico assegurará que está a tomar a dose adequada.

#### Comprimidos esmagados:

Se tiver dificuldade em engolir comprimidos inteiros, fale com o seu médico sobre outras maneiras de tomar Adempas. O comprimido pode ser esmagado e misturado com água ou com um alimento mole, como puré de maçã, imediatamente antes de o tomar.

#### **Dose**

A dose inicial recomendada é de 1 comprimido de 1 mg 3 vezes por dia durante 2 semanas. Os comprimidos devem ser tomados 3 vezes por dia em intervalos aproximadamente de 6 a 8 horas. Podem geralmente ser tomados com ou sem alimentos. Contudo, se tem tendência para ter tensão arterial baixa (hipotensão), não deve alterar a toma de Adempas com alimentos para Adempas sem alimentos pois isso pode afetar o modo como reage a este medicamento.

O seu médico aumentará a dose em intervalos de 2 semanas até um máximo de 2,5 mg 3 vezes por dia (dose diária máxima de 7,5 mg), a menos que tenha quaisquer efeitos secundários ou uma tensão arterial muito baixa. Neste caso, o seu médico receitar-lhe-á Adempas na dose mais elevada na qual se sente bem. Em alguns doentes, doses mais baixas três vezes por dia podem ser suficientes; a dose ótima será selecionada pelo seu médico.

#### *Considerações especiais em doentes com problemas de rins ou de fígado*

Deve informar o seu médico se tiver problemas de rins ou de fígado. A sua dose pode ter de ser ajustada. Se tiver problemas graves de fígado (Child Pugh C), não tome Adempas.

#### *65 ou mais anos de idade*

Se tem 65 anos de idade ou mais, o seu médico terá precaução em ajustar a sua dose de Adempas porque pode ter um maior risco de ficar com a pressão arterial baixa.

#### *Considerações especiais para doentes que fumem*

Deve informar o seu médico se começar ou parar de fumar durante o tratamento com este medicamento. A sua dose pode ter de ser ajustada.

#### **Se tomar mais Adempas do que deveria**

Se tomar mais comprimidos do que deveria e tiver quaisquer efeitos secundários (ver secção 4), contacte o seu médico. Se a sua pressão arterial baixar (o que pode fazer com que se sintam tonto), poderá necessitar de atenção médica imediata.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Adempas**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. No caso de esquecimento de uma dose, continue com a dose seguinte conforme planeado.

#### **Se parar de tomar Adempas**

Não pare de tomar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico, porque este medicamento evita a progressão da doença. Se o seu tratamento tiver de ser parado durante 3 dias ou mais, informe o seu médico antes de reiniciar o seu tratamento.

#### **Se estiver em transição entre sildenafil ou tadalafil e Adempas**

- Se estiver a interromper sildenafil, tem de esperar pelo menos 24 horas antes de tomar Adempas.
- Se estiver a interromper tadalafil, deve esperar pelo menos 48 horas antes de tomar Adempas.
- Se estiver a interromper Adempas para mudar para outro medicamento chamado inibidor da PDE5 (ex: sildenafil ou tadalafil) deve esperar pelo menos 24 horas desde a última dose de Adempas antes de tomar o inibidor da PDE5.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### 4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários mais **graves** são:

- **tossir sangue** (hemoptise) (efeito secundário frequente, pode afetar até 1 em 10 pessoas),
- **hemorragia aguda dos pulmões** (hemorragia pulmonar) pode resultar em tossir sangue, tendo sido observados casos com desfecho fatal (efeito secundário pouco frequente, pode afetar até 1 em 100 pessoas).

Se isto ocorrer, **contacte imediatamente o seu médico** porque pode necessitar de tratamento médico urgente.

#### Lista geral de efeitos secundários possíveis:

**Muito frequentes:** podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas

- dores de cabeça
- tonturas
- indigestão (dispepsia)
- inchaço dos membros (edema periférico)
- diarreia
- enjoos ou vômitos (náuseas e vômitos)

**Frequentes:** podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- inflamação do estômago (gastrite)
- inflamação no sistema digestivo (gastroenterite)
- diminuição dos glóbulos vermelhos (anemia), que é observada devido a pele pálida, fraqueza ou falta de ar
- sensação de batimentos irregulares, fortes ou rápidos do coração (palpitação)
- baixa tensão arterial (hipotensão)
- hemorragias do nariz (epistaxe)
- dificuldade em respirar pelo nariz (congestão nasal)
- dor no estômago, intestinos ou abdómen (dor gastrointestinal e abdominal)
- azia (doença do refluxo gastroesofágico)
- dificuldade em engolir (disfagia)
- prisão de ventre
- inchaço (distensão abdominal)

#### Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

#### 5. Como conservar Adempas

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Adempas

- A **substância ativa** é o riociguat.
  - Adempas 0,5 mg comprimidos revestidos por película*  
Cada comprimido revestido por película contém 0,5 mg riociguat.
  - Adempas 1 mg comprimidos revestidos por película*  
Cada comprimido revestido por película contém 1 mg riociguat.
  - Adempas 1,5 mg comprimidos revestidos por película*  
Cada comprimido revestido por película contém 1,5 mg riociguat.
  - Adempas 2 mg comprimidos revestidos por película*  
Cada comprimido revestido por película contém 2 mg riociguat.
  - Adempas 2,5 mg comprimidos revestidos por película*  
Cada comprimido revestido por película contém 2,5 mg riociguat.
  
- Os **outros componentes** são:
  - Núcleo do comprimido:* celulose microcristalina, crospovidona (tipo B), hipromelose 5 cP, lactose mono-hidratada, estearato de magnésio e laurilsulfato de sódio (ver o fim da secção 2 para outras informações sobre lactose).
  - Revestimento por película:* hidroxipropilcelulose, hipromelose 3 cP, propilenoglicol (E 1520) e dióxido de titânio (E 171).
  - Os comprimidos de Adempas 1 mg, 1,5 mg também contêm óxido de ferro amarelo (E 172).
  - Os comprimidos de Adempas 2 mg e 2,5 mg também contêm óxido de ferro amarelo (E 172) e óxido de ferro vermelho (E 172).

### Qual o aspeto de Adempas e conteúdo da embalagem

Adempas é um comprimido revestido por película:

*Adempas 0,5 mg comprimidos revestidos por película*

- *Comprimido de 0,5 mg:* comprimidos brancos, redondos, biconvexos, de 6 mm, marcados com a cruz Bayer num dos lados e com 0,5 e um “R” no outro.

*Adempas 1 mg comprimidos revestidos por película*

- *Comprimido de 1 mg:* comprimidos amarelos pálidos, redondos, biconvexos, de 6 mm, marcados com a cruz Bayer num dos lados e com 1 e um “R” no outro.

*Adempas 1,5 mg comprimidos revestidos por película*

- *Comprimido de 1,5 mg:* comprimidos amarelos alaranjados, redondos, biconvexos, de 6 mm, marcados com a cruz Bayer num dos lados e com 1,5 e um “R” no outro.

*Adempas 2 mg comprimidos revestidos por película*

- *Comprimido de 2 mg:* comprimidos cor de laranja pálido, redondos, biconvexos, de 6 mm, marcados com a cruz Bayer num dos lados e com 2 e um “R” no outro.

*Adempas 2,5 mg comprimidos revestidos por película*

- *Comprimido de 2,5 mg:* comprimidos vermelhos alaranjados, redondos, biconvexos, de 6 mm, marcados com a cruz Bayer num dos lados e com 2,5 e um “R” no outro.

São apresentados em embalagens de:

- 42 comprimidos: dois blisters transparentes com calendário, cada com 21 comprimidos.
- 84 comprimidos: quatro blisters transparentes com calendário, cada com 21 comprimidos.
- 90 comprimidos: cinco blisters transparentes, cada com 18 comprimidos.
- 294 comprimidos: catorze blisters transparentes com calendário, cada com 21 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

#### **Fabricante**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

#### **België / Belgique / Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg / Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
email@msd.de

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: + 351 214465700  
clic@merck.com

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.