|  |
| --- |
| Este documento é a informação do medicamento aprovada para Adempas, tendo sido destacadas as alterações desde o procedimento anterior que afetam a informação do medicamento (EMEA/H/C/002737/X/0041).  Para mais informações, consultar o sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/Adempas> |

**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)

*Adultos*

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 (ver secção 5.1).

*População pediátrica*

Adempas é indicado para o tratamento da HAP em doentes pediátricos com 6 a menos de 18 anos de idade, com as Classes Funcionais (CF) II a III da OMS em associação com antagonistas dos recetores da endotelina (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

*Dose inicial*

A dose inicial recomendada é de 1 mg 3 vezes por dia durante 2 semanas. Os comprimidos devem ser tomados 3 vezes por dia em intervalos de aproximadamente 6 a 8 horas (ver secção 5.2).

*Titulação*

Doentes adultos

A dose deve ser aumentada em intervalos de 2 semanas em 0,5 mg 3 vezes por dia até um máximo de 2,5 mg 3 vezes por dia, se a tensão arterial sistólica for ≥ 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 3 vezes por dia (ver secção 5.1). Se a tensão 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 tensão 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 3 vezes por dia.

Doentes pediátricos com HAP e idade entre 6 e < 18 anos com peso corporal ≥ 50 kg

Adempas está disponível para utilização pediátrica na forma de comprimidos para crianças com peso corporal ≥ 50 kg.

A titulação da dose de riociguat deve ser realizada com base na tensão arterial sistólica do doente e na tolerabilidade geral ao critério do médico assistente/profissional de saúde. Se o doente não tiver sinais ou sintomas de hipotensão e a tensão arterial sistólica for ≥ 90 mmHg para o grupo etário dos 6 aos < 12 anos de idade ou ≥ 95 mmHg para o grupo etário dos 12 aos < 18 anos de idade, a dose deve ser aumentada a intervalos de 2 semanas em 0,5 mg 3 vezes por dia até uma dose máxima de 2,5 mg 3 vezes por dia.

Se a tensão arterial sistólica descer abaixo destes níveis especificados, 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 tensão arterial sistólica diminuir abaixo dos níveis especificados e se o doente apresentar sinais ou sintomas de hipotensão, deve diminuir-se a dose corrente em 0,5 mg 3 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 por dia) para adultos e doentes pediátricos com peso corporal de, pelo menos, 50 kg.

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.

Doentes pediátricos com HAP e com peso inferior a 50 kg

Adempas está disponível em granulado para suspensão oral para o tratamento de doentes pediátricos com HAP com pelo menos 6 anos de idade e um peso inferior a 50 kg – consultar o Resumo das Características do Medicamento de Adempas granulado para suspensão oral para mais indicações. Os doentes podem mudar entre comprimidos e suspensão oral durante o tratamento devido a alterações do peso corporal.

*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 3 vezes por dia durante 2 semanas e continuado com o regime de titulação da dose acima descrito.

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

Sildenafil tem de ser descontinuado em adultos e crianças, pelo menos, 24 horas antes da administração de riociguat.

Tadalafil tem de ser descontinuado, pelo menos, 48 horas em adultos e 72 horas em crianças antes da administração de riociguat.

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

Recomenda-se monitorizar sinais e sintomas de hipotensão após qualquer transição (ver seções 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).

*Compromisso hepático*

Não foram realizados estudos em doentes com compromisso hepático grave (Child Pugh C) e, por conseguinte, a utilização de riociguat é contraindicada nestes doentes (ver secção 4.3). Doentes com compromisso hepático moderado (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.

Não existem dados clínicos disponíveis em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade com compromisso hepático.

*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 (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.

Não existem dados clínicos disponíveis em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade com compromisso renal.

*Doentes em doses estáveis de inibidores potentes das múltiplas vias mediadas por CYP/glicoproteína P (P-gp) e inibidores da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP - breast cancer resistance protein)*

A coadministração de riociguat com inibidores potentes das múltiplas vias mediadas pelo CYP e pela P-gp/BCRP, tais como antimicóticos azólicos (p. ex., cetoconazol, itraconazol) ou inibidores da protease do VIH (p. ex., ritonavir) aumenta a exposição ao riociguat (ver secção 4.5). Ao iniciar riociguat em doentes em doses estáveis de inibidores potentes da CYP e da P-gp/BCRP, considerar uma dose inicial de 0,5 mg 3 vezes por dia, para mitigar o risco de hipotensão. Monitorizar sinais e sintomas de hipotensão no início e durante o tratamento. Deve ser considerada uma redução de dose para doentes com doses de riociguat superiores ou iguais a 1,0 mg, caso o doente desenvolva sinais ou sintomas de hipotensão (ver secção 4.5).

Não existem dados clínicos disponíveis em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade a receberem tratamento sistémico concomitante com inibidores potentes da CYP/P-gp e BCRP.

*População pediátrica*

A segurança e eficácia de riociguat não foram estabelecidas nas seguintes populações pediátricas:

* Crianças com < 6 anos de idade (ver secção 4.1), devido a questões de segurança. Dados não clínicos revelam efeitos adversos sobre o osso em crescimento (ver secção 5.3).
* Crianças com HAP dos 6 aos < 12 anos de idade com tensão arterial sistólica < 90 mmHg no início do tratamento (ver secção 4.3)
* Crianças e adolescentes com HAP dos 12 aos < 18 anos de idade com tensão arterial sistólica <95 mmHg no início do tratamento (ver secção 4.3)
* Crianças e adolescentes com HPTEC com < 18 anos de idade (ver secção 4.1).

Não existem dados de ensaios clínicos disponíveis. Por isso, a utilização de riociguat não é recomendada nestas populações.

*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 3 vezes por dia em doentes que são fumadores ou que começaram a fumar durante o tratamento (ver secções 4.5 e 5.2).

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

Modo de administração

Via oral.

*Alimentos*

O riociguat pode, em geral, ser tomado com ou sem alimentos. Para os doentes com tendência para hipotensão, como medida de prevenção, a toma alternada de riociguat com alimentos ou em jejum não é recomendada, devido ao aumento das concentrações plasmáticas máximas de riociguat em jejum em comparação com o estado pós-prandial (ver secção 5.2).

*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, 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).
* Compromisso hepático 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).
* Utilização concomitante com outros estimuladores da guanilato ciclase solúvel.
* Início do tratamento para
* crianças dos 6 aos < 12 anos de idade com tensão arterial sistólica < 90 mmHg,
* doentes com ≥ 12 a < 18 anos de idade com uma tensão arterial sistólica < 95 mmHg.
* 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 tensão 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 autónoma).

O riociguat não pode ser utilizado em doentes com tensão 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 adultos 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.

Compromisso hepático

Não existe experiência em doentes adultos com compromisso hepático 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 compromisso hepático moderado (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

Riociguat é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3). Portanto, mulheres doentes com potencial risco de engravidar devem utilizar um método contracetivo 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).

Excipientes com efeito conhecido

*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 do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos. Por conseguinte, a extensão absoluta das interações na população pediátrica é desconhecida. Os dados de interação obtidos em adultos e as advertências na secção 4.4 devem ser tidos em consideração na população pediátrica.

Interações farmacodinâmicas

*Nitratos*

Num estudo clínico, a dose mais elevada de riociguat (comprimidos de 2,5 mg 3 vezes por dia ) potenciou o efeito de diminuição da tensão arterial da nitroglicerina sublingual (0,4 mg), tomada 4 e 8 horas após a ingestão. Portanto, a coadministração de riociguat 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 tensão 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 tensão arterial sistémica.

Num estudo exploratório de interação realizado em 7 doentes com HAP em tratamento estável com sildenafil (20 mg 3 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 3 vezes por dia) e riociguat (1,0 mg a 2,5 mg 3 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 reações adversas graves notificadas durante o período de transição. Seis doentes (10%) tiveram pelo menos um acontecimento de agravamento clínico, incluindo 2 mortes não relacionadas 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 peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP) (-347 pg/ml), distribuição percentual de CF I/II/III /IV da OMS (2%/52%/46%/0%) e no índice cardíaco (+0,3 l/min/m2).

*Estimuladores da guanilato ciclase solúvel*

A utilização concomitante de riociguat com outros estimuladores da guanilato ciclase solúvel é contraindicada (ver secção 4.3).

*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.

*Utilização concomitante com inibidores potentes das múltiplas vias mediadas por CYP e P-gp/BCRP*

A utilização concomitante com inibidores potentes das múltiplas vias mediadas por CYP e P-gp/BCRP tais como antifúngicos azóis (ex.: cetoconazol, posaconazol, itraconazol) ou inibidores da protéase do VIH (ex.: ritonavir) resulta num aumento acentuado na exposição de riociguat: A administração concomitante de combinações de HAART conduziu a um aumento da AUC média de riociguat até cerca de 160% e a um aumento de aproximadamente 30% na Cmax média. O perfil de segurança observado em doentes infetados por VIH que tomaram uma dose única de 0,5 mg de riociguat, juntamente com diferentes combinações de medicamentos para o VIH utilizados na HAART, foi, de modo geral comparável a outras populações de doentes. 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 Cmax 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.

Avaliar o benefício-risco para cada doente individualmente antes de prescrever riociguat aos doentes com doses estáveis de inibidores potentes das múltiplas vias mediadas por CYP e P-gp/BCRP.

Para mitigar o risco de hipotensão quando riociguat é iniciado em doentes com doses estáveis de inibidores potentes da CYP (especialmente CYP1A1 e CYP3A4) e inibidores da P-gp/BCRP considera-se uma dose inicial reduzida. Recomenda-se a monitorização destes doentes quanto a sinais e sintomas de hipotensão (ver secção 4.2).

Em doentes com doses estáveis de riociguat, não se recomenda o início de inibidores potentes das múltiplas vias mediadas por CYP e P-gp/BCRP, uma vez que não é possível recomendar a dose devido a dados limitados. Devem ser considerados tratamentos alternativos.

*Utilização concomitante com inibidores CYP1A1, UGT1A1 e UGTA9*

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.

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 coadministração destas substâncias siga as recomendações da titulação da dose (ver secção 4.2).

*Utilização concomitante com outros inibidores da CYP e Pgp/BCRP*

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

*Utilização concomitante com medicamentos que aumentam o pH gástrico*

O riociguat apresenta uma solubilidade menor num meio com pH neutro *vs.* um meio acídico. O cotratamento 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 Cmax 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.

*Utilização concomitante com indutores da CYP3A4*

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 coadministração 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 coadministração 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 cotratamento, que são eliminadas de forma significativa por biotransformação mediada pela CYP1A1, tais como o erlotinib ou o granissetrom.

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 riociguat (ver secção 4.3). Riociguat (2,5 mg 3 vezes por dia) não teve um efeito clinicamente significativo nos níveis plasmáticos de contracetivos orais combinados contendo levonorgestrel e etinilestradiol quando administrados concomitantemente a voluntários do sexo feminino 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 contracetivos orais.

**4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção

As mulheres e as adolescentes com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento com riociguat.

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, riociguat 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, riociguat 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 riociguat sobre a capacidade de andar de bicicleta, 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 andar de bicicleta, conduzir ou utilizar máquinas.

**4.8 Efeitos indesejáveis**

Resumo do perfil de segurança

A segurança de riociguat em adultos foi avaliada em estudos de fase III de 650 doentes com HPTEC e HAP tratados com pelo menos uma dose de riociguat (ver secção 5.1). Numa observação mais prolongada de estudos de extensão não controlados de longo prazo, o perfil de segurança foi semelhante ao observado nos estudos de fase III controlados com placebo.

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 ≥ 10% dos doentes submetidos a tratamento com riociguat (até 2,5 mg 3 vezes por dia), consistiram em cefaleias, tonturas, dispepsia, edema periférico, náuseas, diarreia e vómitos.

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

O perfil de segurança de riociguat 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 riociguat são indicadas no quadro abaixo por classe de sistemas de órgãos MedDRA e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100), raros (≥ 1/10 000, < 1/1000), muito raros (< 1/10 000) e desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

**Quadro 1:** Reações adversas notificadas com riociguat em doentes adultos em estudos de fase III (dados agrupados do CHEST 1 e PATENT 1)

| 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,  Vómitos | 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

Doentes pediátricos

A segurança de riociguat foi investigada em 24 doentes pediátricos dos 6 a menos de 18 anos de idade ao longo de 24 semanas num ensaio aberto não controlado (PATENT-CHILD), que consistiu numa fase de titulação da dose individual iniciada com 1 mg (ajustada ao peso corporal) durante 8 semanas e uma fase de manutenção durante até 16 semanas (ver secção 4.2), seguida de uma fase de extensão a longo prazo opcional. As reações adversas mais frequentes, incluindo a fase de extensão a longo prazo, foram hipotensão e cefaleias, que ocorreram em 4/24 e 2/24 doentes, respetivamente.

Em geral, os dados de segurança são consistentes com o perfil de segurança observado nos adultos.

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](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Sobredosagem**

Em adultos, 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: Anti-hipertensores (anti-hipertensores 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 tensão arterial sistólica e o débito cardíaco.

Eficácia clínica e segurança

*Eficácia em doentes adultos 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 tensão 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 3 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 no 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 no TM6M no estudo CHEST‑1 na última visita

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

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

As reações adversas 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 de HPTEC

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

O perfil de segurança no CHEST‑2 foi semelhante ao observado nos estudos de referência. Após o tratamento com riociguat, a média do TM6M melhorou na população geral em 53 m aos 12 meses (n=208), 48 m aos 24 meses (n=182) e 49 m aos 36 meses (n=117) em comparação com o valor inicial. As melhorias no TM6M persistiram até o final do estudo.

O Quadro 4 mostra a proporção de doentes\* com alterações na classe funcional da OMS durante o tratamento com riociguat em comparação com o valor inicial.

**Quadro 4: CHEST-2:** **Alterações na Classe Funcional da OMS**

|  | | | |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Alterações na Classe Funcional da OMS  (n (%) de doentes) | | |
| Duração do tratamento do CHEST-2 | Com melhorias | Estabilizados | Com agravamento |
| 1 ano (n=217) | 100 (46%) | 109 (50%) | 6 (3%) |
| 2 anos (n=193) | 76 (39%) | 111 (58%) | 5 (3%) |
| 3 anos (n=128) | 48 (38%) | 65 (51%) | 14 (11%) |
| \*Os doentes participaram no estudo até que o medicamento fosse aprovado e comercializado nos seus países. | | | |

A probabilidade de sobrevivência foi de 97% após 1 ano, 93% após 2 anos e 89% após 3 anos de tratamento com riociguat.

*Eficácia em doentes adultos 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 3 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 tensão 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 3 vezes por dia) a qual foi mantida durante mais 4 semanas. O critério de avaliação primário do estudo foi a mudança ajustada ao placebo do TM6M na última visita (semana 12).

Na última visita, o aumento observado no 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 5). 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 5:** Efeitos do riociguat no TM6M no estudo PATENT‑1 na última visita

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

**Quadro 6:** Efeitos do riociguat no estudo PATENT‑1 na RVP e nos valores de NT‑proBNP na última visita

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

**Quadro 7:** Efeitos do riociguat no estudo PATENT‑1 nos eventos de agravamento clínico

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Eventos de agravamento clínico** | **TDI de riociguat**  **(n = 254)** | **Placebo**  **(n = 126)** | **Riociguat CT**  **(n = 63)** |
| 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 no 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).

As reações adversas 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 de HAP

Um estudo aberto de extensão (PATENT‑2) incluiu 396 doentes adultos que concluíram o estudo PATENT‑1.

No estudo PATENT‑2, a duração média (DP) do tratamento no grupo total (não incluindo a exposição no PATENT-1) foi de 1375 (772) dias e a duração mediana foi de 1331 dias (variando de 1 a 3565 dias). No total, a exposição ao tratamento foi de aproximadamente 1 ano (pelo menos 48 semanas) para 90%, 2 anos (pelo menos 96 semanas) para 85% e 3 anos (pelo menos 144 semanas) para 70% dos doentes. No total, a exposição ao tratamento foi de 1491 pessoas-ano.

O perfil de segurança no PATENT-2 foi semelhante ao observado nos ensaios de referência. Após o tratamento com riociguat, a média do TM6M melhorou na população geral em 50 m aos 12 meses (n=347), 46 m aos 24 meses (n=311) e 46 m aos 36 meses (n=238) em comparação com o valor inicial. As melhorias no TM6M persistiram até o final do estudo.

O Quadro 8 mostra a proporção de doentes\* com alterações na classe funcional da OMS durante o tratamento com riociguat em comparação com o valor inicial.

**Quadro 8: PATENT-2: Alterações na Classe Funcional da OMS**

|  | | | |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Alterações na Classe Funcional da OMS (n(%) de doentes) | | |
| Duração do tratamento do PATENT-2 | Com melhorias | Estabilizados | Com agravamento |
| 1 ano (n=358) | 116 (32%) | 222 (62%) | 20 (6%) |
| 2 anos (n=321) | 106 (33%) | 189 (59%) | 26 (8%) |
| 3 anos (n=257) | 88 (34%) | 147 (57%) | 22 (9%) |
| \*Os doentes participaram no estudo até que o medicamento fosse aprovado e comercializado nos seus países. | | | |

A probabilidade de sobrevivência foi de 97% após 1 ano, 93% após 2 anos e 88% após 3 anos de tratamento com riociguat.

*Eficácia em doentes pediátricos com HAP*

PATENT-CHILD

A segurança e a tolerabilidade de riociguat 3 vezes por dia durante 24 semanas foram avaliadas num estudo aberto não controlado em 24 doentes pediátricos com HAP dos 6 a menos de 18 anos de idade (mediana de 9,5 anos). Apenas foram recrutados doentes que estavam a receber doses estáveis de ARE (n=15; 62,5%) ou ARE + análogo da prostaciclina (PCA) (n=9; 37,5%), e continuaram o tratamento da HAP durante o estudo. O principal parâmetro de avaliação da eficácia exploratório do estudo foi a capacidade de exercício (TM6M).

A etiologia da HAP era idiopática (n=18; 75,0%), HAP congénita persistente não obstante o encerramento do *shunt* (n=4; 16,7%), hereditária (n=1; 4,2%) e hipertensão pulmonar associada a anomalias do desenvolvimento (n=1; 4,2%). Foram incluídos dois grupos etários distintos (≥ 6 a < 12 anos [n=6] e ≥ 12 a < 18 anos [n=18]).

No início do estudo, a maioria dos doentes tinha classe funcional II da OMS (n=18; 75%), um doente (4,2%) tinha classe funcional I da OMS e cinco doentes (20,8%) tinham classe funcional III da OMS. O TM6M médio no início do estudo era de 442,12 m.

O período de tratamento de 24 semanas foi concluído por 21 doentes, e 3 doentes desistiram do estudo por causa de reações adversas.

Para os doentes com avaliações no início do estudo e na semana 24:

* alteração média no TM6M em relação ao início do estudo de +23,01 m (DP 68,8) (n=19)
* a classe funcional da OMS permaneceu estável comparativamente com o início do estudo (n=21)
* a alteração mediana no NT-proBNP foi de -12,05 pg/ml (n=14)

Dois doentes foram hospitalizados devido a insuficiência cardíaca direita.

Foram gerados dados a longo prazo de 21 doentes que concluíram as primeiras 24 semanas de tratamento no PATENT-CHILD. Todos os doentes continuaram a receber riociguat em associação com ARE ou ARE + PCA. A duração geral média da exposição ao tratamento com riociguat foi de 109,79 ± 80,38 semanas (até 311,9 semanas), com 37,5% (n=9) dos doentes tratados durante, pelo menos, 104 semanas e 8,3% (n=2) durante, pelo menos, 208 semanas.

Durante a fase de extensão a longo prazo (ELP), a melhoria ou estabilização do TM6M foi mantida nos doentes em tratamento com alterações médias observadas relativamente ao início do estudo (antes do início do tratamento [PATENT-CHILD]) de +5,86 m no mês 6, -3,43 m no mês 12, +28,98 m no mês 18 e -11,80 m no mês 24.

A maioria dos doentes permaneceu estável relativamente à classe funcional II da OMS entre o início do estudo e o mês 24. O agravamento clínico foi observado em 8 (33,3%) doentes no total, incluindo a fase principal. Foi notificada hospitalização devido a insuficiência cardíaca direita em 5 (20,8%) doentes. Não ocorreram mortes durante o período de observação.

*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 adultos com hipertensão pulmonar sintomática associada a pneumonias intersticiais idiopáticas (HP-PII) devido a um risco aumentado de mortalidade e de reações adversas 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 reações adversas 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).

**5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Absorção

*Adultos*

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

A biodisponibilidade (AUC e Cmax) de riociguat administrado por via oral na forma de um comprimido esmagado suspenso em água ou em alimentos moles é comparável à do comprimido inteiro (ver secção 4.2).

*População pediátrica*

As crianças receberam o comprimido ou suspensão oral de riociguat com ou sem ingestão de alimentos. O modelo de farmacocinética populacional demonstrou que o riociguat é prontamente absorvido após administração oral, como comprimido ou suspensão oral, tanto em crianças como em adultos. Não foram observadas diferenças na velocidade e na extensão da absorção entre as formulações em comprimidos e suspensão oral.

Distribuição

*Adultos*

A ligação às proteínas plasmáticas nos adultos 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.

*População pediátrica*

Não existem dados disponíveis sobre a ligação de riociguat às proteínas plasmáticas específicos para as crianças. O volume no estado estacionário (Vss) estimado através do modelo de farmacocinética populacional em crianças (intervalo etário dos 6 a < 18 anos) após administração oral de riociguat é, em média, de 26 l.

Biotransformação

*Adultos*

A N‑desmetilização, 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.

*População pediátrica*

Não existem dados disponíveis sobre o metabolismo específicos para as crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Eliminação

*Adultos*

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 voluntários saudáveis e de cerca de 12 horas em doentes.

*População pediátrica*

Não existem dados disponíveis sobre estudos de equilíbrio de massa e metabolismo específicos para as crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. A depuração (Cl) estimada através do modelo de farmacocinética populacional em crianças (intervalo etário dos 6 a < 18 anos) a seguir à administração oral de riociguat é, em média, de 2,48 l/h. O valor da média geométrica das semividas (t1/2) estimado através do modelo de farmacocinética populacional foi de 8,24 h.

Linearidade

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

O perfil farmacocinético é semelhante em crianças e em adultos.

Populações especiais

*Sexo*

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

*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*

Em adultos, os dados farmacocinéticos não revelam diferenças interétnicas.

*Categorias relacionadas com pesos diferentes*

Em adultos, os dados farmacocinéticos não revelam diferenças relevantes devidas ao peso na exposição ao riociguat.

*Compromisso hepático*

Em doentes adultos cirróticos (não fumadores) com compromisso hepático ligeiro (classificada como Child Pugh A), a AUC média do riociguat aumentou em 35% em comparação com indivíduos de controlo saudáveis, o que esta dentro da variabilidade intraindividual. Em doentes cirróticos (não fumadores) com compromisso hepático moderado (classificado 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 compromisso hepático grave (classificado como Child Pugh C).

Não existem dados clínicos disponíveis em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade com compromisso hepático.

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 doentes com compromisso renal em comparação com doentes com função renal normal. Os valores correspondentes do metabolito principal foram mais elevados em doentes com compromisso renal em comparação com voluntários 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.

Não existem dados clínicos disponíveis em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade com compromisso renal.

**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 juvenis 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 com doses 10 vezes a AUC não ligada na população pediátrica. A relevância clínica deste achado é desconhecida. Estes efeitos não foram observados em ratos juvenis com doses ≤ 2 vezes a AUC não ligada na população pediátrica, ou em ratos adultos. Não foram identificados novos órgãos-alvo.

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 8 vezes a exposição humana (2,5 mg 3 vezes por dia). Em coelhos, a partir de uma exposição sistémica de cerca de 4 vezes a exposição humana (2,5 mg 3 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

lactose mono-hidratada

estearato de magnésio

laurilsulfato de sódio

Revestimento do comprimido:

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**

5 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: 18 de janeiro de 2019

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Adempas 0,15 mg/ml granulado para suspensão oral

**2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

´

Após reconstituição com água, a suspensão oral contém 0,15 mg de riociguat por ml.

Excipientes com efeito conhecido

Cada ml de suspensão oral contém 1,8 mg de benzoato de sódio (E 211) (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

**3. FORMA FARMACÊUTICA**

Granulado para suspensão oral

Granulado branco a esbranquiçado.

**4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

**4.1 Indicações terapêuticas**

Adempas é indicado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) em doentes pediátricos com 6 a menos de 18 anos de idade, com as Classes Funcionais (CF) II a III da OMS em associação com antagonistas dos recetores da endotelina (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 HAP. O peso e a tensão arterial sistólica da criança têm de ser monitorizados e a dose deve ser verificada regularmente.

Posologia

Doentes pediátricos com HAP (idade entre 6 a menos de 18 anos, com peso inferior a 50 kg)

*Dose inicial*

Os doentes irão começar com uma dose de riociguat ajustada ao peso corporal, administrada na forma de suspensão oral (ver Quadro 1), de modo a serem alcançadas exposições sistémicas equivalentes à da dose inicial nos adultos (1,0 mg 3 vezes por dia). A suspensão oral deve ser tomada 3 vezes por dia em intervalos de aproximadamente 6 a 8 horas.

*Titulação*

Esquema de titulação

A titulação da dose de riociguat deve ser realizada com base na tensão arterial sistólica do doente, ao critério do profissional de saúde.

A dose deve ser aumentada ajustada ao peso corporal equivalente a 0,5 mg 3 vezes por dia de suspensão oral em intervalos de 2 semanas até uma dose máxima, ajustada ao peso corporal equivalente a 2,5 mg 3 vezes por dia, se o doente não tiver sinais ou sintomas de hipotensão e se a tensão arterial sistólica for:

* ≥ 90 mmHg para o grupo etário dos 6 a < 12 anos
* ≥ 95 mmHg para o grupo etário dos 12 a < 18 anos.

Se a tensão arterial sistólica descer abaixo destes níveis especificados, 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 tensão arterial sistólica diminuir abaixo dos níveis especificados e se o doente apresentar sinais ou sintomas de hipotensão, a dose atual deve ser diminuída gradualmente ajustada ao peso corporal equivalente a 0,5 mg 3 vezes por dia.

*Dose de manutenção*

A dose individual estabelecida deverá ser mantida, a menos que ocorram sinais ou sintomas de hipotensão.

A dose máxima depende do peso corporal e está apresentada no Quadro 1.

Se não for tolerada, deverá considerar-se a redução da dose em qualquer altura.

**Quadro 1: Dose de Adempas ajustada ao peso corporal para doentes com peso corporal inferior a 50 kg para alcançar exposição equivalente a adultos**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Peso corporal (kg)** | **Equivalente a 1,0** **mg***\** **(ml)** | **Equivalente a 1,5** **mg***\** **(ml)** | **Equivalente a 2,0** **mg***\** **(ml)** | **Equivalente a 2,5** **mg***\** **(ml)** |
| 12 kg a < 14 kg | 1,8 | 2,6 | 3,4 | 4,2 |
| 14 kg a < 16 kg | 1,8 | 2,8 | 3,8 | 4,6 |
| 16 kg a < 18 kg | 2,0 | 3,2 | 4,2 | 5,0 |
| 18 kg a < 20 kg | 2,2 | 3,4 | 4,4 | 5,5 |
| 20 kg a < 25 kg | 2,6 | 3,8 | 5,0 | 6,5 |
| 25 kg a < 30 kg | 3,0 | 4,4 | 6,0 | 7,5 |
| 30 kg a < 35 kg | 3,4 | 5,0 | 6,5 | 8,5 |
| 35 kg a < 40 kg | 3,8 | 5,5 | 7,5 | 9,5 |
| 40 kg a < 50 kg | 4,4 | 6,5 | 9,0 | 11,0 |

*\** dose única (ml) a ser dada 3 vezes por dia

*Dose esquecida*

No caso de esquecimento de uma dose, o tratamento deve continuar com a dose seguinte conforme planeado.

*Interrupção do tratamento*

No caso do tratamento ter de ser interrompido durante 3 dias ou mais, o tratamento deve ser reiniciado ajustado ao peso corporal equivalente a 1 mg 3 vezes por dia durante 2 semanas e 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, 72 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 seções 4.3, 4.5 e 5.1).

*Doentes com HAP e com peso igual ou superior a 50 kg*

Adempas está também disponível em comprimidos para o tratamento de doentes pediátricos com um peso igual ou superior a 50 kg – consultar o Resumo das Características do Medicamento de Adempas comprimidos para mais indicações. Os doentes podem mudar entre comprimidos e suspensão oral durante o tratamento devido a alterações do peso corporal.

Populações especiais

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

*Compromisso hepático*

Não foram realizados estudos em doentes com compromisso hepático grave (Child Pugh C) e, por conseguinte, a utilização de riociguat é contraindicada nestes doentes (ver secção 4.3). Doentes com compromisso hepático moderado (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.

Não existem dados clínicos disponíveis em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade com compromisso hepático.

*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 (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.

Não existem dados clínicos disponíveis em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade com compromisso renal.

*Doentes em doses estáveis de inibidores potentes das múltiplas vias mediadas por CYP/glicoproteína P (P-gp) e inibidores da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP - breast cancer resistance protein)*

A coadministração de riociguat com inibidores potentes das múltiplas vias mediadas pelo CYP e pela P-gp/BCRP, tais como antimicóticos azólicos (p. ex., cetoconazol, itraconazol) ou inibidores da protease do VIH (p. ex., ritonavir) aumenta a exposição ao riociguat (ver secção 4.5). Ao iniciar riociguat em doentes em doses estáveis de inibidores potentes da CYP e da P-gp/BCRP, considerar uma dose inicial ajustada ao peso corporal equivalente a 0,5 mg da suspensão oral 3 vezes por dia (ver Quadro 2), para mitigar o risco de hipotensão. Monitorizar sinais e sintomas de hipotensão no início e durante o tratamento. Deve ser considerada uma redução de dose para doentes com doses de riociguat superiores ou iguais ajustadas ao peso corporal equivalente a 1,0 mg da suspensão oral (ver Quadro 1 e Quadro 2), caso o doente desenvolva sinais ou sintomas de hipotensão (ver secção 4.5).

Não existem dados clínicos disponíveis em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade a receberem tratamento sistémico concomitante com inibidores potentes da CYP/P-gp e BCRP.

**Quadro 2: Dose de Adempas ajustada ao peso corporal para doentes pediátricos com peso corporal inferior a 50 kg para alcançar exposição equivalente a 0,5 mg em adultos**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Peso corporal** | 12 kg a < 20 kg | 20 kg a  < 25 kg | 25 kg a < 30 kg | 30 kg a  < 40 kg | 40 kg a  < 50 kg |
| **Equivalente a 0,5** **mg***\** **(ml)** | 1,0 | 1,2 | 1,4 | 1,8 | 2,2 |

*\**dose única (ml) a ser dada 3 vezes por dia

*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 ajustada ao peso corporal equivalente a 2,5 mg 3 vezes por dia em doentes que são fumadores ou que começaram a fumar durante o tratamento (ver secções 4.5 e 5.2).

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

*População pediátrica*

A segurança e eficácia de riociguat não foram estabelecidas nas seguintes populações pediátricas:

* Crianças com < 6 anos de idade (ver secção 4.1), devido a questões de segurança. Dados não clínicos revelam efeitos adversos sobre o osso em crescimento (ver secção 5.3).
* Crianças com HAP dos 6 aos < 12 anos de idade com tensão arterial sistólica < 90 mmHg no início do tratamento (ver secção 4.3)
* Crianças e adolescentes com HAP dos 12 aos < 18 anos de idade com tensão arterial sistólica <95 mmHg no início do tratamento (ver secção 4.3)
* Crianças e adolescentes com hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) com < 18 anos de idade (ver secção 4.1).

Modo de administração

Via oral.

O profissional de saúde deve anotar a dose individual em “ml” na embalagem exterior após “Dose:”.

Para garantir a dose correta, o profissional de saúde deve informar o doente ou o cuidador sobre qual a seringa azul (Dispositivo Doseador de Líquidos Não-Luer) a utilizar:

* Doses até 5 ml devem ser administradas utilizando a seringa de 5 ml.
* Doses com mais de 5 mL devem ser administradas utilizando a seringa de 10 ml.
* Doses de 11 ml devem ser administradas utilizando a seringa de 10 ml (2x 5,5 ml).

Para instruções sobre a reconstituição antes da administração, ver secção 6.6.

Os doentes, pais e/ou cuidadores devem ser informados a ler as “Instruções de Utilização” cuidadosamente antes de utilizar Adempas pela primeira vez e antes de administrar cada dose. O doente deve engolir a dose completa de medicamento.

As “Instruções de Utilização” detalhadas são fornecidas com o medicamento.

*Alimentos*

O riociguat pode, em geral, ser tomado com ou sem alimentos. Para os doentes com tendência para hipotensão, como medida de prevenção, a toma alternada de riociguat com alimentos ou em jejum não é recomendada, devido ao aumento das concentrações plasmáticas máximas de riociguat em jejum em comparação com o estado pós-prandial (ver secção 5.2).

**4.3 Contraindicações**

* Coadministração com inibidores da PDE5 (tais como sildenafil, tadalafil, vardenafil) (ver secções 4.2 e 4.5).
* Compromisso hepático 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).
* Utilização concomitante com outros estimuladores da guanilato ciclase solúvel.
* Início do tratamento para
* crianças dos 6 aos < 12 anos de idade com tensão arterial sistólica < 90 mmHg,
* doentes com ≥ 12 a < 18 anos de idade com uma tensão arterial sistólica < 95 mmHg.
* 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).

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 tensão 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 autónoma).

O riociguat não pode ser utilizado em doentes com tensão arterial sistólica inferior a 95 mmHg (ver secção 4.3).

Compromisso renal

Os dados em doentes adultos 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.

Compromisso hepático

Não existe experiência em doentes com compromisso hepático 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 compromisso hepático moderado (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 contracetivo 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).

Excipientes com efeito conhecido

*Adempas contém benzoato de sódio*

Granulado para suspensão oral contém 1,8 mg de benzoato de sódio (E 211) em cada ml de suspensão oral.

*Adempas contém sódio*

Granulado para suspensão oral contém 0,5 mg de sódio em cada ml de suspensão oral. Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml de suspensão oral, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos. Por conseguinte, a extensão absoluta das interações na população pediátrica é desconhecida. Os dados de interação obtidos em adultos e as advertências na secção 4.4 devem ser tidos em consideração na população pediátrica.

Interações farmacodinâmicas

*Nitratos*

Num estudo clínico, a dose mais elevada de riociguat (comprimidos de 2,5 mg 3 vezes por dia ) potenciou o efeito de diminuição da tensão arterial da nitroglicerina sublingual (0,4 mg), tomada 4 e 8 horas após a ingestão. Portanto, a coadministração de riociguat 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 tensão 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 tensão arterial sistémica.

Num estudo exploratório de interação realizado em 7 doentes com HAP em tratamento estável com sildenafil (20 mg 3 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 3 vezes por dia) e riociguat (1,0 mg a 2,5 mg 3 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 reações adversas graves notificadas durante o período de transição. Seis doentes (10%) tiveram pelo menos um acontecimento de agravamento clínico, incluindo 2 mortes não relacionadas 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 peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP) (-347 pg/ml) e distribuição percentual de CF I/II/III /IV da OMS (2%/52%/46%/0%) e no índice cardíaco (+0,3 l/min/m2).

*Estimuladores da guanilato ciclase solúvel*

A utilização concomitante de riociguat com outros estimuladores da guanilato ciclase solúvel é contraindicada (ver secção 4.3).

*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.

*Utilização concomitante com inibidores potentes das múltiplas vias mediadas por CYP e P-gp/BCRP*

A utilização concomitante com inibidores potentes das múltiplas vias mediadas por CYP e P-gp/BCRP tais como antifúngicos azóis (ex.: cetoconazol, posaconazol, itraconazol) ou inibidores da protease do VIH (ex.: ritonavir) resulta num aumento acentuado na exposição de riociguat: A administração concomitante de combinações de HAART conduziu a um aumento da AUC média de riociguat até cerca de 160% e a um aumento de aproximadamente 30% na Cmax média. O perfil de segurança observado em doentes infetados pelo VIH que tomaram uma dose única de 0,5 mg de riociguat, juntamente com diferentes combinações de medicamentos para o VIH utilizados na HAART*,* foi, de modo geral comparável a outras populações de doentes. 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 Cmax 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.

Avaliar o benefício-risco para cada doente individualmente antes de prescrever riociguat aos doentes com doses estáveis de inibidores potentes das múltiplas vias mediadas por CYP e P-gp/BCRP.

Para mitigar o risco de hipotensão quando riociguat é iniciado em doentes com doses estáveis de inibidores potentes da CYP (especialmente CYP1A1 e CYP3A4) e inibidores da P-gp/BCRP considera-se uma dose inicial reduzida. Recomenda-se a monitorização destes doentes quanto a sinais e sintomas de hipotensão (ver secções 4.2).

Em doentes com doses estáveis de riociguat, não se recomenda o início de inibidores potentes das múltiplas vias mediadas por CYP e P-gp/BCRP, uma vez que não é possível recomendar a dose devido a dados limitados. Devem ser considerados tratamentos alternativos.

*Utilização concomitante com inibidores CYP1A1, UGT1A1 e UGTA9*

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.

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 coadministração destas substâncias siga as recomendações da titulação da dose (ver secção 4.2).

*Utilização concomitante com outros inibidores da CYP e Pgp/BCRP*

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

*Utilização concomitante com medicamentos que aumentam o pH gástrico*

O riociguat apresenta uma solubilidade menor num meio com pH neutro *vs.* um meio acídico. O cotratamento 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 Cmax 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.

*Utilização concomitante com indutores da CYP3A4*

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 coadministração 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 coadministração 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 cotratamento, que são eliminadas de forma significativa por biotransformação mediada pela CYP1A1, tais como o erlotinib ou o granissetrom.

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 riociguat (ver secção 4.3). Riociguat (2,5 mg 3 vezes por dia) não teve um efeito clinicamente significativo nos níveis plasmáticos de contracetivos orais combinados contendo levonorgestrel e etinilestradiol quando administrados concomitantemente a voluntários do sexo feminino 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 contracetivos orais.

**4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção

As mulheres e as adolescentes com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento com riociguat.

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, riociguat 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, riociguat 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 riociguat sobre a capacidade de andar de bicicleta, 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 andar de bicicleta, conduzir ou utilizar máquinas.

**4.8 Efeitos indesejáveis**

Resumo do perfil de segurança

A segurança de riociguat em adultos foi avaliada em estudos de fase III de 650 doentes com HPTEC e HAP tratados com pelo menos uma dose de riociguat (ver secção 5.1). Numa observação mais prolongada de estudos de extensão não controlados de longo prazo, o perfil de segurança foi semelhante ao observado nos estudos de fase III controlados com placebo.

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 ≥ 10% dos doentes submetidos a tratamento com riociguat (até 2,5 mg 3 vezes por dia), consistiram em cefaleias, tonturas, dispepsia, edema periférico, náuseas, diarreia e vómitos.

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

O perfil de segurança de riociguat 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 3).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas com riociguat são indicadas no quadro abaixo por classe de sistemas de órgãos MedDRA e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100), raros (≥ 1/10 000, < 1/1 000), muito raros (< 1/10 000) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

**Quadro 3:** Reações adversas notificadas com riociguat em doentes adultos em estudos de fase III (dados agrupados do CHEST 1 e PATENT 1)

| 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,  Vómitos | 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

Doentes pediátricos

A segurança de riociguat foi investigada em 24 doentes pediátricos dos 6 a menos de 18 anos de idade ao longo de 24 semanas num ensaio aberto não controlado (PATENT-CHILD), que consistiu numa fase de titulação da dose individual iniciada com 1 mg (ajustada ao peso corporal) durante 8 semanas e uma fase de manutenção durante até 16 semanas (ver secção 4.2), seguida de uma fase de extensão a longo prazo opcional. As reações adversas mais frequentes, incluindo a fase de extensão a longo prazo, foram hipotensão e cefaleias, que ocorreram em 4/24 e 2/24 doentes, respetivamente.

Em geral, os dados de segurança são consistentes com o perfil de segurança observado nos adultos.

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](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Sobredosagem**

Em adultos, 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: Anti-hipertensores (anti-hipertensores 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 tensão arterial sistólica e o débito cardíaco.

Eficácia clínica e segurança

*Eficácia em doentes adultos 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 3 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 tensão 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 3 vezes por dia) a qual foi mantida durante mais 4 semanas. O critério de avaliação primário do estudo foi a mudança ajustada ao placebo do TM6M na última visita (semana 12).

Na última visita, o aumento observado no 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 no TM6M no estudo PATENT‑1 na última visita

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Eventos de agravamento clínico** | **TDI de riociguat**  **(n = 254)** | **Placebo**  **(n = 126)** | **Riociguat CT**  **(n = 63)** |
| 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 no 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).

As reações adversas 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 de HAP*

Um estudo aberto de extensão (PATENT‑2) incluiu 396 doentes adultos que concluíram o estudo PATENT‑1.

No estudo PATENT‑2, a duração média (DP) do tratamento no grupo total (não incluindo a exposição no PATENT-1) foi de 1375 (772) dias e a duração mediana foi de 1331 dias (variando de 1 a 3565 dias). No total, a exposição ao tratamento foi de aproximadamente 1 ano (pelo menos 48 semanas) para 90%, 2 anos (pelo menos 96 semanas) para 85% e 3 anos (pelo menos 144 semanas) para 70% dos doentes. No total, a exposição ao tratamento foi de 1491 pessoas-ano.

O perfil de segurança no PATENT-2 foi semelhante ao observado nos ensaios de referência. Após o tratamento com riociguat, a média do TM6M melhorou na população geral em 50 m aos 12 meses (n=347), 46 m aos 24 meses (n=311) e 46 m aos 36 meses (n=238) em comparação com o valor inicial. As melhorias no TM6M persistiram até o final do estudo.

O Quadro 7 mostra a proporção de doentes\* com alterações na classe funcional da OMS durante o tratamento com riociguat em comparação com o valor inicial.

**Quadro 7: PATENT-2: Alterações na Classe Funcional da OMS**

|  | | | |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Alterações na Classe Funcional da OMS (n(%) de doentes) | | |
| Duração do tratamento do PATENT-2 | Com melhorias | Estabilizados | Com agravamento |
| 1 ano (n=358) | 116 (32%) | 222 (62%) | 20 (6%) |
| 2 anos (n=321) | 106 (33%) | 189 (59%) | 26 (8%) |
| 3 anos (n=257) | 88 (34%) | 147 (57%) | 22 (9%) |
| \*Os doentes participaram no estudo até que o medicamento fosse aprovado e comercializado nos seus países. | | | |

A probabilidade de sobrevivência foi de 97% após 1 ano, 93% após 2 anos e 88% após 3 anos de tratamento com riociguat.

*Eficácia em doentes pediátricos com HAP*

*PATENT-CHILD*

A segurança e a tolerabilidade de riociguat 3 vezes por dia durante 24 semanas foram avaliadas num estudo aberto não controlado em 24 doentes pediátricos com HAP dos 6 a menos de 18 anos de idade (mediana de 9,5 anos). Apenas foram recrutados doentes que estavam a receber doses estáveis de ARE (n=15; 62,5%) ou ARE + análogo da prostaciclina (PCA) (n=9; 37,5%), e continuaram o tratamento da HAP durante o estudo. O principal parâmetro de avaliação da eficácia exploratório do estudo foi a capacidade de exercício (TM6M).

A etiologia da HAP era idiopática (n=18; 75,0%), HAP congénita persistente não obstante o encerramento do *shunt* (n=4; 16,7%), hereditária (n=1; 4,2%) e hipertensão pulmonar associada a anomalias do desenvolvimento (n=1; 4,2%). Foram incluídos dois grupos etários distintos (≥ 6 a < 12 anos [n=6] e ≥ 12 a < 18 anos [n=18]).

No início do estudo, a maioria dos doentes tinha classe funcional II da OMS (n=18; 75%), um doente (4,2%) tinha classe funcional I da OMS e cinco doentes (20,8%) tinham classe funcional III da OMS. O TM6M médio no início do estudo era de 442,12 m.

O período de tratamento de 24 semanas foi concluído por 21 doentes, e 3 doentes desistiram do estudo por causa de reações adversas.

Para os doentes com avaliações no início do estudo e na semana 24:

* alteração média no TM6M em relação ao início do estudo de +23,01 m (DP 68,8) (n=19)
* a classe funcional da OMS permaneceu estável comparativamente com o início do estudo (n=21)
* a alteração mediana no NT-proBNP foi de -12,05 pg/ml, n=14

Dois doentes foram hospitalizados devido a insuficiência cardíaca direita.

Foram gerados dados a longo prazo de 21 doentes que concluíram as primeiras 24 semanas de tratamento no PATENT-CHILD. Todos os doentes continuaram a receber riociguat em associação com ARE ou ARE + PCA. A duração geral média da exposição ao tratamento com riociguat foi de 109,79 ± 80,38 semanas (até 311,9 semanas), com 37,5% (n=9) dos doentes tratados durante, pelo menos, 104 semanas e 8,3% (n=2) durante, pelo menos, 208 semanas.

Durante a fase de extensão a longo prazo (ELP), a melhoria ou estabilização do TM6M foi mantida nos doentes em tratamento com alterações médias observadas relativamente ao início do estudo (antes do início do tratamento [PATENT-CHILD]) de +5,86 m no mês 6, -3,43 m no mês 12, +28,98 m no mês 18 e -11,80 m no mês 24.

A maioria dos doentes permaneceu estável relativamente à classe funcional II da OMS entre o início do estudo e o mês 24. O agravamento clínico foi observado em 8 (33,3%) doentes no total, incluindo a fase principal. Foi notificada hospitalização devido a insuficiência cardíaca direita em 5 (20,8%) doentes. Não ocorreram mortes durante o período de observação.

*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 adultos com hipertensão pulmonar sintomática associada a pneumonias intersticiais idiopáticas (HP-PII) devido a um risco aumentado de mortalidade e de reações adversas 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 reações adversas 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).

**5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Absorção

*Adultos*

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

A biodisponibilidade (AUC e Cmax) de riociguat administrado por via oral na forma de um comprimido esmagado suspenso em água ou em alimentos moles é comparável à do comprimido inteiro (ver secção 4.2).

*População pediátrica*

As crianças receberam o comprimido ou suspensão oral de riociguat com ou sem ingestão de alimentos. O modelo de farmacocinética populacional demonstrou que o riociguat é prontamente absorvido após administração, como comprimido ou suspensão oral, tanto em crianças como em adultos. Não foram observadas diferenças na velocidade e na extensão da absorção entre as formulações em comprimidos e suspensão oral.

Distribuição

*Adultos*

A ligação às proteínas plasmáticas nos adultos 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.

*População pediátrica*

Não existem dados disponíveis sobre a ligação de riociguat às proteínas plasmáticas específicos para as crianças. O volume no estado estacionário (Vss) estimado através do modelo de farmacocinética populacional em crianças (intervalo etário dos 6 a < 18 anos) após administração oral de riociguat é, em média, de 26 l.

Biotransformação

*Adultos*

A N‑desmetilização, 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.

*População pediátrica*

Não existem dados disponíveis sobre o metabolismo específicos para as crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Eliminação

*Adultos*

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 voluntários saudáveis e de cerca de 12 horas em doentes.

*População pediátrica*

Não existem dados disponíveis sobre estudos de equilíbrio de massa e metabolismo específicos para as crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. A depuração (Cl) estimada através do modelo de farmacocinética populacional em crianças (intervalo etário dos 6 a < 18 anos) a seguir à administração oral de riociguat é, em média, de 2,48 l/h. O valor da média geométrica das semividas (t1/2) estimado através do modelo de farmacocinética populacional foi de 8,24 h.

Linearidade

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

O perfil farmacocinético é semelhante em crianças e em adultos.

Populações especiais

*Sexo*

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

*Diferenças interétnicas*

Em adultos, os dados farmacocinéticos não revelam diferenças interétnicas.

*Categorias relacionadas com pesos diferentes*

Em adultos, os dados farmacocinéticos não revelam diferenças relevantes devidas ao peso na exposição ao riociguat.

*Compromisso hepático*

Em doentes adultos cirróticos (não fumadores) com compromisso hepático ligeiro (classificada como Child Pugh A), a AUC média do riociguat aumentou em 35% em comparação com indivíduos de controlo saudáveis, o que esta dentro da variabilidade intraindividual. Em doentes cirróticos (não fumadores) com compromisso hepático moderado (classificado 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 compromisso hepático grave (classificado como Child Pugh C).

Não existem dados clínicos disponíveis em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade com compromisso hepático.

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 doentes com compromisso renal em comparação com doentes com função renal normal. Os valores correspondentes do metabolito principal foram mais elevados em doentes com compromisso renal em comparação com voluntários 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.

Não existem dados clínicos disponíveis em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade com compromisso renal.

**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 juvenis 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 com doses 10 vezes a AUC não ligada na população pediátrica. A relevância clínica deste achado é desconhecida. Estes efeitos não foram observados em ratos juvenis com doses ≤ 2 vezes a AUC não ligada na população pediátrica, ou em ratos adultos. Não foram identificados novos órgãos-alvo.

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 8 vezes a exposição humana (2,5 mg 3 vezes por dia). Em coelhos, a partir de uma exposição sistémica de cerca de 4 vezes a exposição humana (2,5 mg 3 vezes por dia) observaram‑se abortos e toxicidade fetal.

**6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

**6.1 Lista dos excipientes**

- ácido cítrico anidro (E 330)

- aroma de morango: consiste em maltodextrina (milho), propilenoglicol (E 1520), citrato trietílico (E 1505), substância e preparações aromatizantes

- hipromelose

- manitol (E 421)

- celulose microcristalina e carmelose sódica

- benzoato de sódio (E 211)

- sucralose (E 955)

- goma xantana (E 415)

**6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

**6.3 Prazo de validade**

2 anos

Após reconstituição

Após a reconstituição, a suspensão permanece estável durante 14 dias à temperatura ambiente.

Conservar a suspensão reconstituída na vertical

**6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30 °C.

Não congelar.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

**6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Um embalagem contém:

- um frasco de vidro amber (tipo III) de 250 ml com uma tampa de rosca resistente à abertura por crianças (polipropileno)

- uma seringa de 100 ml para água (polipropileno)

- um adaptador de frasco

- duas seringas azuis graduadas de 5 ml (polipropileno) para administrar oralmente

A escala da seringa azul de 5 ml começa em 1 ml. As marcas de graduação têm incrementos de 0,2 ml.

- duas seringas azuis graduadas de 10 ml (polipropileno) para administrar oralmente

A escala da seringa azul de 10 ml começa em 2 ml. As marcas de graduação têm incrementos de 0,5 ml.

**6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Os detalhes sobre o manuseamento, a preparação e a administração da suspensão oral são fornecidos nas “Instruções de Utilização” no final do folheto informativo.

Instruções para reconstituição

Antes da preparação, o doente, os pais e/ou cuidador devem lavar cuidadosamente as mãos com sabão e depois secá-las.

Antes da administração, o granulado deve ser reconstituído com água potável sem gás numa suspensão homogénea. Para detalhes, ver “Instruções de utilização”.

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**

EU/1/13/907/021

**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: 18 de janeiro de 2019

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://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 libertação 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 (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas 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 Autorização de Introdução no Mercado (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 que sejam 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

  

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR PARA FRASCO DE VIDRO (GRANULADO)**

|  |
| --- |
| **1. NOME DO MEDICAMENTO** |

Adempas 0,15 mg/ml granulado para suspensão oral

riociguat

|  |
| --- |
| **2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA** |

Após a reconstituição, 1 ml de suspensão oral contém 0,15 mg de riociguat.

|  |
| --- |
| **3. LISTA DOS EXCIPIENTES** |

Contém benzoato de sódio (E 211). Ver o folheto informativo para informação adicional.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO** |

Granulado para suspensão oral

O frasco contém 10,5 g de granulado ou 208 ml após a reconstituição.

1 seringa para água de 100 ml

2 seringas azuis de 5 ml

2 seringas azuis de 10 ml

1 adaptador de frasco

|  |
| --- |
| **5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO** |

Pergunte ao seu farmacêutico ou médico para preencher a seguinte informação:

Dose: ……..ml

3 vezes por dia

Para crianças abaixo dos 50 kg

Agitar durante a reconstituição, pelo menos 60 segundos.

Agitar antes de cada utilização, pelo menos 10 segundos.



Via oral apenas após reconstituição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

|  |
| --- |
| **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

Após a reconstituição, a suspensão permanece estável durante 14 dias à temperatura ambiente.

|  |
| --- |
| **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO** |

Não conservar acima de 30 °C. Não congelar. Conservar a suspensão preparada na vertical.

|  |
| --- |
| **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

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

EU/1/13/907/021

|  |
| --- |
| **13. NÚMERO DO LOTE** |

Lot

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

|  |
| --- |
| **15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE** |

Adempas 0,15 mg/ml

**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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO PARA FRASCO DE VIDRO (GRANULADO)**

|  |
| --- |
| **1. NOME DO MEDICAMENTO** |

Adempas 0,15 mg/ml granulado para suspensão oral

riociguat

|  |
| --- |
| **2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA** |

O frasco contém 10,5 g de granulado a ser reconstituído em 200 ml de água. Após a reconstituição, 1 ml de suspensão oral contém 0,15 mg de riociguat.

|  |
| --- |
| **3. LISTA DOS EXCIPIENTES** |

Contém benzoato de sódio (E 211). Ver o folheto informativo para informação adicional.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO** |

Granulado para suspensão oral

O frasco contém 10,5 g de granulado ou 208 ml após a reconstituição.

1 seringa para água de 100 ml

2 seringas azuis de 5 ml

2 seringas azuis de 10 ml

1 adaptador de frasco

|  |
| --- |
| **5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO** |

Via oral apenas após reconstituição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Agitar durante a reconstituição, pelo menos 60 segundos.

Agitar antes de cada utilização, pelo menos 10 segundos.



|  |
| --- |
| **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** |

Prazo de validade (data de reconstituição + 14 dias):

EXP

|  |
| --- |
| **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO** |

Não conservar acima de 30 °C. Não congelar. Conservar a suspensão preparada na vertical.

|  |
| --- |
| **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

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

EU/1/13/907/021

|  |
| --- |
| **13. NÚMERO DO LOTE** |

Lot

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

|  |
| --- |
| **15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE** |

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

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

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.**

1. Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
2. Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
3. 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.
4. Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.
5. Este folheto informativo foi escrito considerando que a pessoa que está a tomar o medicamento está a lê-lo. Se está a administrar o medicamento a uma criança, leia-o tendo em conta que o destinatário é a criança.

**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 indesejáveis 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, um estimulador da guanilato ciclase (sGC).

É utilizado para tratar adultos e crianças a partir dos 6 anos de idade com certos tipos de hipertensão pulmonar:

* **Hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC).**

Adempas é utilizado para tratar doentes adultos com HPTEC. Em doentes com HPTEC, os vasos sanguíneos dos pulmões estão bloqueados ou apertados por coágulos de sangue. O medicamento pode ser utilizado em doentes com HPTEC que não podem ser operados, ou em doentes nos quais a hipertensão pulmonar persiste ou torna a aparecer após cirurgia.

* **Hipertensão arterial pulmonar (HAP).**

Adempas é utilizado para tratar adultos e crianças com 6 anos de idade ou mais com hipertensão arterial pulmonar. Nestes doentes, as paredes dos vasos sanguíneos dos pulmões tornam-se grossas e os vasos tornam-se apertados. Em doentes com HAP, Adempas é tomado juntamente com outros tipos de medicamentos (os chamados antagonistas dos recetores da endotelina). Em adultos, o medicamento também pode ser tomado sozinho (monoterapia).

Em doentes com hipertensão pulmonar, os vasos sanguíneos que transportam o sangue do coração aos pulmões tornam-se estreitos, ficando difícil para o coração bombear sangue para os pulmões, e causando uma tensão arterial elevada nos vasos. Uma vez que o coração tem de se esforçar mais do que o normal, as pessoas com hipertensão pulmonar sentem-se cansadas, com tonturas e com falta de ar. Adempas alarga os vasos sanguíneos que vão do coração aos pulmões, reduzindo os sintomas da doença e permitindo que os doentes possam realizar atividades físicas melhor.

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

**Não tome Adempas se**

1. toma **inibidores da PDE5**, como sildenafil, tadalafil, vardenafil. Estes são medicamentos para tratar a tensão arterial elevada nas artérias dos pulmões ou a disfunção erétil.

- tem **uma função hepática gravemente reduzida**.

1. tem alergia ao riociguat ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
2. está **grávida**.
3. toma **nitratos** ou **dadores de óxido nítrico**, como nitrito de amilo. Estes são medicamentos frequentemente utilizados para tratar a tensão arterial elevada, dor no peito ou doença do coração. Estes também incluem drogas recreativas chamadas “poppers”.
4. toma outros medicamentos semelhantes ao Adempas chamados **estimuladores da guanilato ciclase solúvel**, como o **vericiguat**. Pergunte ao seu médico se não tem a certeza.
5. tem **tensão arterial baixa** antes de tomar Adempas pela primeira vez. Para iniciar o tratamento com Adempas, o valor da sua tensão arterial sistólica deve ser de

* 90 mmHg ou mais, se tem entre 6 e 12 anos de idade,
* 95 mmHg ou mais, se tem mais de 12 anos e menos de 18 anos de idade.

1. tem **tensão arterial aumentada** nos pulmões associada a cicatrização dos pulmões, de causa desconhecida, chamada pneumonia pulmonar idiopática.

Se alguma destas situações se aplicar a si, **fale primeiro com o seu médico** e não utilize Adempas.

**Advertências e precauções**

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

* tem **doença pulmonar venoclusiva**, uma doença que faz com que **sinta falta de ar** devido à acumulação de líquido nos pulmões. O médico poderá decidir dar-lhe um medicamento diferente.
* teve recentemente uma **hemorragia grave dos pulmões e vias aéreas**.
* foi submetido a tratamento para parar de **tossir sangue** (embolização arterial brônquica).
* toma **medicamentos que evitam que o sangue coagule** porque podem causar hemorragia dos pulmões. O seu médico irá efetuar análises ao sangue e medirá a sua tensão arterial regularmente.
* O médico poderá decidir monitorizar a sua tensão arterial, se
* tem sintomas de **tensão arterial baixa**, tal como tonturas, atordoamento ou desmaios, ou
* toma medicamentos para baixar a tensão arterial ou para aumentar a micção, ou
* tem **problemas de coração ou da circulação**
* tem mais de 65 anos de idade, uma vez que a tensão arterial baixa é mais provável neste grupo etário.

**Informe o seu médico se**

* está a **fazer diálise** ou os seus **rins não funcionam bem**, pois a utilização deste medicamento não é recomendada.

- o seu **fígado não funciona bem.**

**Enquanto estiver a utilizar Adempas, fale com o seu médico se**

1. sentir **falta de ar** durante o tratamento com este medicamento. Isto pode ser causado por uma acumulação de líquido nos pulmões. Se isto é causado por doença pulmonar venoclusiva, o seu médico poderá parar o tratamento com Adempas.

* começar ou parar de **fumar** durante o tratamento com este medicamento, uma vez que isso pode influenciar o nível de riociguat no seu sangue.

**Crianças e adolescentes**

- **Hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)**

* Adempas não é recomendado para utilização em doentes com HPTEC com menos de 18 anos de idade.

- **Hipertensão arterial pulmonar (HAP)**

* Foi-lhe prescrito Adempas comprimidos. Para doentes com HAP com 6 ou mais anos de idade que pesam menos de 50 kg. Adempas também está disponível na forma de granulado para suspensão oral. Os doentes podem mudar entre comprimidos e suspensão oral durante o tratamento, devido a alterações do peso corporal.

A eficácia e segurança não foram demonstradas nas seguintes populações pediátricas:

* Crianças com menos de 6 anos de idade, devido a questões de segurança.

**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:

- **Não tome medicamentos utilizados para**

* tensão arterial elevada ou doença do coração, como **nitratos e nitrito de amilo** ou outros **estimuladores da guanilato ciclase solúvel**, como o **vericiguat**. Não tome estes medicamentos juntamente com Adempas.
* tensão arterial elevada nas artérias dos pulmões, porque não pode tomar certos medicamentos, como **sildenafil** e **tadalafil**, juntamente com Adempas. Outros medicamentos para a tensão arterial elevada nas artérias pulmonares, como o **bosentano** e o **iloprost**, podem ser tomados com Adempas, mas deve informar o seu médico.
* disfunção erétil, como **sildenafil, tadalafil, vardenafil**. Não tome estes medicamentos juntamente com Adempas.
* **Os seguintes medicamentos podem elevar o nível de Adempas no sangue aumentando o risco de efeitos indesejáveis**
* infeções por fungos, como **cetoconazol, posaconazol, itraconazol**.
* infeção por VIH, como **abacavir, atazanavir, cobicistate, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabina, rilpivirina**, **ritonavir**).
* epilepsia, como **fenitoína, carbamazepina, fenobarbital**.
* depressão, como **hipericão**.
* prevenção da rejeição de órgãos transplantados, como **ciclosporina**.
* cancro, como **erlotinib, gefitinib**.
* náuseas, vómitos, como o **granissetrom**.
* para tratar doença do estômago ou azia, chamados **antiácidos**, como **hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio**. Tome os antiácidos, pelo menos, 2 horas antes ou 1 hora após utilizar Adempas.

**Adempas com alimentos**

Adempas pode geralmente ser tomado com ou sem alimentos.

Contudo, se a sua tensão arterial tende a ser baixa, tome Adempas ou sempre com alimentos ou sempre sem alimentos.

**Gravidez e amamentação**

**- Contraceção:** As mulheres e as adolescentes com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento com Adempas. Fale com o seu médico sobre métodos contracetivos adequados que possa utilizar para evitar engravidar. Além disso, deve fazer um teste de gravidez todos os meses.

*-* **Gravidez:** Não tome Adempas durante a gravidez.

*-* **Amamentação:** A amamentação não é recomendada enquanto estiver a tomar este medicamento porque pode causar lesões no bebé. Informe o seu médico se está atualmente a amamentar ou planeia amamentar antes de utilizar este medicamento. O seu médico decidirá consigo se para de amamentar ou se para de utilizar Adempas.

**Condução de veículos e utilização de máquinas**

Adempas tem um efeito moderado sobre a capacidade de andar de bicicleta, conduzir e utilizar máquinas. Pode causar efeitos indesejáveis como por exemplo tonturas. Deve estar ciente dos efeitos indesejáveis deste medicamento antes de andar de bicicleta, 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 do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, 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.

Adempas está disponível em comprimidos ou granulado para suspensão oral.

Os comprimidos estão disponíveis para utilização por adultos e crianças com peso a partir dos 50 kg. O granulado para suspensão oral está disponível para crianças com peso inferior a 50 kg.

O tratamento só deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento da tensão arterial alta nas artérias pulmonares, que irá monitorizá-lo durante o tratamento. Durante as primeiras semanas de tratamento, o seu médico terá de medir a sua tensão arterial em intervalos regulares. Adempas está disponível em diferentes dosagens e, verificando a sua tensão arterial regularmente no início do tratamento, o seu médico assegurará que está a tomar a dose adequada.

**Como iniciar o tratamento:**

O seu médico irá dizer-lhe qual a dose de Adempas que deve tomar.

- O tratamento geralmente começa com uma dose baixa.

- O seu médico irá aumentar lentamente a sua dose, dependendo da forma como responde ao tratamento.

- Durante as primeiras semanas de tratamento, o seu médico terá de medir a sua tensão arterial, pelo menos, a cada duas semanas. Isto é necessário para decidir qual a dose correta do seu medicamento.

**Como tomar o medicamento**

Adempas destina-se a via oral. Os comprimidos devem ser tomados 3 vezes por dia a cada 6 a 8 horas.

*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, imediatamente antes de o tomar.

**Que quantidade tem de tomar**

A dose inicial recomendada é de 1 comprimido de 1 mg tomado 3 vezes por dia durante 2 semanas.

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 uma tensão arterial muito baixa. Neste caso, o seu médico receitar-lhe-á Adempas na dose mais elevada na qual se sente bem. O seu médico escolherá a melhor dose. Em alguns doentes, doses mais baixas 3 vezes por dia podem ser suficientes.

**Se tem 65 ou mais anos de idade**

Pode ter um maior risco de ficar com a tensão arterial baixa. O seu médico poderá ajustar a dose.

**Se é fumador**

**Se é fumador, recomenda-se que pare antes de iniciar o tratamento**, uma vez que fumar reduz a eficácia deste medicamento. Informe o seu médico se fumar ou parar de fumar durante o tratamento. O seu médico poderá ter de ajustar a sua dose.

**Se tomar mais Adempas do que deveria**

Contacte o seu médico se tiver tomado mais Adempas do que deveria e se notar quaisquer efeitos indesejáveis (ver secção 4). Se a sua tensão arterial baixar (o que pode fazer com que se sinta 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. Se parar de tomar este medicamento, a sua doença pode agravar. Se não tomou este medicamento durante 3 dias ou mais, informe o seu médico antes de começar a tomá-lo novamente.

**Se estiver a mudar entre Adempas e sildenafil ou tadalafil**

Para evitar interações, Adempas e inibidores da PDE5 (sildenafil, tadalafil) não podem ser tomados ao mesmo tempo .

*-* Se mudar para Adempas

* não inicie Adempas durante, pelo menos, 24 horas após a última dose de sildenafil e durante, pelo menos, 48 horas após a última dose de tadalafil.

*-* Se mudar de Adempas

* + pare de utilizar Adempas, pelo menos, 24 horas antes de começar a utilizar sildenafil ou tadalafil.

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

**4. Efeitos indesejáveis possíveis**

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

Os efeitos indesejáveis mais **graves** **em adultos** são:

* **tossir sangue** (hemoptise) (frequente, pode afetar até 1 em 10 pessoas),
* **hemorragia aguda dos pulmões** (hemorragia pulmonar), a qual pode resultar em tossir sangue, e pode ser fatal (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 indesejáveis possíveis (em doentes adultos)**

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

* tonturas
* dores de cabeça
* indigestão (dispepsia)
* diarreia
* sensação de mal-estar (náuseas)
* vómitos
* inchaço dos membros (edema periférico)

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

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

**Efeitos indesejáveis em crianças**

Em geral, os efeitos indesejáveis observados em **crianças entre os 6 e menos de 18 anos de idade** tratadas com Adempas foram semelhantes aos observados nos adultos. Os efeitos indesejáveis mais **frequentes em crianças** foram:

* **tensão arterial baixa** (hipotensão) (**Muito frequente**: pode afetar mais de 1 em 10 pessoas),
* **dor de cabeça** (**Frequente**: pode afetar até 1 em 10 pessoas).

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Ao comunicar efeitos indesejáveis, 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**

- Asubstância 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 e sódio).

Revestimento do comprimido: 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 (comprimido):

*Adempas 0,5 mg comprimidos revestidos por película*

* 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*

* 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*

* 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*

* 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*

* 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: 2 blisters transparentes com calendário, cada com 21 comprimidos.
* 84 comprimidos: 4 blisters transparentes com calendário, cada com 21 comprimidos.
* 90 comprimidos: 5 blisters transparentes, cada com 18 comprimidos.
* 294 comprimidos: 14 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  Tél/Tel: +32(0)27766211  dpoc\_belux@msd.com | **Lietuva**  UAB Merck Sharp & Dohme  Tel: + 370 5 2780 247  dpoc\_lithuania@msd.com |
| **България**  Мерк Шарп и Доум България ЕООД  Teл.: + 359 2 819 37 37  info-msdbg@merck.com | **Luxembourg / Luxemburg**  MSD Belgium  Tel/Tél: +32(0)27766211  dpoc\_belux@msd.com |
| **Česká republika**  Merck Sharp & Dohme s.r.o.  Tel: +420 233 010 111  dpoc\_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@msd.com | **Malta**  Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  malta**\_**info@merck.com |
| **Deutschland**  MSD Sharp & Dohme GmbH  Tel: +49 (0) 89 20 300 4500  medinfo@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  dpoc.estonia@msd.com | **Norge**  MSD (Norge) AS  Tlf: + 47 32 20 73 00  medinfo.norway@msd.com |
| **Ελλάδα**  MSD Α.Φ.Ε.Ε  Τηλ: + 30 210 98 97 300  dpoc\_greece@merck.com | **Österreich**  Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0) 1 26 044  dpoc\_austria@merck.com |
| **España**  Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  Tel: +34 91 321 06 00  msd\_info@msd.com | **Polska**  MSD Polska Sp.z o.o.  Tel: +48 22 549 51 00  msdpolska@merck.com |
| **France**  MSD France  Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40 | **Portugal**  Merck Sharp & Dohme, Lda  Tel: + 351 214465700  inform\_pt@merck.com |
| **Hrvatska**  Merck Sharp & Dohme d.o.o.  Tel: + 385 1 6611 333  croatia\_info@merck.com | **România**  Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  Tel: + 40 21 529 29 00  msdromania@merck.com |
| **Ireland**  Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  Tel: +353 (0)1 2998700  medinfo\_ireland@msd.com | **Slovenija**  Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  Tel: + 386 1 5204201  msd.slovenia@merck.com |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: + 354 535 7000 | **Slovenská republika**  Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  Tel: + 421 2 58282010  dpoc\_czechslovak@merck.com |
| **Italia**  MSD Italia S.r.l.  Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  dpoc.italy@msd.com | **Suomi/Finland**  MSD Finland Oy  Puh/Tel: + 358 (0)9 804650  info@msd.fi |
| **Κύπρος**  Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  cyprus**\_**info**@**merck**.**com | **Sverige**  Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  Tel: + 46 77 5700488  medicinskinfo@msd.com |
| **Latvija**  SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  Tel: + 371 67025300  dpoc.latvia@msd.com |  |

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

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

**Folheto informativo:** **Informação para o utilizador**

**Adempas 0,15 mg/ml granulado para suspensão oral**

riociguat

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

1. Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
2. Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico ou farmacêutico.
3. 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.
4. Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.
5. Este folheto informativo foi escrito considerando que a pessoa que está a tomar o medicamento está a lê-lo. Se está a administrar o medicamento a uma criança, leia-o tendo em conta que o destinatário é a criança.

**O que contém este folheto:**

1. O que é Adempas e para que é utilizado

2. O que precisa de saber antes de utilizar Adempas

3. Como utilizar Adempas

4. Efeitos indesejáveis 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, um estimulador da guanilato ciclase (sGC).

**Hipertensão arterial pulmonar (HAP).**

Adempas é utilizado para tratar crianças a partir dos 6 anos de idade com hipertensão arterial pulmonar. Nestes doentes, as paredes dos vasos sanguíneos dos pulmões tornam-se grossas e, por isso, os vasos tornam-se apertados. Adempas é tomado juntamente com outros tipos de medicamentos (os chamados antagonistas dos recetores da endotelina).

Em doentes com hipertensão pulmonar, os vasos sanguíneos que transportam o sangue do coração aos pulmões tornam-se estreitos, ficando difícil para o coração bombear sangue para os pulmões, e causando uma tensão arterial elevada nos vasos. Uma vez que o coração tem de se esforçar mais do que o normal, as pessoas com hipertensão pulmonar sentem-se cansadas, com tonturas e com falta de ar. Adempas alarga os vasos sanguíneos que vão do coração aos pulmões, reduzindo os sintomas da doença e permitindo que os doentes possam realizar atividades físicas melhor.

**2. O que precisa de saber antes de utilizar Adempas**

**Não utilize Adempas se**

1. utiliza **inibidores da PDE5**, como sildenafil, tadalafil, vardenafil. Estes são medicamentos para tratar a tensão arterial elevada nas artérias dos pulmões ou a disfunção erétil.

- tem **uma função hepática gravemente reduzida**.

1. tem alergia ao riociguat ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
2. está **grávida**.
3. utiliza **nitratos** ou **dadores de óxido nítrico**, como nitrito de amilo. Estes são medicamentos frequentemente utilizados para tratar a tensão arterial elevada, dor no peito ou doença do coração. Estes também incluem drogas recreativas chamadas “poppers”.
4. utiliza outros medicamentos semelhantes ao Adempas chamados **estimuladores da guanilato ciclase solúvel**, como o **vericiguat**. Pergunte ao seu médico se não tem a certeza.
5. tem **tensão arterial baixa** antes de tomar Adempas pela primeira vez. Para iniciar o tratamento com Adempas, o valor da sua tensão arterial sistólica deve ser de

* 90 mmHg ou mais, se tem entre 6 e 12 anos de idade,
* 95 mmHg ou mais, se tem mais de 12 anos e menos de 18 anos de idade.

1. tem **tensão arterial aumentada** nos pulmões associada a cicatrização dos pulmões, de causa desconhecida, chamada pneumonia pulmonar idiopática.

Se alguma destas situações se aplicar a si, **fale primeiro com o seu médico** e não utilize Adempas.

**Advertências e precauções**

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

* tem **doença pulmonar venoclusiva**, uma doença que faz com que **sinta falta de ar** devido à acumulação de líquido nos pulmões. O médico poderá decidir dar um medicamento diferente.
* teve recentemente uma **hemorragia grave dos pulmões e vias aéreas**.
* foi submetido a tratamento para parar de **tossir sangue** (embolização arterial brônquica).
* toma **medicamentos que evitam que o sangue coagule** porque podem causar hemorragia dos pulmões. O seu médico irá efetuar análises ao sangue e medirá a sua tensão arterial regularmente.
* O médico poderá decidir monitorizar a sua tensão arterial, se
* tem sintomas de **tensão arterial baixa**, tal como tonturas, atordoamento ou desmaios, ou
* toma medicamentos para baixar a tensão arterial ou para aumentar a micção, ou
* tem **problemas de coração ou da circulação**
* tem mais de 65 anos de idade, uma vez que a tensão arterial baixa é mais provável neste grupo etário.

**Informe o seu médico se**

* está a **fazer diálise** ou os seus **rins não funcionam bem**, pois a utilização deste medicamento não é recomendada.

- o seu **fígado não funciona bem.**

**Enquanto estiver a utilizar Adempas, fale com o seu médico se**

1. sentir **falta de ar** durante o tratamento com este medicamento. Isto pode ser causado por uma acumulação de líquido nos pulmões. Se isto é causado por doença pulmonar venoclusiva o seu médico poderá parar o tratamento com Adempas.

* começar ou parar de **fumar** durante o tratamento com este medicamento, uma vez que isso pode influenciar o nível de riociguat no seu sangue.

**Crianças e adolescentes**

Foi-lhe prescrito Adempas granulado para suspensão oral. Para doentes com HAP com 6 ou mais anos de idade que pesam mais de 50 kg, Adempas também está disponível em comprimidos. Os doentes podem mudar entre granulado para suspensão oral e comprimidos durante o tratamento, devido a alterações do peso corporal. A eficácia e segurança não foram demonstradas nas seguintes populações pediátricas:

* Crianças com menos de 6 anos de idade, devido a questões de segurança.

**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:

- **Não tome medicamentos utilizados para**

* tensão arterial elevada ou doença do coração, como **nitratos e nitrito de amilo** ou outros **estimuladores da guanilato ciclase solúvel**, como o **vericiguat**. Não tome estes medicamentos juntamente com Adempas.
* tensão arterial elevada nas artérias dos pulmões, porque não pode tomar certos medicamentos, como **sildenafil** e **tadalafil** juntamente com Adempas. Outros medicamentos para a tensão arterial elevada nas artérias pulmonares, como o **bosentano** e o **iloprost** podem ser tomados com Adempas, mas deve informar o seu médico.
* disfunção erétil, como **sildenafil, tadalafil, vardenafil**. Não tome estes medicamentos juntamente com Adempas.
* **Os seguintes medicamentos podem elevar o nível de Adempas no sangue aumentando o risco de efeitos indesejáveis. Medicamentos para tratar**
* infeções por fungos, como **cetoconazol, posaconazol, itraconazol**
* infeção por **VIH**, como **abacavir, atazanavir, cobicistate, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabina, rilpivirina**, **ritonavir**
* epilepsia, como **fenitoína, carbamazepina, fenobarbital**.
* depressão, como **hipericão**.
* prevenção da rejeição de órgãos transplantados, como **ciclosporina**.
* cancro, como **erlotinib, gefitinib**.
* náuseas, vómitos, como o **granissetrom**.
* doença do estômago ou azia, chamados **antiácidos**, como **hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio**. Tome os antiácidos, pelo menos, 2 horas antes ou 1 hora após utilizar Adempas.

**Adempas com alimentos**

Adempas pode geralmente ser tomado com ou sem alimentos.

Contudo, se a sua tensão arterial tende a ser baixa, tome Adempas ou sempre com alimentos ou sempre sem alimentos.

**Gravidez e amamentação**

**- Contraceção:** As mulheres e as adolescentes com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento com Adempas. Fale com o seu médico sobre métodos contracetivos adequados que possa utilizar para evitar engravidar. Além disso, deve fazer um teste de gravidez todos os meses.

*-* **Gravidez:** Não tome Adempas durante a gravidez.

*-* **Amamentação:** A amamentação não é recomendada enquanto estiver a tomar este medicamento porque pode causar lesões no bebé. Informe o seu médico se está atualmente a amamentar ou planeia amamentar antes de utilizar este medicamento. O seu médico decidirá consigo se para de amamentar ou se para de utilizar Adempas.

**Condução de veículos e utilização de máquinas**

Adempas tem um efeito moderado sobre a capacidade de andar de bicicleta, conduzir e utilizar máquinas. Pode causar efeitos indesejáveis como por exemplo tonturas. Deve estar ciente dos efeitos indesejáveis deste medicamento antes de andar de bicicleta, conduzir ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas (ver secção 4).

**Adempas contém benzoato de sódio**

Este medicamento contém 1,8 mg de benzoato de sódio (E 211) em cada ml de suspensão oral.

**Adempas contém sódio**

Este medicamento contém 0,5 mg de sódio em cada ml de suspensão oral. Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml de suspensão oral, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

**3. Como utilizar Adempas**

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

Adempas está disponível em comprimidos ou granulado para suspensão oral.

Os comprimidos estão disponíveis para utilização por adultos e crianças com peso a partir dos 50 kg. O granulado para suspensão oral está disponível para crianças com peso inferior a 50 kg.

**Como iniciar o tratamento**

O seu médico irá dizer-lhe qual a dose de Adempas que deve tomar.

- O tratamento geralmente começa com uma dose baixa.

- O seu médico irá aumentar lentamente a sua dose, dependendo da forma como responde ao tratamento.

- Durante as primeiras semanas de tratamento, o seu médico terá de medir a sua tensão arterial, pelo menos, a cada duas semanas. Isto é necessário para decidir qual a dose correta do seu medicamento.

O seu médico irá calcular e dizer-lhe que quantidade de suspensão oral em mililitros (ml) deve tomar. **Não ajuste a dose por iniciativa própria**. A quantidade em ml tem de ser medida com uma das seringas azuis incluídas na embalagem de Adempas. O seu médico ou farmacêutico irá indicar-lhe qual a seringa azul a utilizar (5 ml ou 10 ml).

**Antes de utilizar**

* Certifique-se de que a dose correta está escrita na embalagem. Se não estiver, pergunte ao seu farmacêutico ou médico para a fornecer. Guarde a embalagem até ter gasto todo o granulado para suspensão oral.
* Siga as “Instruções de Utilização” incluídas na embalagem sobre como preparar e utilizar a suspensão oral de Adempas cuidadosamente para evitar quaisquer problemas de manuseamento, por ex., grumos ou sedimentos na suspensão.
* Todos os materiais para preparar e tomar a suspensão oral são fornecidos com o medicamento. Utilize apenas água sem gás para evitar bolhas.

**Utilize apenas as seringas fornecidas** para administrar Adempas, de modo a garantir que toma a dose correta. Não utilize qualquer outro método para tomar a suspensão, tais como uma seringa alternativa, uma colher, etc.

**Como tomar o medicamento**

Adempas destina-se a via oral. Cada dose de Adempas tem de ser engolida. O doente tem de engolir a dose inteira do medicamento. Utilize Adempas 3 vezes por dia, aproximadamente a cada 6 a 8 horas.

**Que quantidade tem de utilizar**

Durante a fase inicial, o seu médico decide que dose de suspensão oral deve tomar a cada 2 semanas. O médico irá ajustar a dose com base no peso corporal e na tensão arterial. A dose máxima depende do peso corporal. O seu médico irá decidir se e quando deve mudar entre comprimidos e suspensão oral durante o tratamento, devido a alterações do peso corporal.

**Se é fumador**

**Se é fumador, recomenda-se que pare antes de iniciar o tratamento**, uma vez que fumar reduz a eficácia deste medicamento. Informe o seu médico se fumar ou parar de fumar durante o tratamento.. O seu médico poderá ter de ajustar a sua dose.

**Se utilizar mais Adempas do que deveria**

Contacte o seu médico se tiver utilizado mais Adempas do que deveria e se notar quaisquer efeitos indesejáveis (ver secção 4). Se a tensão arterial baixar (o que pode causar tonturas), poderá ser necessária atenção médica imediata.

**Caso se tenha esquecido de utilizar 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 utilizar Adempas**

Não pare de utilizar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico. Se parar de tomar este medicamento, a sua doença pode agravar.Se não tomou este medicamento durante 3 dias ou mais, informe o seu médico antes de começar a tomá-lo novamente.

**Se estiver a mudar entre Adempas e sildenafil ou tadalafil**

Para evitar interações, Adempas e inibidores da PDE5 (sildenafil, tadalafil) não podem ser tomados ao mesmo tempo:

*-* Se mudar para Adempas

* não inicie Adempas durante, pelo menos, 24 horas após a última dose de sildenafil e. durante, pelo menos, 48 horas após a última dose de tadalafil.

*-* Se mudar de Adempas

* + pare de utilizar Adempas, pelo menos, 24 horas antes de começar a utilizar sildenafil ou tadalafil.

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

**4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Alguns deles podem ser graves. Se isto ocorrer, **contacte imediatamente o seu médico** porque pode necessitar de tratamento médico urgente.

**Efeitos indesejáveis em crianças**

Em geral, os efeitos indesejáveis observados em **crianças com menos de 18 anos de idade** tratadas com Adempas foram semelhantes aos observados nos adultos. Os efeitos indesejáveis mais **frequentes em crianças** foram:

* **tensão arterial baixa** (hipotensão) (**Muito frequente**: pode afetar mais de 1 em 10 pessoas),
* **dor de cabeça** (**Frequente**: pode afetar até 1 em 10 pessoas).

**Lista geral de efeitos indesejáveis possíveis (em doentes adultos)**

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

* tonturas
* dores de cabeça
* indigestão (dispepsia)
* diarreia
* sensação de mal-estar (náuseas)
* vómitos
* inchaço dos membros (edema periférico)

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

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

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Ao comunicar efeitos indesejáveis, 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.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30 °C.

Não congelar.

Após a reconstituição, o prazo de validade da suspensão é de 14 dias à temperatura ambiente.

Conservar a suspensão preparada na vertical.

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**

- Asubstância ativa é o riociguat.

Após a preparação, a suspensão oral contém 10,5 g de granulado mais 200 ml de água, o que resulta em 208 ml de suspensão com 0,15 mg de riociguat por ml.

- Os outros componentes são ácido cítrico anidro (E 330); aroma de morango; hipromelose; manitol (E 421); celulose microcristalina e carmelose sódica; benzoato de sódio (E 211) (ver o final da secção 2 para mais informação sobre o benzoato de sódio e o sódio); sucralose (E 955); goma xantana (E 415).

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

Adempas é um granulado branco a esbranquiçado.

Conteúdo da embalagem:

- 1 frasco (vidro castanho) contendo 10,5 g de Adempas granulado, fechado com uma tampa de rosca resistente à abertura por crianças.

- 1 seringa para água de 100 ml (apenas para utilização única), utilizada para medir e adicionar 200 ml de água ao frasco.

- 1 adaptador para frasco e seringas azuis.

- 2 seringas azuis de 5 ml com êmbolo azul para extrair e administrar oralmente Adempas (1 é uma seringa sobresselente). A escala da seringa azul de 5 ml começa em 1 ml. As marcas de graduação têm incrementos de 0,2 ml.

- 2 seringas azuis de 10 ml com êmbolo azul para extrair e administrar oralmente Adempas (1 é uma seringa sobresselente). A escala da seringa de 10 ml começa em 2 ml. As marcas de graduação têm incrementos de 0,5 ml.

**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  Tél/Tel: +32(0)27766211  dpoc\_belux@msd.com | **Lietuva**  UAB Merck Sharp & Dohme  Tel: + 370 5 2780247  dpoc\_lithuania@msd.com |
| **България**  Мерк Шарп и Доум България ЕООД  Teл.: + 359 2 819 37 37  info-msdbg@merck.com | **Luxembourg / Luxemburg**  MSD Belgium  Tel/Tél: +32(0)27766211  dpoc\_belux@msd.com |
| **Česká republika**  Merck Sharp & Dohme s.r.o.  Tel: +420 233 010 111  dpoc\_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@msd.com | **Malta**  Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  malta**\_**info@merck.com |
| **Deutschland**  MSD Sharp & Dohme GmbH  Tel: +49 (0) 89 20 300 4500  medinfo@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  dpoc.estonia@msd.com | **Norge**  MSD (Norge) AS  Tlf: + 47 32 20 73 00  medinfo.norway@msd.com |
| **Ελλάδα**  MSD Α.Φ.Ε.Ε  Τηλ: + 30 210 98 97 300  dpoc\_greece@merck.com | **Österreich**  Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0) 1 26 044  dpoc\_austria@merck.com |
| **España**  Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  Tel: +34 91 321 06 00  msd\_info@msd.com | **Polska**  MSD Polska Sp.z o.o.  Tel: +48 22 549 51 00  msdpolska@merck.com |
| **France**  MSD France  Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40 | **Portugal**  Merck Sharp & Dohme, Lda  Tel: + 351 214465700  inform\_pt@merck.com |
| **Hrvatska**  Merck Sharp & Dohme d.o.o.  Tel: + 385 1 6611 333  croatia\_info@merck.com | **România**  Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  Tel: + 40 21 529 29 00  msdromania@merck.com |
| **Ireland**  Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  Tel: +353 (0)1 2998700  medinfo\_ireland@msd.com | **Slovenija**  Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  Tel: + 386 1 5204201  msd.slovenia@merck.com |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: + 354 535 7000 | **Slovenská republika**  Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  Tel: + 421 2 58282010  dpoc\_czechslovak@merck.com |
| **Italia**  MSD Italia S.r.l.  Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  dpoc.italy@msd.com | **Suomi/Finland**  MSD Finland Oy  Puh/Tel: + 358 (0)9 804650  info@msd.fi |
| **Κύπρος**  Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  cyprus**\_**info**@**merck**.**com | **Sverige**  Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  Tel: + 46 77 5700488  medicinskinfo@msd.com |
| **Latvija**  SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  Tel: + 371 67025300  dpoc.latvia@msd.com |  |

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

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

**Instruções de Utilização (IdU)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Adempas 0,15 mg/ml** | **Frasco de 250 ml contendo 10,5 g de Adempas granulado para preparação de suspensão oral**  **Substância ativa: riociguat**  **Preparação e administração da suspensão oral (mistura de granulado e água)** |
|  | **Antes de começar** | * A suspensão de Adempas destina-se apenas para via oral. * O médico da sua criança vai dizer-lhe qual o volume da dose correto e a frequência de administração.   + - Utilize **sempre** o volume prescrito pelo médico da sua criança e tenha a dose correta e a frequência da administração escritas no campo apropriados no exterior da embalagem. Guarde a embalagem durante toda a utilização. Se não estiver escrita no campo, pergunte ao médico da sua criança ou farmacêutico para lhe dar a informação relevante. * **Não altere a dose por iniciativa própria**. * Leia atentamente todas as secções das Instruções de Utilização antes de utilizar Adempas pela primeira vez e antes da administração de cada dose. * Certifique-se de que compreende as instruções antes de começar. Senão, contacte o seu médico ou farmacêutico. * Guarde as instruções de utilização de modo a poder consultá-las mais tarde durante a utilização de Adempas. * Pode encontrar mais informação sobre Adempas no folheto informativo. |
|  | **Informação de Advertência** | **Não** desembale os componentes individuais antes de as instruções lhe indicarem que o pode fazer.  **Não** utilize Adempas se qualquer um dos componentes tiver sido aberto ou estiver danificado.  **Não** utilize Adempas após o prazo de validade indicado na embalagem.  A embalagem contém peças pequenas. Estas podem bloquear as vias respiratórias e causar risco de asfixia. **Manter fora do alcance de bebés e crianças pequenas.**  **Não** utilize as seringas azuis em vários doentes, pois isso pode causar infeções.  Siga estas “Instruções de Utilização” sobre como preparar e utilizar a suspensão oral de Adempas e, em caso de **dúvidas**, contacte o seu médico, farmacêutico, ou o representante local indicado no final do folheto informativo de Adempas. |
|  | **Conteúdo da embalagem** | Cada embalagem contém os seguintes componentes: |
|  |  | **1 frasco com tampa de rosca resistente à abertura por crianças** contendo Adempas granulado |
|  |  | **1 seringa para água de 100 ml embalada** (apenas para uso único) |
|  |  | **1 adaptador de frasco embalado** |
|  |  | **2 seringas azuis de 5 ml embaladas** (1 é uma seringa sobresselente) |
|  |  | **2 seringas azuis de 10 ml embaladas** (1 é uma seringa sobresselente) |
|  | **Utilizar Adempas** | * A suspensão de Adempas destina-se apenas para via oral.   + - O médico da sua criança vai dizer-lhe qual o volume da dose correto e a frequência da administração.     - Utilize **sempre** o volume prescrito pelo médico da sua criança e tenha a dose correta e a frequência da administração escritas no campo apropriados no exterior da embalagem. Guarde a embalagem durante toda a utilização. Se não estiver escrita no campo, pergunte ao médico da sua criança ou farmacêutico para lhe dar a informação relevante. * **Não altere a dose por iniciativa própria.** * Siga as instruções de utilização detalhadas fornecidas nos capítulos a seguir. * Guarde as Instruções de Utilização para que as possa consultar mais tarde, durante a utilização de Adempas. * Tenha cuidado para cumprir as instruções sobre a administração. |
|  | **Preparação da suspensão oral** | |
|  | **Preparação – Primeiros passos** | A preparação da suspensão é efetuada uma vez com cada embalagem nova.  Antes de preparar a suspensão oral: |
|  |  | * 1. Antes de começar, irá precisar do seguinte equipamento: * Arranjar 2 recipientes (tais como, um copo ou taça) * Um recipiente cheio de água potável, * O outro recipiente vazio.   1. Obtenha os seguintes itens adicionais: * Recipiente com pelo menos 300 ml de água potável sem gás à temperatura ambiente. * Lenços de papel para enxugar qualquer excesso de água. |
|  |  | * 1. Lave as suas mãos muito bem com sabão e seque-as em seguida. |
|  |  | * 1. Verifique o prazo de validade na embalagem.   **Não** utilize o medicamento, se o prazo de validade tiver expirado. |
|  |  |  |
|  | **Adição de 200 ml de água ao frasco de 250 ml com granulado** | |
|  |  | Sempre que abrir uma embalagem nova, utilize apenas os materiais fornecidos nessa embalagem nova.   * Bata suavemente o frasco contra a sua mão até que os grânulos fluem livremente. * **Tenha cuidado**, pois o frasco é de vidro. |
|  |  |  |
|  |  | 1. Desenrosque a tampa de rosca resistente à abertura por crianças (empurre para baixo e rode no sentido contrário aos ponteiros do relógio). |
|  |  |  |
|  |  | 1. Desembale a seringa para água. 2. Mergulhe o bico da seringa para água no recipiente com água. 3. Extraia um volume superior a 100 ml. 4. Para isso, puxe a haste do êmbolo para si e certifique-se de que o bico da seringa para água permanece sempre abaixo da superfície da água. Isto evita a entrada de bolhas de ar na seringa. 5. Retire a seringa da água. |
|  |  | 1. Vire a seringa de forma que o bico fique a apontar para cima.   🡪 Se houver bolhas de ar, estas vão migrar para o topo enquanto mantém a seringa a apontar para cima.  Bata com os dedos na seringa para deslocar quaisquer outras bolhas de ar para o topo. |
|  |  | 1. Empurre a haste do êmbolo até que o anel superior do êmbolo atinja a marca dos 100 ml.   🡪 Quando pressiona o êmbolo, pode sair água pelo bico da seringa para água. Este desperdício de água pode ser enxugado com um lenço de papel.   |  | | --- | | **Informação de advertência:** | | O anel superior do êmbolo preto **tem de estar alinhado precisamente com a marca dos 100 ml** para conseguir obter a concentração correta da suspensão. | |
|  |  | 1. Continue a segurar na seringa para água com o bico virado para cima e examine cuidadosamente a água dentro da seringa:  * quanto ao volume correto; * quanto a bolhas de ar.   Pequenas bolhas de ar não são críticas, mas as bolhas de ar grandes têm de ser retiradas. |
|  | A diagram of a measuring device  Description automatically generated | 1. Se a seringa para água não encher corretamente ou tiver demasiado ar:    1. Esvazie a seringa para água.    2. Repita os passos “c” a “i”. |
|  |  | 1. Coloque a seringa para água cheia no bordo superior da boca do frasco. |
|  |  | 1. Segure no frasco com firmeza.   Empurre a haste do êmbolo lentamente.  **O volume de água total tem de ser transferido para o frasco.** |
|  |  | 1. **Repita os passos da reconstituição (“c” a “l”) mais uma vez.** |
|  | A drawing of a bottle  Description automatically generated | **Informação**  **de advertência:**  **O frasco com granulado tem de ser cheio com um total de 200 ml de água (2 x 100 ml).** |
|  | **Encaixe do adaptador e mistura da suspensão oral** | |
|  |  | 1. Desembale o adaptador para frasco. |
|  |  | 1. Empurre o adaptador **completamente** para dentro do gargalo do frasco. |
|  |  | 1. Feche o frasco hermeticamente com a tampa de rosca. |
|  | **A black and white image of a hand holding a watch  Description automatically generated** | 1. Agite o frasco **suavemente** durante, **pelo menos, 60 segundos**.   🡪 Isto destina-se a obter uma suspensão bem misturada. |
|  |  | 1. Verifique se a suspensão está completamente misturada:  * sem grumos, * sem sedimento. |
|  | **Informação de advertência:** | Para uma dose correta, a suspensão **não** pode conter **quaisquer** grumos ou sedimentos. Não utilize o medicamento enquanto houver grumos ou sedimentos na suspensão. |
|  |  | 1. Se existirem **grumos ou sedimento,**   🡪 rode o frasco ao contrário  🡪 agite em diferentes direções  🡪 se necessário, aguarde algum tempo e agite novamente até não haver mais grumos ou sedimentos.  **Não adicione mais água ao frasco.** |
|  | A hand holding a pen and a bottle  Description automatically generated | A suspensão tem prazo de validade de 14 dias à temperatura ambiente.   1. Escreva a data de validade da suspensão que acabou de preparar no rótulo do frasco.   **Prazo de validade (data da reconstituição + 14 dias)**  A imagem fornecida serve apenas de exemplo. |
|  | **Definição da dose receitada com cada seringa azul nova** | |
|  | **Informação de advertência:** | **Assim que a dose tiver sido definida na seringa azul, não pode ser alterada.**   * **Não retire o rótulo destacável até tal ser pedido nas Instruções de Utilização.** * A seringa azul tem um botão **vermelho** para ajustar o volume. Este botão está inicialmente tapado com um rótulo destacável. * Ao premir o botão **vermelho**, o volume da seringa fica definido, e isto só pode ser feito uma vez. * **Não** prima o botão **vermelho** até tal ser indicado nas Instruções de Utilização. |
|  | **Seleção de uma seringa azul adequada** | Na embalagem, estão incluídas seringas azuis com diferentes volumes:   * **Seringas azuis de 5 ml** para doses entre **1 ml e 5 ml**. * **Seringas azuis de 10 ml** para doses superiores a **5 ml**.   Se a dose prescritaé11 ml:  Utilize 2 x 5,5 ml com a seringa azul de 10 ml. |
|  | A syringe with label  Description automatically generated  Rótulo | 1. Selecione uma seringa azul adequada, com base na dose prescrita pelo médico da criança. 2. Desembale a seringa azul. |
|  | **Definição da dose necessária numa seringa azul nova** | A seringa azul tem uma escala (em ml).   * A escala da seringa azul de 5 ml começa em 1 ml.  As marcas da graduação estão em incrementos de 0,2 ml. * A escala da seringa azul de 10 ml começa em 2 ml.  As marcas da graduação estão em incrementos de 0,5 ml. |
|  |  |  |
|  |  | 1. Confirme a dose indicada no campo respetivo no exterior da embalagem. |
|  |  | 1. **Se a informação não estiver disponível:**   Pergunte ao médico para a fornecer. |
|  |  | 1. Segure na seringa azul com o bico a apontar para cima. |
|  |  | 1. Puxe a haste do êmbolo **lentamente** até o anel superior atingir a marca do volume a ser administrado.   Ao mover a haste do êmbolo, pode ouvir um “clique” para cada graduação ajustável. |
|  | **Informação de advertência:** | O anel superior do êmbolo **tem de estar alinhado exatamente** com a marca correta do volume a ser administrado. |
|  |  | **Tenha cuidado, não** puxe o êmbolo para além do volume a ser administrado.  **Tenha cuidado, não** faça pressão no rótulo enquanto puxa o êmbolo. |
|  |  | 1. Retire o rótulo destacável **totalmente** da seringa azul.   Agora já consegue ver o botão **vermelho** para definir o volume.   1. Volte a verificar a posição do êmbolo. Certifique-se de que o anel superior do êmbolo está alinhado exatamente com a marca correta do volume a ser administrado. 2. **Se a posição do êmbolo azul não coincidir com o volume necessário:**   Ajuste-a para o valor correto. |
|  |  | 1. Se a posição do êmbolo azul coincidir com o volume necessário, empurre o botão **vermelho** uma vez para fixar o ajuste.   🡪 Pressionar o botão **vermelho** produz um clique audível.  🡪 A dose está agora definida. |
|  | **Informação de advertência:** | * Se notar que foi selecionada a dose errada (o botão vermelho foi premido), utilize a seringa azul sobresselente adequada. * Repita os passos “a” a “h” com uma seringa azul nova. |
|  |  | 1. Empurre para cima o êmbolo da seringa azul até ao fim.   A seringa azul está pronta a ser utilizada. |
|  | **Administração da suspensão oral** | |
|  | **Agitar a suspensão oral** | Siga os passos descritos a seguir para cada administração necessária. |
|  | **Informação de advertência:** | Deixe que a suspensão atinja a temperatura ambiente se tiver sido conservada no frigorífico. |
|  | A black and white image of a hand holding a watch  Description automatically generated. | 1. Agite **suavemente** o frasco durante, **pelo menos, 10 segundos** antes de cada dose. Isto destina-se a obter uma suspensão bem misturada. |
|  |  | 1. Verifique se a suspensão está completamente misturada, ou seja:  * Sem grumos, * Sem sedimento.  1. **Se existirem grumos ou sedimento:** repita os passos anteriores “a”+“b”. |
|  | **Nota** | * Agitar pode levar à formação de espuma. * Deixe o frasco em repouso até a espuma se dissolver. * A abertura mais larga visível no adaptador é utilizada para ligar à seringa azul. * A superfície do adaptador de frasco deve estar isenta de líquido. |
|  |  | 1. Desenrosque a tampa do frasco, mas mantenha o adaptador na boca do frasco. 2. **Se existir líquido no adaptador:** retire o líquido com um lenço de papel limpo. |
|  |  |  |
|  | **Extração da dose necessária** |  |
|  |  | 1. Mantenha o frasco na vertical. Introduza o bico da seringa azul **completamente** na abertura grande do adaptador. |
|  |  | 1. Vire o frasco ao contrário, para baixo. 2. Puxe a haste do êmbolo azul lentamente até parar (ou seja, até a dose definida ser atingida). |
|  | A syringe with a needle  Description automatically generated | 1. Verifique cuidadosamente se existe ar na seringa azul.   Bolhas de ar mais pequenas não são críticas.   1. **Se houver bolhas de ar grandes:**  * Devolva a suspensão ao frasco, empurrando a haste do êmbolo da seringa azul o mais que conseguir. * Repita os passos “b” a “e” acima.  1. Volte a colocar o frasco na vertical. 2. Retire a seringa azul **cuidadosamente** do adaptador. 3. Segure na seringa azul na vertical e verifique se: 🡪 o bico está cheio; 🡪 o volume correto foi extraído; 🡪 já não existem bolhas de ar. |
|  |  | 1. **Se houver bolhas de ar grandes ou ar no bico:**  * Introduza o bico da seringa azul novamente até ao fim na abertura grande do adaptador. * Devolva a suspensão ao frasco, empurrando a haste do êmbolo da seringa azul o mais que conseguir. * Repita os passos “b” a “h” até já não haver bolhas de ar grandes visíveis.  1. Feche o frasco com a tampa de rosca. Administre a suspensão imediatamente após encher a seringa azul. |
|  | **Administração da dose receitada** |  |
|  | A drawing of a person with a syringe in his mouth  Description automatically generated | 1. Coloque a seringa azul dentro da boca do doente. 2. Oriente a seringa para a bochecha para a suspensão ser engolida naturalmente. 3. Empurre a haste do êmbolo **lentamente** até o êmbolo parar (a seringa azul está completamente vazia). 4. Certifique-se de que o doente engoliu toda a dose. |
|  | A person drinking from a cup  Description automatically generated | e. Encoraje o doente a beber líquidos a seguir. |
|  | **Informação de advertência:** | * **O doente tem de engolir a dose completa do medicamento.** |
|  | **Limpeza e conservação** | |
|  | **A seringa azul tem de ser limpa após cada aplicação** | Siga os passos a seguir para limpar o dispositivo. Ao todo, são necessários **três** ciclos de limpeza para garantir uma limpeza adequada. |
|  | **Limpeza** |  |
|  | **Informação de advertência:** | * Não limpe a seringa azul na máquina de lavar louça. * Nunca ferva a seringa azul. |
|  |  | 1. Mergulhe o bico da seringa azul no recipiente com água. 2. Retire água até o êmbolo parar. |
|  |  | c. Esvazie a seringa azul para dentro do recipiente vazio preparado. |
|  |  | d. Repita os passos “a” a “c” **mais duas vezes**.  e. Após limpar, empurre novamente a haste do êmbolo até este parar.  f. Seque a superfície externa da seringa com um lenço de papel limpo. |
|  | **Conservação** | Conserve a seringa azul num local limpo e seco até à próxima utilização.  Manter afastado da luz solar. |
|  | **Eliminação** | Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos, seringas e adaptador devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. |