



Adempas[®]

(riociguate)

Bayer S.A.

Comprimidos Revestidos

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



Adempas®
riociguate

APRESENTAÇÕES

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

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE



1. INDICAÇÃO

Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC, Grupo 4 da OMS):

Adempas[®] é indicado para tratamento de pacientes adultos com:

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

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

CHEST

Desenho do estudo

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

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

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

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

Desfechos de eficácia



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

Desfecho primário

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

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

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

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

População total de pacientes	Adempas[®] (riociguate) (TDI) (n=173)	placebo (n=88)
Período basal (m) [DP]	342 [82]	356 [75]
Alteração a partir do período basal (m) [DP]	39 [79]	-6 [84]
Diferença placebo-corrigida (m) IC 95%; [valor de p]	46 25 m a 67 m; [<0,0001]	
População de paciente inoperável	Adempas[®] (riociguate) (TDI) (n=121)	placebo (n=68)
Período basal (m) [DP]	335 [83]	351 [75]
Alteração a partir do período basal (m) [DP]	44 [84]	-8 [88]



Diferença placebo-coriigida (m) IC 95%	54 29 m a 79 m	
População de paciente com HPTEC pós-endarterectomia pulmonar	Adempas® (riociguate) (TDI) (n=52)	placebo (n=20)
Período basal (m) [DP]	360 [78]	374 [72]
Alteração a partir do período basal (m) [DP]	27 [68]	2 [73]
Diferença placebo-coriigida (m) IC 95%	27 -10 m a 63 m	

Desfechos secundários

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

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

- Resistência vascular pulmonar (RVP): redução significativa na RVP ($p < 0,0001$, alteração média placebo-coriigida a partir do período basal de $-246 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$; IC 95% -303 a -190 ; $p < 0,0001$; veja Tabela 2).
- NT-proBNP: redução significativa da NT-proBNP (alteração média placebo-coriigida a partir do período basal -444 ng/L , IC -843 a -45 ; veja Tabela 2).
- Classe funcional OMS: melhora significativa de pelo menos uma classe funcional no grupo riociguate na semana 16 (última visita) de 33% vs. 15% no grupo placebo e um declínio de pelo menos uma classe funcional foi observado em 5% dos pacientes no grupo riociguate vs. 7% no grupo placebo ($p = 0,0026$; veja Tabela 3). A classe funcional foi inalterada em 62% dos pacientes no grupo riociguate vs. 78% no grupo placebo.

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

- Tempo de piora clínica: pacientes tratados com Adempas® (riociguate) experimentaram um atraso no tempo de piora clínica em comparação com os pacientes tratados com placebo ($p = 0,1724$; teste log-rank estratificado). Foi observada uma tendência para



menor incidência dos eventos de piora clínica na semana 16 (última visita) em pacientes tratados com Adempas[®] (riociguate) (2,3%) em comparação ao placebo (5,7%) (p = 0,2180, estimativa Mantel-Haenszel, veja Tabela 4, Figura 1).

- Escala Borg CR 10: melhora na escala Borg CR 10 (-0,8 para Adempas[®] (riociguate) vs. +0,2 para placebo, p = 0,0035).
- Escala Europeia de Qualidade de Vida de 5 Dimensões (EQ-5D): melhora na EQ-5D (alteração a partir do período basal 0,13; IC 95% 0,06 a 0,21; p<0,0001).
- Vivendo com Hipertensão Pulmonar: melhora do teste “Vivendo com Hipertensão Pulmonar” (alteração a partir do período basal -5,8; p = 0,1220; IC 95% -10,45 a -1,06).

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

População do estudo	Período basal [DP]	Alteração a partir do período basal [DP]	Diferença placebo corrigida	IC 95%	Valor de p
RVP (dyn*s*cm ⁻⁵) Adempas [®] (riociguate) (TDI) (n=151)	791 [432]	-226 [248]	-246	-303 a -190	<0,0001
RVP (dyn*s*cm ⁻⁵) placebo (n=82)	779 [401]	23 [274]	-	-	-
NT-proBNP (ng/L) riociguate (TDI) (n=150)	1508 [2338]	-291 [1717]	-444	-843 a -45	<0,0001
NT-proBNP (ng/L) placebo (n=73)	1706 [2567]	76 [1447]	-	-	-

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

Alteração na classe funcional	Adempas [®] (riociguate) (n=173)	placebo (n=87)
Melhorou	57 (33%)	13 (15%)
Estável	107 (62%)	68 (78%)
Piorou	9 (5%)	6 (7%)



Valor de p = 0,0026

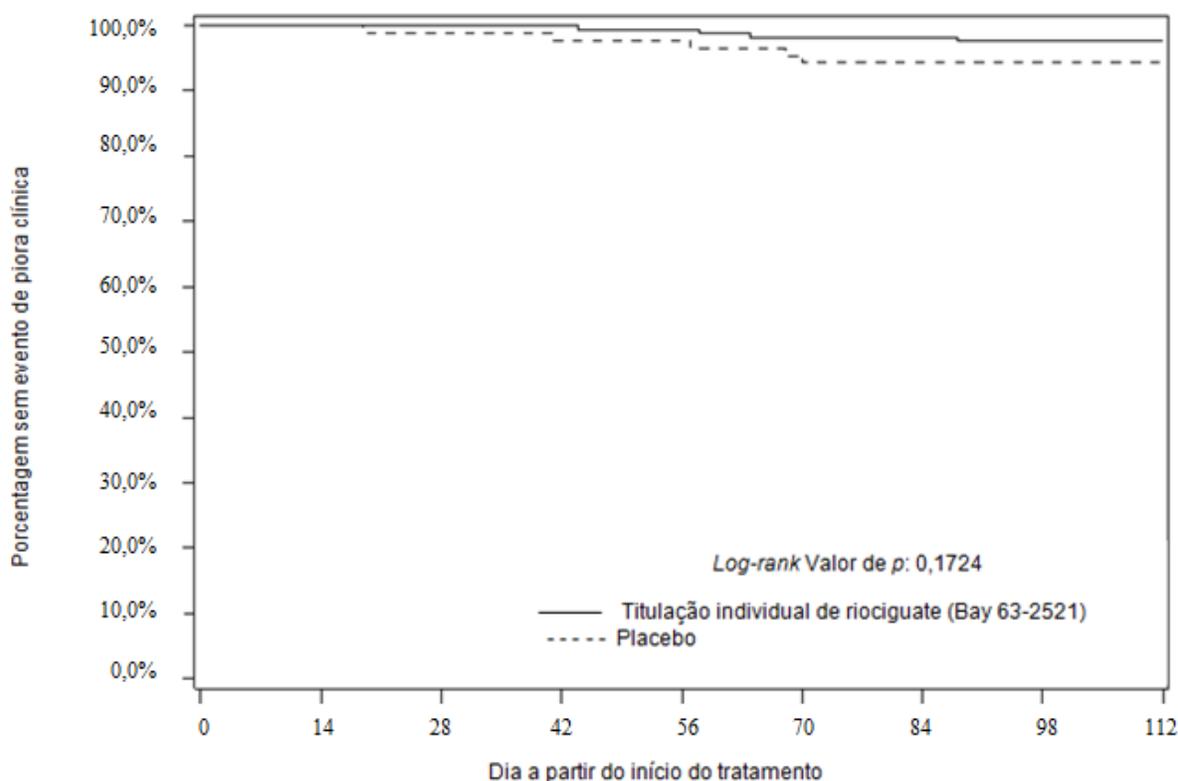
Tabela 4: Efeitos do Adempas® (riociguate) no estudo CHEST-1 nos eventos de piora clínica (conjunto da análise ITT)

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

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

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

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



Parâmetros hemodinâmicos

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

Mostrou-se uma redução estatisticamente significativa da RVP (veja informações descritas anteriormente), pressão arterial pulmonar média (PAP_{média}) (-5,0 mmHg, $p < 0,0001$) e um aumento no índice cardíaco (0,47 L/min/m²; $p < 0,0001$) no grupo riociguat comparado com o placebo.

A melhora nas variáveis hemodinâmicas descritas acima também foi observada em outros parâmetros hemodinâmicos relevantes.

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

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



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



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

*RVP foi um desfecho secundário no estudo

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

Tratamento de HPTEC em longo prazo

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

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

As melhoras no TC6 persistiram até o final do estudo.

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

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

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



comercializado em seus países.

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

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Propriedades farmacodinâmicas

- Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

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

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

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

➤ Propriedades farmacocinéticas

- Absorção

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



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

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

- Distribuição

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

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

- Metabolismo/ Biotransformação

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

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

- Eliminação/ Excreção

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

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

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

- Linearidade/ Não-linearidade

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



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

- Informações adicionais para populações especiais

Pacientes geriátricos

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

Pacientes com disfunção hepática

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

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

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

Pacientes com disfunção renal

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

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

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



Categorias de sexo/ gênero, diferenças interétnicas, peso

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

Relação farmacocinética/ farmacodinâmica

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

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

➤ Dados pré-clínicos de segurança

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

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

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

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

Estudos de desenvolvimento de toxicidade em ratos e coelhos mostraram toxicidade reprodutiva do riociguate. Em ratos, foi observada uma taxa aumentada de malformação cardíaca bem como uma reduzida taxa de gestação devido à reabsorção precoce na exposição sistêmica materna de 8,1 vezes a exposição humana ($ASC_{n\grave{a}o\ ligado}$ de 207 mcg.h/L em 2,5 mg, três vezes ao dia). Em coelhos, a partir de uma exposição sistêmica de 3,8 vezes a exposição humana ($ASC_{n\grave{a}o\ ligado}$ de 207 mcg.h/L em 2,5 mg, três vezes ao dia) foram observados aborto e toxicidade fetal.

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

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



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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

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

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

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

“Este medicamento é contraindicado durante a gravidez.”

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Doença veno-oclusiva pulmonar

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

- Sangramento do trato respiratório

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

O risco de sangramento grave e fatal do trato respiratório pode ser ainda maior sob tratamento com Adempas[®] (riociguate), especialmente na presença de fatores de risco, como episódios recentes de hemoptise grave incluindo aquelas tratadas por embolização



arterial brônquica. O médico deve avaliar regularmente o risco-benefício em cada paciente individualmente.

- Ação vasodilatadora

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

- Uso concomitante com outros produtos medicinais

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

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

- Populações de pacientes não estudadas

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

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

- Pacientes pediátricos

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

➤ **Gravidez, lactação e fertilidade**



- Gravidez

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

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

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

- Lactação

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

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

- Fertilidade

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

- Mulheres em idade fértil/ Contraceção

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

➤ Efeitos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

➤ Interações farmacocinéticas

- Efeito de outras substâncias sobre riociguat



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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

- Efeitos de riociguat sobre outras substâncias

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

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

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

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

➤ Interações farmacodinâmicas

- Nitratos

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



- Inibidores de PDE-5

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

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

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

A coadministração de riociguatate com inibidores de PDE-5 (como sildenafil, tadalafila, vardenafila) é contraindicada (veja item “Contraindicações”).

- Estimulantes de Guanilato Ciclase Solúvel

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

- Varfarina/ Femprocumona

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

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

- Ácido acetilsalicílico

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

➤ Alimentos e produtos lácteos



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

➤ **Informações adicionais para populações especiais**

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

➤ **Método de administração**

Uso oral



➤ **Regime de Dose**

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

- Adultos

Tratamento inicial

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

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

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

Dose de manutenção

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

Comprimidos triturados

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

Descontinuação do tratamento

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

➤ **Informações adicionais para populações especiais**



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

- Pacientes pediátricos

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

- Pacientes geriátricos

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

- Pacientes com disfunção hepática

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

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

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

- Pacientes com disfunção renal

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

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

- Fumantes

Os fumantes devem ser aconselhados a parar de fumar. As concentrações plasmáticas de riociguate em fumantes são reduzidas quando comparadas aos não-fumantes. O ajuste de dose do riociguate pode ser necessário nos pacientes que pararam ou começaram a fumar durante o



tratamento (veja itens “Interações medicamentosas” e “Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

➤ Resumo do perfil de segurança

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

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

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

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

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

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

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

➤ Lista tabulada das reações adversas

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

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

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



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

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

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



		Constipação Distensão abdominal	
Condições e distúrbios gerais no local da administração	Edema periférico		

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

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

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

Não há antídoto específico disponível.

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

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

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

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

DIZERES LEGAIS

MS-1.7056.0107

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura

CRF-SP n° 16532

Fabricado por:

Bayer AG



Leverkusen - Alemanha

Importado por:

Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1.100

04779-900 – Socorro – São Paulo - SP

C.N.P.J. n° 18.459.628/0001-15

www.bayerhealthcare.com.br

SAC 0800 7021241

sac@bayer.com

Venda sob prescrição médica



VE0221-CCDS7



Bula Profissional
Histórico de Alteração da Bula

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



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