



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 9398

BUENOS AIRES, 09 NOV. 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-11205-14-7 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT),
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A. solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial ADEMPAS ingrediente farmacéutico activo RIOCIGUAT, a los fines de su importación a la República Argentina.

Que la aludida especialidad medicinal está indicada para el tratamiento de: la Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC) en pacientes adultos en clase funcional (CF) II a III de la Organización Mundial de la Salud -OMS con HPTEC inoperable, HPTEC persistente o recurrente tras el tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad del ejercicio y la clase funcional según OMS y para la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos con HAP en Clase funcional (CF) II a III de la OMS para mejorar la capacidad de ejercicio y para retrasar el empeoramiento clínico; la eficacia se demostró en pacientes tratados con riociguat como monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 9398

la endotelina o prostanoides y los estudios que demostraron la eficacia incluían de forma predominante a pacientes con clases funcionales II-III de la OMS y etiologías de HAP idiopática o hereditaria o HAP relacionada con enfermedad del tejido conectivo; la Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC) se encuadra en el grupo 4 de la Organización Mundial de la Salud -OMS y la Hipertensión Arterial Pulmonar en pacientes adultos en el grupo 1 de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

Que el artículo 1º de la Ley 16.463 establece que "quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades".

Que el artículo 2º de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

DISPOSICIÓN N° 9398



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos / especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos la Ley 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos "según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor." (Artículo 9°).

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales "Bajo Condiciones Especiales".

Que la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que en este sentido, a fojas 915 a 933 del mencionado expediente, obran los



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 9398

informes técnicos basados en las certificaciones y documentación científica acompañada, elaborados por la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (Departamento de Farmacología), la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (Departamento de Evaluación Médica, Departamento de Evaluación farmacéutica y Departamento de Farmacovigilancia) del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) y la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

Que tal como surge de dichos informes, el Departamento de Farmacología concluyó que los estudios fármaco-dinámicos y farmacotxicológicos aportados demostraron perfiles de seguridad y eficacia aceptables, adecuados a las características del producto que se solicita registrar.

Que asimismo los estudios de farmacología clínica presentados resultan adecuados en los aspectos relacionados a la seguridad y eficacia del producto; y la documentación aportada para la evaluación farmacéutica cumplieron satisfactoriamente con las exigencias de la normativa vigente.

Que por lo expuesto, y teniendo en cuenta las características fisiopatológicas de la enfermedad y la existencia de terapéutica exclusivamente sintomática, así como por el particular mecanismo de acción, a fs. 935 la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos sugiere que la especialidad medicinal en estudio sea inscripta Bajo Condiciones Especiales en los términos de la Disposición ANMAT N° 4622/12.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 9398

Que a mayor abundamiento, informan las áreas técnicas intervinientes, que el producto ADEMPAS (RIOCIGUAT) fue inscripto por la EMA (European Medicine Agency) en 2014 y por la FDA (Food and Drug Administration) en 2013.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que además ha de tenerse en consideración la satisfacción del cuidado integral de la salud de las personas con estas dolencias y la mejora de la calidad de vida de ellas y sus familias.

Que teniendo en cuenta todo lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por el Decreto N° 1490/92, las prescripciones de la Ley N° 16.463 y la Disposición ANMAT N° 4622/12, las características especiales del IFA RIOCIGUAT y los alcances de la autorización conferida por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA), corresponde otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales, de acuerdo a lo previsto por la Disposición 4622/12, al producto ADEMPAS.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 9398

del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha de Certificado autorizante.

Que asimismo a los fines de establecer el balance beneficio-riesgo el patrocinante deberá presentar la actualización del Plan de monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad (PMEES) una vez por año, el que deberá ser aprobado por la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser inscriptos Bajo Condiciones Especiales, previo dictamen de las áreas correspondientes, debiendo contener: Información sobre eficacia y efectividad terapéutica, recopilación de las reacciones adversas acaecidas durante el empleo del medicamento ADEMPAS/RIOCIGUAT, la guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud, para los pacientes y para aquellos que los asisten, la información para el paciente y el Consentimiento informado.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 9398

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase "BAJO CONDICIONES ESPECIALES" la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre comercial ADEMPAS, y nombre genérico RIOCIGUAT, la que será importada a la República Argentina por BAYER S.A., con los datos identificatorios característicos que obran en el Anexo I y con fundamento en el informe técnico que obra como Anexo IV, ambos de la presente Disposición, que forman parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º: Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, que obra como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º: En los rótulos y prospectos autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

CERTIFICADO N°" y "AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será de un año (1), contado a partir de la fecha del Certificado autorizante.

ARTICULO 6º: Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar la documentación pertinente a saber : los resultados del seguimiento de los pacientes, de la eficacia, la efectividad y la seguridad de la especialidad medicinal ADEMPAS (RIOCIGUAT) durante el año de vigencia del registro , con una antelación de tres meses previo a su vencimiento.

ARTICULO 7º: En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y seguridad), esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8º de la Ley 16.463.

ARTICULO 8º: Establécese que la firma BAYER S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgos (PGR), presentando los resultados al Departamento de Farmacovigilancia y actualizar anualmente el Plan de monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad (PMEES), según lo señalado en el considerando de la presente.

ARTICULO 9º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 9398

lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 10º: Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 11º: Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, III y IV. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-11205-14-7

DISPOSICIÓN N°: 9398

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N° 9398

Nombre comercial: ADEMPAS.

Nombre/s genérico/s: RIOCIGUAT.

Nombre o razón social: BAYER S.A.

Domicilio Legal: Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires.

Elaborador a granel, acondicionamiento primario y acondicionamiento secundario:

Bayer Pharma AG 51368 - Leverkusen Alemania.

Datos del laboratorio de control de calidad propio: Bayer S.A. Planta Pilar. Edificio 1

Origen del producto: Alemania.

País de procedencia: Alemania.

País de Consumo: Alemania.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos.

Nombre comercial: ADEMPAS.

Clasificación ATC: CO2KX05.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

9398

Indicación/es autorizada/s: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) grupo 4 de la Organización Mundial de la Salud -OMS- con HPTEC inoperable, HPTEC persistente o recurrente tras el tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad del ejercicio y la clase funciona según OMS. Hipertensión arterial pulmonar (HAP) (grupo I-OMS) para el tratamiento de pacientes adultos con HAP en Clase Funcional (CF) II a III de la OMS para mejorar la capacidad de ejercicio y para retrasar el empeoramiento clínico.

Concentración/es: 0.5 mg-1 mg-1,5 mg-2 mg- 2,5 mg /comprimido.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: RIOCIGUAT (micronizado) 0.5 mg.

Excipientes: Núcleo del comprimido, Celulosa microcristalina 35 mg, Crospovidona 6 mg, Hipromelosa (5cP) 3 mg, Lactosa monohidratada 39.80 mg, Estearato de magnesio 0.60 mg, Laurilsulfato de Sodio 0,10 mg, Recubrimiento: cubierta pelicular: Hidroxipropilcelulosa 1.10 mg, Hidromelosa (3cP) 0.36 mg, Propilenglicol 0.21 mg, Dióxido de titanio (E171) 0.83 mg.

IFA: RIOCIGUAT (micronizado) 1 mg.

Excipientes: Núcleo del comprimido: Celulosa microcristalina 35 mg, Crospovidona 6 mg, Hipromelosa (5Cp) 3 mg, Lactosa monohidratada 39.20 mg, Estearato de magnesio 0.60 mg, Laurilsulfato de Sodio 0,20 mg, Recubrimiento: cubierta

9398



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

pelicular: Hidroxipropilcelulosa 1.10 mg, Hidromelosa (3cP) 0.36 mg, Propilenglicol 0.21 mg, Dióxido de titanio (E171) 0.82 mg, Dióxido de hierro Amarillo (E172) 0.01 mg.

IFA: RIOCIGUAT (micronizado) 1,5 mg.

Excipientes: Núcleo del comprimido: Celulosa microcristalina 35 mg, Crospovidona 6 mg, Hipromelosa (5Cp) 3 mg, Lactosa monohidratada 38,70 mg, Estearato de magnesio 0.60 mg, Laurilsulfato de Sodio 0,20 mg, Recubrimiento: cubierta pelicular: Hidroxipropilcelulosa 1.10 mg, Hidromelosa (3cP) 0.36 mg, Propilenglicol 0.21 mg, Dióxido de titanio (E171) 0.75 mg, Dióxido de hierro Amarillo (E172) 0.10 mg.

IFA: RIOCIGUAT (micronizado) 2 mg.

Excipientes: Núcleo del comprimido: Celulosa microcristalina 35 mg, Crospovidona 6 mg, Hipromelosa (5Cp) 3 mg, Lactosa monohidratada 38,20 mg, Estearato de magnesio 0.60 mg, Laurilsulfato de Sodio 0,20 mg, Recubrimiento: cubierta pelicular: Hidroxipropilcelulosa 1.10 mg, Hidromelosa (3cP) 0.36 mg, Propilenglicol 0.21 mg, Dióxido de titanio (E171) 0.61 mg, Dióxido de hierro Rojo (E172) 0.02 mg, Dióxido de hierro Amarillo (E172) 0. 20 mg.

IFA: RIOCIGUAT (micronizado) 2,5 mg.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Excipientes: Núcleo del comprimido: Celulosa microcristalina 35 mg, Crospovidona 6 mg, Hipromelosa (5Cp) 3 mg, Lactosa monohidratada 37.70 mg, Estearato de magnesio 0.60 mg, Laurilsulfato de Sodio 0,20 mg, Recubrimiento: cubierta pelicular: Hidroxipropilcelulosa 1.10 mg, Hidromelosa (3cP) 0.36 mg, Propilenglicol 0.21 mg, Dióxido de titanio (E171) 0.35 mg, Dióxido de hierro Rojo (E172) 0.08 mg, Dióxido de hierro Amarillo (E172): 0.40 mg.

Origen del producto: Sintético - Semisintético.

Vía/s de administración: oral.

Envase/s Primario/s: Blister de PP c/aluminio.

Presentación: envase conteniendo 42, 84 y 90 comprimidos.

Contenido por unidad de venta: envase conteniendo 42, 84 y 90 comprimidos.

Período de vida útil: 36 meses.

Forma de conservación: Lugar seco. No conservar a temperatura superior a 30°C.

Medicamento libre de gluten.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH) en recaída o refractario, y para pacientes con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) en recaída o refractario.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-11205-14-7

DISPOSICIÓN Nº:

9398



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

9398

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

Rótulo: fs. 485 a 489

Prospecto: fs. 455 a 488

Información para pacientes: fs. 490 a 501

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-0011205-14-7

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos,
Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N°
9398, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite REGISTRO BAJO
CONDICIONES ESPECIALES, por BAYER S.A., se autorizó la inscripción en el
Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con
los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ADEMPAS.

Nombre/s genérico/s: RIOCIGUAT.

Nombre o razón social: BAYER S.A.

Domicilio Legal: Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires.

Elaborador a granel, acondicionamiento primario y acondicionamiento secundario:

Bayer Pharma AG 51368 - Leverkusen Alemania.

Datos del laboratorio de control de calidad propio: Bayer S.A. Planta Pilar. Edificio 1

Origen del producto: Alemania.

País de procedencia: Alemania.

País de consumo: Alemania.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos.

Nombre comercial: ADEMPAS.

Clasificación ATC: CO2KX05.

Indicación/es autorizada/s: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) grupo 4 de la Organización Mundial de la Salud -OMS- con HPTEC inoperable, HPTEC persistente o recurrente tras el tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad del ejercicio y la clase funciona según OMS. Hipertensión arterial pulmonar (HAP) (grupo I-OMS) para el tratamiento de pacientes adultos con HAP en Clase Funcional (CF) II a III de la OMS para mejorar la capacidad de ejercicio y para retrasar el empeoramiento clínico.

Concentración/es: 0.5 mg-1 mg-1,5 mg-2 mg- 2,5 mg /comprimido.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: RIOCIGUAT (micronizado) 0.5 mg.

Excipientes: Núcleo del comprimido, Celulosa microcristalina 35 mg, Crospovidona 6 mg, Hipromelosa (5cP) 3 mg, Lactosa monohidratada 39.80 mg, Estearato de magnesio 0.60 mg, Laurilsulfato de Sodio 0,10 mg, Recubrimiento: cubierta pelicular: Hidroxipropilcelulosa 1.10 mg, Hidromelosa (3cP) 0.36 mg, Propilenglicol 0.21 mg, Dióxido de titanio (E171) 0.83 mg.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

IFA: RIOCIGUAT (micronizado) 1 mg.

Excipientes: Núcleo del comprimido: Celulosa microcristalina 35 mg, Crospovidona 6 mg, Hipromelosa (5Cp) 3 mg, Lactosa monohidratada 39.20 mg, Estearato de magnesio 0.60 mg, Laurilsulfato de Sodio 0,20 mg, Recubrimiento: cubierta pelicular: Hidroxipropilcelulosa 1.10 mg, Hidromelosa (3cP) 0.36 mg, Propilenglicol 0.21 mg, Dióxido de titanio (E171) 0.82 mg, Dióxido de hierro Amarillo (E172) 0.01 mg.

IFA: RIOCIGUAT (micronizado) 1,5 mg.

Excipientes: Núcleo del comprimido: Celulosa microcristalina 35 mg, Crospovidona 6 mg, Hipromelosa (5Cp) 3 mg, Lactosa monohidratada 38,70 mg, Estearato de magnesio 0.60 mg, Laurilsulfato de Sodio 0,20 mg, Recubrimiento: cubierta pelicular: Hidroxipropilcelulosa 1.10 mg, Hidromelosa (3cP) 0.36 mg, Propilenglicol 0.21 mg, Dióxido de titanio (E171) 0.75 mg, Dióxido de hierro Amarillo (E172) 0.10 mg.

IFA: RIOCIGUAT (micronizado) 2 mg.

Excipientes: Núcleo del comprimido: Celulosa microcristalina 35 mg, Crospovidona 6 mg, Hipromelosa (5Cp) 3 mg, Lactosa monohidratada 38,20 mg, Estearato de magnesio 0.60 mg, Laurilsulfato de Sodio 0,20 mg, Recubrimiento: cubierta



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

pelicular: Hidroxipropilcelulosa 1.10 mg, Hidromelosa (3cP) 0.36 mg, Propilenglicol 0.21 mg, Dióxido de titanio (E171) 0.61 mg, Dióxido de hierro Rojo (E172) 0.02 mg, Dióxido de hierro Amarillo (E172) 0. 20 mg.

IFA: RIOCIQUAT (micronizado) 2,5 mg.

Excipientes: Núcleo del comprimido: Celulosa microcristalina 35 mg, Crospovidona 6 mg, Hipromelosa (5Cp) 3 mg, Lactosa monohidratada 37.70 mg, Estearato de magnesio 0.60 mg, Laurilsulfato de Sodio 0,20 mg, Recubrimiento: cubierta pelicular: Hidroxipropilcelulosa 1.10 mg, Hidromelosa (3cP) 0.36 mg, Propilenglicol 0.21 mg, Dióxido de titanio (E171) 0.35 mg, Dióxido de hierro Rojo (E172) 0.08 mg, Dióxido de hierro Amarillo (E172): 0. 40 mg.

Origen del producto: Sintético - Semisintético.

Vía/s de administración: oral.

Envase/s Primario/s: Blister de PP c/aluminio.

Presentación: envase conteniendo 42, 84 y 90 comprimidos.

Contenido por unidad de venta: envase conteniendo 42, 84 y 90 comprimidos.

Período de vida útil: 36 meses.

Forma de conservación: Lugar seco. No conservar a temperatura superior a 30°C.

Medicamento libre de gluten.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH) en recaída o refractario, y para pacientes con linfoma anaplástico de células grandes sistémico (LACGs) en recaída o refractario.

Se extiende a BAYER S.A., el Certificado N° **57814**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **09 NOV. 2015** de _____, siendo su vigencia por un (1) año a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN N°: **9398**



Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

9398

ANEXO IV

INFORMACIÓN SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS CIENTÍFICO - TÉCNICAS Y
REGULATORIAS DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO.

Denominación Común Argentina (DCA): RIOCIGUAT.

Nombre Comercial: ADEMPAS.

Concentración/es: 0.5 mg-1 mg-1,5 mg-2 mg- 2,5 mg /comprimido.

Forma farmacéutica: comprimidos recubiertos.

Clasificación ATC: C02KX05.

País de Origen: ALEMANIA.

País de procedencia: ALEMANIA.

País de Consumo: ALEMANIA.

Vía/s de administración: Oral

Período de vida Útil: 36 meses.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de Hipertensión pulmonar tromboembólica (HPTC) grupo 4 de la Organización Mundial de la Salud -OMS. Hipertensión Arterial Pulmonar en pacientes adultos grupo I de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Informe técnico del plenario de la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser Inscriptos Bajo Condiciones Especiales:

Indicación: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) (grupo 4 OMS), en pacientes adultos en clase funcional (CF) II a III de la Organización Mundial de la Salud -OMS con HPTEC inoperable, HPTEC persistente o recurrente tras el tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad del ejercicio y la clase funcional según OMS.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP) (grupo I-OMS) para el tratamiento de pacientes adultos con HAP en Clase funcional (CF) II a III de la OMS para mejorar la capacidad de ejercicio y para retrasar el empeoramiento clínico.

Epidemiología: En el caso de HAP la prevalencia mundial se estima en alrededor de 15 por cada millón de adultos y una incidencia de 2,4 casos por millón de habitantes adultos (según datos de Francia). En Argentina no se cuentan con datos pero extrapolando se podría decir que para HAP la prevalencia es de 725 adultos por año y la incidencia 67 casos nuevos por año y en el caso de HPTEC se estima una incidencia entre 67 y 270 casos nuevos por año.

Tratamientos disponibles: En la actualidad existen tratamientos para la HAP como ser los inhibidores de PD5 (sildenafil, tadalafil), antagonistas de receptores a endotelina (bosentan, ambrisentan, macitentan) prostanoides (trepostinil, iloprost) y más específico la perfenidona y para la HPTEC en cambio no se dispondría de ningún fármaco específico para su tratamiento.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Mecanismo de acción: La expresión de sGC se incrementa en la HAP, pero su función se reduce por la disminución de la biodisponibilidad del NO, la oxidación de la guanilato-ciclasa soluble y la pérdida relacionada del grupo hemo de sGC, riociguat es un estimulador del sGC, receptor del óxido nítrico (NO).

Al unirse el NO a la sGC, la enzima cataliza la síntesis de la molécula señalizadora guanosina-monofosfato cíclico (GMPc). El GMPc intracelular desempeña un papel importante en la regulación de procesos que influyen en el tono, la proliferación, la fibrosis y la inflamación vascular. Riociguat sensibilizaría la sGC frente al NO endógeno estabilizando la unión NO-sGC. También estimula de forma directa la sGC a través del un centro de unión independiente del NO, restaurando la ruta NO-sGC-GMPc y aumentando la generación de GMPc.

El Riociguat se administra con un régimen posológico de una dosis inicial de 1mg tres veces al día. La dosis debe aumentarse mediante incrementos de 0.5mg tres veces al día hasta un máximo de 2.5 mg tres veces/día. Los aumentos de la dosis deben realizarse como mínimo con 2 semanas de diferencia. Si la presión sistólica desciende por debajo de 95 mmHg la dosis en cuestión deberá reducirse por 0.5 mg en las tres dosis diarias. La dosis de mantenimiento máxima es de 7.5mg/día.

Síntesis de la evaluación realizada por las distintas áreas de la Administración:

En plenario, la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser inscriptos Bajo Condiciones Especiales consideró adecuada la presentación del expediente para el registro del producto ADEMPAS (RIOCIQUAT), bajo el régimen de



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

la Disposición ANMAT N° 4622/12.

La documentación presentada de acuerdo a la normativa vigente ha sido evaluada en forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

El Departamento de Farmacología concluyó que los estudios fármaco-dinámicos y farmacotológicos aportados demostraron perfiles de seguridad y eficacia aceptables, adecuados a las características del producto que se solicita registrar.

Los estudios de Farmacología Clínica Presentados fueron 3 de fase II y 4 de fase III. Estos se basan en dos formas de valorar de eficacia 1) a corto plazo: basado la distancia de caminata a partir de la semana 2 y en la 16 y 2) a largo plazo: se valora el tiempo hasta el evento. En un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo los resultados fueron mejorías en la distancia de la caminata a partir de la semana 2 en adelante y en la semana 16 (n=261) el aumento en la 6MWT en el grupo de riociguat fue de 46 m (intervalo de confianza 95% de 25m a 67 m; $p < 0.0001$) en comparación con el placebo. Se observaron mejorías con riociguat en comparación con el placebo en todos los subgrupos evaluados. Los pacientes inoperables (n=189) presentaron un aumento en la 6MWT de 54 m (IC del 95% de 29 m a 79m) y los pacientes con HPTEC recurrente o persistente tras la PEA (n=72) presentaron un aumento en la 6MWT de 27 m (IC del 95% de -10 m a 63 m).

En cuanto a las contraindicaciones y reacciones adversas que permiten su adecuado seguimiento, hipotensión, cefalea, mareos, dispepsia, edema periférico, diarrea y



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

vómitos en >10% de los pacientes y como graves se han observado hemoptisis y hemorragia pulmonar.

Por todo lo expresado se considera una relación beneficio/riesgo aceptable.


La documentación farmacotécnica aportada para la evaluación Farmacéutica fue aceptada por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

En cuanto a la evaluación del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), fue considerado adecuado por las dos aéreas técnicas que procedieron a su evaluación.

De todo lo anterior surge que por las características fisiopatológicas de la enfermedad y la existencia de terapéutica exclusivamente sintomática, así como por el particular mecanismo de acción, los miembros titulares de la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser inscriptos Bajo Condiciones Especiales concluyeron que corresponde la inscripción en el REM del producto ADEMPAS (RIOCIGUAT) solicitada por Laboratorio BAYER S.A.

EXPEDIENTE Nº 1-47-11205-14-7

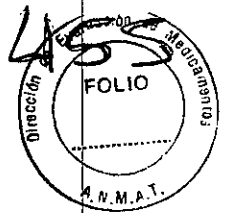
DISPOSICIÓN Nº: **9398**



Ing **ROGELIO LOPEZ**
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

9398

09 NOV. 2015



PROYECTO DE PROSPECTO
PRODUCTO APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

**Adempas® 0,5 mg/ Adempas® 1 mg/ Adempas® 1,5 mg/ Adempas® 2 mg/
Adempas® 2,5 mg**
Riociguat 0,5 mg- 1 mg - 1,5 mg- 2 mg- 2,5 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

COMPOSICION

Adempas® 0.5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio Activo: 0,5 mg de Riociguat. Excipientes: Núcleo del comprimido recubierto: Celulosa Microcristalina 35.00 mg, Crospovidona 6.00 mg, Hipromeolsa (5cP) 3.00 mg, Lactosa monohidratada 39.80 mg, Estearato de magnesio 0.60 mg, Laurilsulfato de sodio 0.10 mg. Cubierta pelicular: Hidroxipropilcelulosa 1.10 mg, Hipromelosa (3cP) 0.36 mg, Propilenglicol 0.21 mg, Dioxido de titanio (E171) 0.83 mg.

Adempas® 1 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio Activo: 1 mg de Riociguat.
Excipientes: Núcleo del comprimido recubierto: Celulosa Microcristalina 35.00 mg, Crospovidona 6.00 mg, Hipromeolsa (5cP) 3.00 mg, Lactosa monohidratada 39.20 mg, Estearato de magnesio 0.60 mg, Laurilsulfato de sodio 0.20 mg. Cubierta pelicular: Hidroxipropilcelulosa 1.10 mg, Hipromelosa (3cP) 0.36 mg, Propilenglicol 0.21 mg, Dioxido de titanio (E171) 0.82 mg, Dioxido de hierro Amarillo (E172) 0.01 mg.

Adempas® 1,5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio Activo: 1,5 mg de Riociguat.
Excipientes: Núcleo del comprimido recubierto: Celulosa Microcristalina 35.00 mg, Crospovidona 6.00 mg, Hipromeolsa (5cP) 3.00 mg, Lactosa monohidratada 38.70 mg, Estearato de magnesio 0.60 mg, Laurilsulfato de sodio 0.20 mg. Cubierta pelicular: Hidroxipropilcelulosa 1.10 mg, Hipromelosa (3cP) 0.36 mg, Propilenglicol 0.21 mg, Dioxido de titanio (E171) 0.75 mg, Dioxido de hierro Amarillo (E172) 0.10 mg

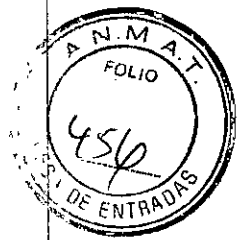
RAYB S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Adempas_CCDS + CCP/2+CP 6/2/15

RAYB S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

Página 1 de 47

9398



Adempas® 2 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio Activo: 2 mg de Riociguat.

Excipientes: Núcleo del comprimido recubierto: Celulosa Microcristalina 35.00 mg, Crospovidona 6.00 mg, Hipromeolsa (5cP) 3.00 mg, Lactosa monohidratada 38.20 mg, Estearato de magnesio 0.60 mg, Laurilsulfato de sodio 0.20 mg. Cubierta pelicular: Hidroxipropilcelulosa 1.10 mg, Hipromelosa (3cP) 0.36 mg, Propilenglicol 0.21 mg, Dióxido de titanio (E171) 0.61 mg, Dióxido de hierro Rojo (E172) 0.02 mg, Dióxido de hierro Amarillo (E172) 0.20 mg.

Adempas® 2,5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio Activo: 2,5 mg de Riociguat.

Excipientes: Núcleo del comprimido recubierto: Celulosa Microcristalina 35.00 mg, Crospovidona 6.00 mg, Hipromeolsa (5cP) 3.00 mg, Lactosa monohidratada 37.70 mg, Estearato de magnesio 0.60 mg, Laurilsulfato de sodio 0.20 mg. Cubierta pelicular: Hidroxipropilcelulosa 1.10 mg, Hipromelosa (3cP) 0.36 mg, Propilenglicol 0.21 mg, Dióxido de titanio (E171) 0.35 mg, Dióxido de hierro Rojo (E172) 0.08 mg, Dióxido de hierro Amarillo (E172) 0.40 mg.

INDICACIONES

- ✓ Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC):

Adempas® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos en Clase Funcional (CF) II a III de la OMS con

- HPTEC inoperable,
- HPTEC persistente o recurrente tras el tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad de ejercicio y la clase funcional según la OMS.

- ✓ Hipertensión arterial pulmonar (HAP,):

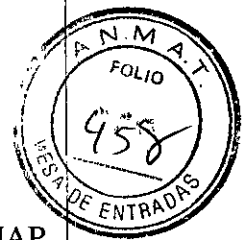
Adempas® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con HAP en Clase Funcional (CF) II a III de la OMS para mejorar la capacidad de ejercicio y para retrasar el empeoramiento clínico. La eficacia se demostró en pacientes tratados con riociguat como monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
AFIDERADA

PLB_Adempas_CCDS + CCPI 2+CP 6/2/15

BAYER S.A. Página 2 de 47
RICARDO SUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

9398



o prostanoides. Los estudios que demostraron la eficacia incluían de forma predominante a pacientes con clases funcionales II-III de la OMS y etiologías de HAP idiopática o hereditaria, o HAP relacionada con enfermedad del tejido conectivo.

ACCION FARMACOLOGICA

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción / efectos farmacodinámicos

Riociguat es un estimulador de la guanilato-ciclasa soluble (GCs), una enzima del sistema cardiopulmonar, y que es el receptor del óxido nítrico (NO).

Cuando el NO se une a la GCs, la enzima cataliza la síntesis de la molécula señalizadora guanosina-monofosfato cíclico (GMPc). El GMPc intracelular desempeña un papel importante en la regulación de procesos que influyen en el tono, la proliferación, la fibrosis y la inflamación vascular.

La hipertensión pulmonar está relacionada con la disfunción endotelial, el deterioro de la síntesis de óxido nítrico y la estimulación insuficiente de la ruta NO-GCs-GMPc.

Riociguat presenta un mecanismo de acción doble. Sensibiliza la GCs frente al NO endógeno estabilizando la unión NO-GCs. Riociguat también estimula de forma directa la GCs a través de un centro de unión distinto, independientemente del NO.

Riociguat restaura la ruta NO-GCs-GMPc y provoca un aumento de la generación de GMPc.

Eficacia clínica

Eficacia en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)

Diseño del estudio

Se realizó un estudio aleatorizado, con doble ciego, multinacional, multicéntrico, controlado con placebo, de fase III (CHEST-1) en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC). Se incluyeron pacientes con enfermedad inoperable (evaluada por un comité de adjudicación independiente) o que presentaban HPTEC recurrente o persistente tras la endarterectomía pulmonar (PEA).

La población de pacientes incluía hombres y mujeres de edades entre 18 y 80 años. El 72% de los pacientes presentaban HPTEC inoperable, el 28% presentaban HPTEC

recurrente o persistente tras la PEA.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Adempas_CCDS + CCPI 2+CP 6/2/15

BAYER S.A.
RICARDO BUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TEPágina 3 de 47
MATRICULA PROFESIONAL 73119

La mayoría de los pacientes estaban en las clases funcionales II (31%) o III (64%) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) basal. La media basal de la prueba de caminata de seis minutos (6MWT) fue 347 m. Ninguno de los pacientes había recibido tratamiento previamente (se excluyó el tratamiento específico para la HAP).

El estudio CHEST-1 incluía 261 pacientes tratados y válidos para la evaluación de la seguridad, distribuidos de forma aleatoria a uno de dos grupos de tratamiento: ajuste de la dosis individual (ADI) de riociguat hasta 2.5 mg 3 v/d (n = 173, denominado grupo de riociguat), o placebo (n = 88). Durante la fase de ajuste de ocho semanas se ajustó la dosis de riociguat cada 2 semanas teniendo en cuenta la presión arterial sistólica y los signos o síntomas de hipotensión del paciente. Se alcanzó una dosis individualizada al final del ajuste.

Criterios de valoración de la eficacia:

Todos los valores de p se basan en la prueba de Wilcoxon estratificada (a no ser que se mencione una prueba distinta). Todos los IC del 95% y los efectos del tratamiento se basan en el análisis de la covarianza (ANCOVA).

Criterio principal de valoración:

El criterio principal de valoración fue el cambio desde la basal hasta la semana 16 (última visita) en la 6MWT en comparación con el placebo.

Se apreciaron mejorías en la distancia de la caminata a partir de la semana 2 en adelante, y en la semana 16 (n = 261) el aumento en la 6MWT en el grupo de riociguat fue de 46 m (intervalo de confianza del 95% (IC): de 25 m a 67 m; $p < 0.0001$) en comparación con el placebo (análisis por ITT, véase la Tabla 1). Se observaron mejorías con riociguat en comparación con el placebo en todos los sub grupos evaluados. Los pacientes inoperables (n = 189) presentaron un aumento en la 6MWT de 54 m (IC del 95%: de 29 m a 79 m), y los pacientes con HPTEC recurrente o persistente tras la PEA (n = 72) presentaron un aumento en la 6MWT de 27 m (IC del 95%: de -10 m a 63 m).

Tabla 1: Efectos del riociguat sobre la 6MWT en el estudio CHEST-1 en la semana 16 (última visita; conjunto de análisis por ITT)

BAYER S.A.
VALERIA MILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

Muestra total de pacientes	Riociguat (ADI) (n = 173)	Placebo (n = 88)	
Inicio (m) (DT)	342 (82)	356 (75)	
Cambio desde la basal (m) (DT)	39 (79)	-6 (84)	
Diferencia corregida por placebo (m) IC del 95%; (valor de p)	46 de 25 m a 67 m; (< 0.0001)		
Grupo de pacientes inoperables	Riociguat (ADI) (n = 121)	Placebo (n = 68)	
Inicio (m) (DT)	335 (83)	351 (75)	
Cambio desde la basal (m) (DT)	44 (84)	-8 (88)	
Diferencia corregida por placebo (m) IC del 95%	54 de 29 m a 79 m		
Grupo de pacientes con HPTEC tras la PEA	Riociguat (ADI) (n = 52)	Placebo (n = 20)	
Inicio (m) (DT)	360 (78)	374 (72)	
Cambio desde la basal (m) (DT)	27 (68)	2 (73)	
Diferencia corregida por placebo (m) IC del 95%	27 de -10 m a 63 m		

Criterios de valoración secundarios:

A las mejoras en la distancia caminada se añadieron las mejoras sistemáticas en los criterios de valoración secundarios clínicamente relevantes.

Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en el grupo de riociguat en comparación con el placebo en el caso de las siguientes variables secundarias de

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Adempas_CCDS + CCPI 2+CP 6/2/15

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASANOVA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 1887

Página 5 de 47

- Resistencia vascular pulmonar (RVP): RVP significativamente reducida ($p < 0.0001$, media del cambio desde la basal, corregida por el placebo: $-246 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$; IC del 95%: de -303 a -190 ; $p < 0.0001$; véase la Tabla 2).
- NT-proBNP: niveles de NT-proBNP significativamente reducidos (media del cambio desde la basal, corregida por el placebo: -444 ng/l , IC: -843 a -45 ; véase la Tabla 2).
- Clase funcional de la OMS: se observó una mejoría significativa de por lo menos una clase funcional en el grupo de riociguat en la semana 16 (última visita) del 33%, en comparación con el 15% en el grupo de placebo, y una disminución de por lo menos una clase funcional en el 5% de los pacientes en el grupo de riociguat, en comparación con el 7% en el grupo del placebo ($p = 0.0026$; véase la Tabla 3). La clase funcional permaneció sin cambios en el 62% de los pacientes en el grupo de riociguat, en comparación con el 78% en el grupo de placebo.

Se demostró un efecto a favor del grupo de riociguat (por debajo del umbral de los análisis jerárquicos¹) en el caso de:

- El tiempo hasta el empeoramiento clínico: los pacientes tratados con riociguat presentaron un retraso del tiempo hasta el empeoramiento clínico, en comparación con los pacientes tratados con placebo ($p = 0.1724$; prueba de rangos logarítmicos estratificada). Se observó una tendencia hacia una menor incidencia de episodios de empeoramiento clínico en la semana 16 (última visita) en los pacientes tratados con riociguat (2.3%) en comparación con el placebo (5.7%) ($p = 0.2180$, estimador de Mantel-Haenszel, véase la Tabla 4, véase la Figura 1).
- La escala CR 10 de Borg: mejoría en la escala CR 10 de Borg (-0.8 para el riociguat en comparación con $+0.2$ para el placebo, $p = 0.0035$).
- El cuestionario europeo de calidad de vida (EQ-5D): mejoría en el cuestionario EQ-5D (cambio desde la basal: 0.13 ; IC del 95%: de 0.06 a 0.21 ; $p < 0.0001$).

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
 FARMACÉUTICA
 PODERADA

Ninguno de los criterios de valoración subsecuentes puede considerarse estadísticamente significativo en un sentido formal, ya que no se alcanzó importancia estadística en el caso del cuestionario del tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico en los análisis jerárquicos de las variables secundarias de eficacia.

PLB_Adempas_CCDS + CCPI 2+CP 6/2/15

BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3652
 VERÓNICA CASARIEGO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRÍCULA PROFESIONAL 1001

- El cuestionario de calidad de vida con hipertensión pulmonar (*Living with Pulmonary Hypertension, LPH*): mejoría en la escala del cuestionario LPH (cambio desde la basal: -5.8; p = 0.1220; IC del 95%: de -10.45 a -1.06).

Tabla 2: Efectos de riociguat sobre la RVP y el NT-proBNP en la semana 16 (última visita) en el estudio CHEST-1

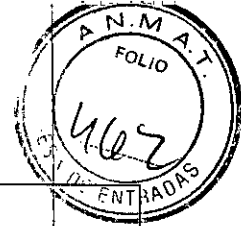
Muestra de población del estudio	Inicio (DT)	Cambio desde la basal (DT)	Diferencia corregida por placebo	IC del 95%	Valor de p
RVP (dyn*s*cm ⁻⁵) Riociguat (ADI) (n = 151)	791 (432)	-226 (248)	-246	de -303 a -190	< 0.0001
RVP (dyn*s*cm ⁻⁵) Placebo (n = 82)	779 (401)	23 (274)	-	-	-
NT-proBNP (ng/l) Riociguat (ADI) (n = 150)	1508 (2338)	-291 (1717)	-444	de -843 a -45	< 0.0001
NT-proBNP (ng/l) Placebo (n = 73)	1706 (2567)	76 (1447)	-	-	-

Tabla 3: Efectos de riociguat sobre el cambio en la clase funcional en la semana 16 (última visita; conjunto de análisis por ITT) en el estudio CHEST-1

Cambio en la clase funcional	Riociguat (n = 173)	Placebo (n = 87)
Mejoría	57 (33%)	13 (15%)
Estable	107 (62%)	68 (78%)
Deterioro	9 (5%)	6 (7%)
Valor de p = 0.0026		

Tabla 4: Efectos de riociguat sobre los episodios de empeoramiento clínico (conjunto de análisis por ITT) en el estudio CHEST-1

Episodios de empeoramiento clínico	Riociguat (ADI) (n = 173)	Placebo (n = 88)
Pacientes con cualquier empeoramiento clínico*	4 (2.3%)	5 (5.7%)
Muerte	2 (1.2%)	3 (3.4%)

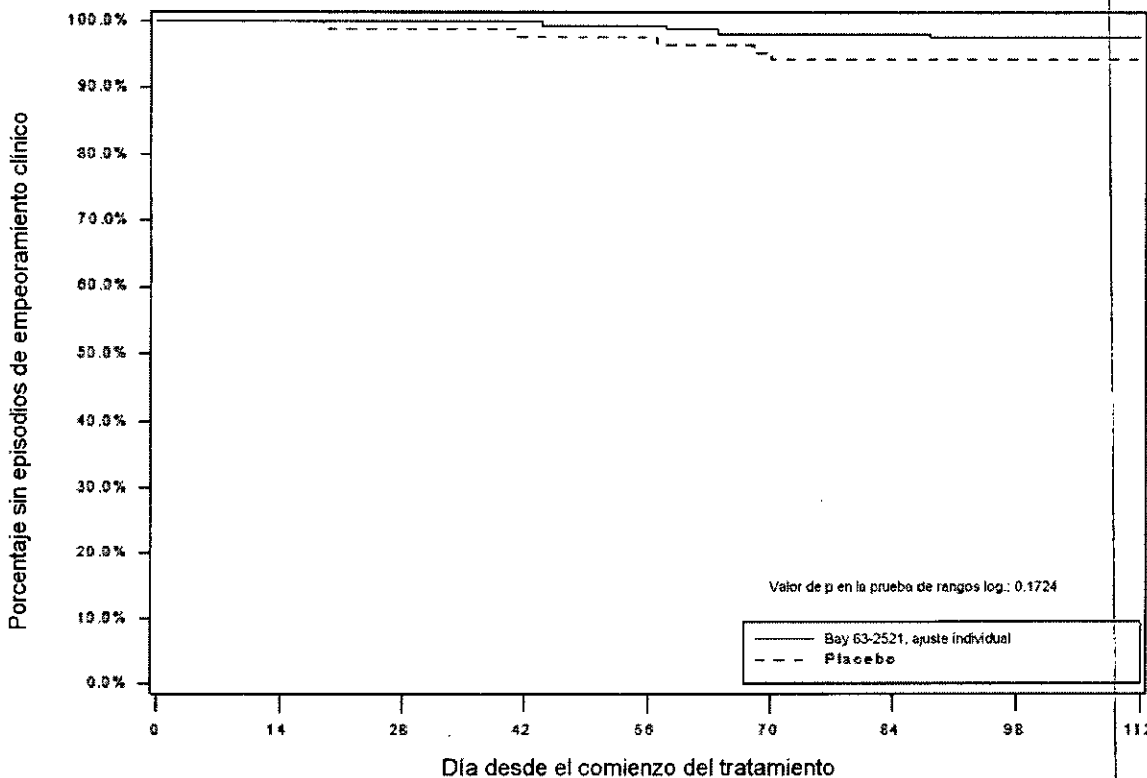


Hospitalizaciones debidas a HP	0	1 (1.1%)	
Descenso en el valor de la 6MWT debido a HP	1 (0.6%)	2 (2.3%)	
Empeoramiento persistente de la CF debido a HP	0	1 (1.1%)	
Comienzo de un nuevo tratamiento para la HP	2 (1.2%)	1 (1.1%)	

* Valor de p = 0.2180 (estimador de Mantel-Haenszel)

Nota: los pacientes pueden haber sufrido más de un evento de empeoramiento clínico.

Figura 1: Representación de Kaplan-Meier del tiempo hasta el empeoramiento clínico (Bay 63-2521 = riociguat; conjunto de análisis por ITT) en el estudio CHEST-1



Parámetros hemodinámicos:

Se realizó un cateterismo cardiaco derecho al comienzo y al final del periodo del estudio controlado con placebo en 233 pacientes, con el fin de obtener un conjunto amplio y comprensible de datos hemodinámicos cardiovasculares (véase la Tabla 5).

Se demostró una reducción estadísticamente significativa de la RVP (véase el apartado anterior) y de la presión media de la arteria pulmonar (PAP_{mean}) (-5.0 mmHg,

BAYER S.A.
VALERIA WILHELM
FARMACÉUTICA
APODERADA

PLB_Adempas_CCDS + CCPI 2+CP 6/2/15

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 2652
VERÓNICA CASARÓ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 13119

$p < 0.0001$), y un aumento del índice cardiaco (0.47 L/min/m^2 ; $p < 0.0001$) en el grupo de riociguat, en comparación con el placebo. La mejoría observada en el caso de las variables hemodinámicas descritas anteriormente también se observó en otros parámetros hemodinámicos relevantes.

Tabla 5: Estudio CHEST-1, cambio en los parámetros hemodinámicos desde la basal hasta la última visita: comparación entre riociguat (RIO), de 1.0 - 2.5 mg, y placebo (PBO) (conjunto de análisis por ITT)

Parámetro (unidades)	Media del cambio		Diferencia media de MC	IC del 95%	ANCOVA valor de p	Prueba de Wilcoxon estratificada, valor de p
	RIO	PBO				
PECP (mmHg)	0.59	0.18	0.58	de -0.36 a 1.53	0.2268	0.2285
PAD (mmHg)	-1.04	-0.55	-0.55	de -1.72 a 0.62	0.3566	0.3593
PSAP (mmHg)	-6.84	0.95	-7.52	de -10.88 a -4.16	< 0.0001	< 0.0001
PDAP (mmHg)	-3.05	0.67	-3.62	de -5.30 a -1.95	< 0.0001	0.0002
PMAP (mmHg)	-4.31	0.76	-4.96	de -6.75 a -3.16	< 0.0001	< 0.0001
TAM (mmHg)	-9.27	-0.29	-9.15	de -11.83 a -6.46	< 0.0001	< 0.0001
SvO ₂ (%)	2.95	-0.44	3.85	de 1.46 a 6.25	0.0017	0.0010
GC (L/min)	0.81	-0.03	0.86	de 0.59 a 1.12	< 0.0001	< 0.0001
IC (L/min/m ²)	0.45	-0.01	0.47	de 0.33 a 0.62	< 0.0001	< 0.0001
RVP* (dyn*s*cm ⁻⁵)	-226	23.1	-246.43	de -303.33 a -189.53	< 0.0001	< 0.0001
IRVP (dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²)	-397	48.3	-448.95	de -553.62 a -344.27	< 0.0001	< 0.0001
RVS (dyn*s*cm ⁻⁵)	-445	16.6	-478.24	de -602.30 a -354.19	< 0.0001	< 0.0001
IRVS (dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²)	-799	53.7	-914.16	de -1140.97 a -687.35	< 0.0001	< 0.0001

* La RVP fue un criterio de valoración secundario en este estudio.

El resto de los parámetros no se especificaron previamente como criterios de valoración.

Tratamiento prolongado de la HPTEC

Un estudio abierto, ampliado (CHEST-2) incluyó a 237 pacientes que habían completado el estudio CHEST-1. La duración media del tratamiento en la fecha de corte fueron 388 días, con una mediana de duración de 336 días (intervalo: de 15 a 989 días) y una exposición total al riociguat de 206 años-paciente.

En el estudio CHEST-2 también se observaron mejorías adicionales en la 6MWT y la clase funcional.

La probabilidad de supervivencia al cabo de un año fue del 98%.

Eficacia en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP)

Diseño del estudio

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

PLB_Adempas_CCDS + CCPI 2+CP 6/2/15

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

Se realizó un estudio aleatorizado, con doble ciego, multinacional, multicéntrico, controlado con placebo, de fase III (PATENT-1) en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) que no habían recibido tratamiento previo o que habían sido tratados con un antagonista de los receptores de la endotelina (ERA) o con un análogo de la prostaciclina (administrado por inhalación, por vía oral o subcutánea).

La población total de pacientes incluía hombres y mujeres de 18 a 80 años con diagnóstico de HAP idiopática (61%), HAP familiar (2%), HAP relacionada con enfermedad del tejido conectivo (25%), enfermedad cardíaca congénita (8%), hipertensión portal (3%), y HAP relacionada con el uso de anorexígenos o anfetaminas (1%).

La mayoría de los pacientes se encontraban en las clases funcionales III (54%) o II (42%) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) basal. La media global basal de la 6MWT fue 363 m. El 50% de los pacientes no habían recibido tratamiento previo, el 44% habían sido tratados con ERA, el 6% sólo con análogos de la prostaciclina.

El estudio PATENT-1 incluía 443 pacientes tratados y válidos para la evaluación de la seguridad, asignados de forma aleatoria a uno de tres grupos de tratamiento: ajuste de la dosis individual de riociguat hasta 2.5 mg 3 v/d (n = 254); placebo (n = 126); y un ajuste "limitado" de la dosis hasta 1.5 mg 3 v/d (n = 63; grupo de dosis exploratoria; no se realizaron pruebas estadísticas). Durante la fase de ajuste de 8 semanas se ajustó la dosis de riociguat cada 2 semanas teniendo en cuenta la presión arterial sistólica y los signos o síntomas de hipotensión del paciente. Se alcanzó una dosis individualizada al final del ajuste.

Criterios de valoración de la eficacia:

El análisis principal pre especificado se realiza con el grupo tratado con 2.5 mg de riociguat (denominado grupo de riociguat) en comparación con el placebo. Todos los valores de p se basan en la prueba de Wilcoxon estratificada (a no ser que se mencione una prueba distinta). Todos los IC del 95% y los efectos del tratamiento se basan en el análisis de la covarianza (ANCOVA).

Criterio principal de valoración:

El criterio principal de valoración fue el cambio desde la basal hasta la semana 12 (última visita) en la prueba de caminata de seis minutos (6MWT) en comparación con el placebo.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA



Se apreciaron mejorías en la distancia recorrida a partir de la semana 2, y en la semana 12 en el caso del grupo de riociguat el valor fue de 36 m (intervalo de confianza (IC) del 95%: de 20 m a 52 m; $p < 0.0001$) en comparación con el placebo (análisis por ITT, véase la Tabla 6). Se observaron mejorías con riociguat en comparación con el placebo en todos los sub grupos evaluados. Los pacientes que no habían recibido tratamiento previo ($n = 189$) demostraron un aumento en la 6MWT de 38 m (IC del 95%: de 14 m a 62 m).

Los pacientes que habían sido previamente tratados ($n = 191$) presentaron un aumento en la 6MWT de 36 m (IC del 95%: de 15 m a 56 m). El análisis adicional de subgrupos de pacientes previamente tratados con ERA ($n = 167$) demostró un efecto calculado del tratamiento de 26 m (IC del 95%: de 5 m a 46 m). En pacientes previamente tratados con análogos de la prostaciclina ($n = 27^2$) el efecto calculado del tratamiento fue de 101 m (IC del 95%: de 27 m a 176 m).

Tabla 6: Efectos de riociguat sobre la 6MWT en el estudio PATENT-1 en la semana 12 (última visita; conjunto de análisis por ITT)

Muestra total de pacientes	Riociguat (ADI) (n = 254)	Placebo (n = 126)
Basal (m) (DT)	361 (68)	368 (75)
Cambio desde la basal (m) (DT)	30 (66)	-6 (86)
Diferencia corregida por placebo (m) IC del 95%, (valor de p)	36 de 20 m a 52 m, (< 0.0001)	
Grupo de pacientes sin tratamiento previo	Riociguat (ADI) (n = 123)	Placebo (n = 66)
Basal (m) (DT)	370 (66)	360 (80)
Cambio desde la basal (m) (DT)	32 (74)	-6 (88)
Diferencia corregida por placebo	38	

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

Los pacientes habían sido tratados previamente con un ERA y un análogo de la prostaciclina al mismo tiempo.

PLB_Adempas_CCDS + CCPI 2+CP 6/2/15

BAYER S.A. Página 11 de 47
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

(m) IC del 95%	de 14 m a 62 m	
Grupo de pacientes con tratamiento previo	Riociguat (ADI) (n = 131)	Placebo (n = 60)
Basal (m) (DT)	353 (69)	376 (68)
Cambio desde la basal (m) (DT)	27 (58)	-5 (83)
Diferencia corregida por placebo (m) IC del 95%	36 de 15 m a 56 m	

Criterios de valoración secundarios:

A las mejorías en la distancia de caminata se añadieron las mejorías sistemáticas en los criterios de valoración secundarios clínicamente relevantes.

Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en el grupo de riociguat en comparación con placebo en el caso de las siguientes variables secundarias de eficacia:

- Resistencia vascular pulmonar (RVP): RVP significativamente reducida ($p < 0.0001$, media del cambio desde la basal, corregida por placebo: $-226 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$; IC del 95%: de -281 a -170 ; $p < 0.0001$; véase la Tabla 7).
- NT-proBNP: niveles de NT-proBNP significativamente reducidos (cambio desde la basal, corregida por placebo: -432 ng/l , IC del 95%: de -782 a -82 ; véase la Tabla 7).
- Clase funcional de la OMS: se observó una mejoría significativa de por lo menos una clase funcional en el grupo de riociguat en la semana 12 (última visita) del 21%, en comparación con el 14% en el grupo placebo, y una disminución de por lo menos una clase funcional en el 4% de los pacientes en el grupo de-riociguat, en comparación con el 14% en el grupo placebo ($p = 0.0033$; véase la Tabla 8). La clase funcional permaneció sin cambios en el 76% de los pacientes en el grupo de riociguat, en comparación con el 71% en el grupo placebo.
- Tiempo hasta el empeoramiento clínico: los pacientes tratados con riociguat presentaron un retraso significativo del tiempo hasta el empeoramiento clínico,

9398



en comparación con los pacientes tratados con placebo ($p = 0.0046$; prueba de rangos logarítmicos estratificada). Se observó un número significativamente menor de episodios de empeoramiento clínico hasta la semana 12 (última visita) en los pacientes tratados con riociguat (1.2%) en comparación con placebo (6.3%) ($p = 0.0285$, estimador de Mantel-Haenszel, véase la Tabla 9, véase la Figura 2).

- Escala CR 10 de Borg: mejoría significativa en la escala CR 10 de Borg (-0.4 para riociguat en comparación con +0.1 para el placebo, $p = 0.0022$; véase la Tabla 7).

Se demostró un efecto a favor del grupo de riociguat (por debajo del umbral de los análisis jerárquicos³) para el bienestar de los pacientes en lo que respecta al:

- Cuestionario europeo de calidad de vida (EQ-5D): cambio desde la basal: 0.06 (IC del 95%: de 0.01 a 0.11; $p = 0.0663$).
- Cuestionario de calidad de vida con hipertensión pulmonar (LPH): mejoría en la escala del cuestionario LPH (cambio desde la basal: -6.2; $p = 0.0019$; IC del 95%: de -9.8 a -2.5).

Tabla 7: Efectos de riociguat sobre la RVP, el NT-proBNP y la escala CR 10 de Borg en la semana 12 (última visita) en el estudio PATENT-1

Población del estudio	Inicio (DT)	Cambio desde la basal (DT)	Diferencia corregida por placebo	IC del 95%	Valor de p
RVP ($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) Riociguat (ADI) (n = 232)	791 (453)	-223 (260)	-226	de -281 a -170	< 0.0001
RVP ($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) Placebo (n = 107)	834 (477)	-9 (317)	-	-	-
NT-proBNP (ng/l) Riociguat (ADI) (n = 228)	1027 (1799)	-198 (1721)	-432	de -782 a -82	< 0.0001
NT-proBNP (ng/l)	1228	232	-	-	-

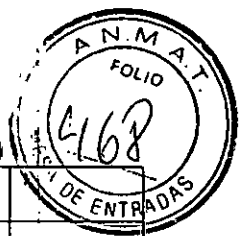
³ Ninguno de los criterios de valoración posteriores puede considerarse estadísticamente significativo en sentido formal, ya que no se alcanzó la importancia estadística en el caso del cuestionario EQ-5D en los análisis jerárquicos de las variables secundarias de eficacia.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Adempas_CCDS + CCPI 2+CP 6/2/15

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARQ
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

9398



Placebo (n = 106)	(1775)	(1011)			
Escala CR 10 de Borg Riociguat (ADI) (n = 254)	3.9 (2.2)	-0.4 (1.7)	-	-	0.0022
Escala CR 10 de Borg Placebo (n = 126)	3.9 (2.5)	0.09 (2.1)	-	-	-

Tabla 8: Efectos de riociguat sobre el cambio en la clase funcional en la semana 12 (última visita; conjunto de análisis por ITT) en el estudio PATENT-1

Cambio en la clase funcional	Riociguat (ADI) (n = 254)	Placebo (n = 125)
Mejoría	53 (21%)	18 (14%)
Estable	192 (76%)	89 (71%)
Deterioro	9 (4%)	18 (14%)
Valor de p = 0.0033		

Tabla 9: Efectos de riociguat sobre los episodios de empeoramiento clínico (conjunto de análisis por ITT) en el estudio PATENT-1

Episodios de empeoramiento clínico	Riociguat (ADI) (n = 254)	Placebo (n = 126)
Pacientes con cualquier empeoramiento clínico*	3 (1.2%)	8 (6.3%)
Muerte	2 (0.8%)	3 (2.4%)
Hospitalizaciones debidas a HP	1 (0.4%)	4 (3.2%)
Descenso en el resultado de la 6MWT debido a HP	1 (0.4%)	2 (1.6%)
Empeoramiento persistente de la CF debido a HP	0	1 (0.8%)
Comienzo de un nuevo tratamiento contra la HP	1 (0.4%)	5 (4.0%)

* Valor de p = 0.0285 (estimador de Mantel-Haenszel)

Nota: los pacientes pueden haber sufrido más de un episodio de empeoramiento clínico.

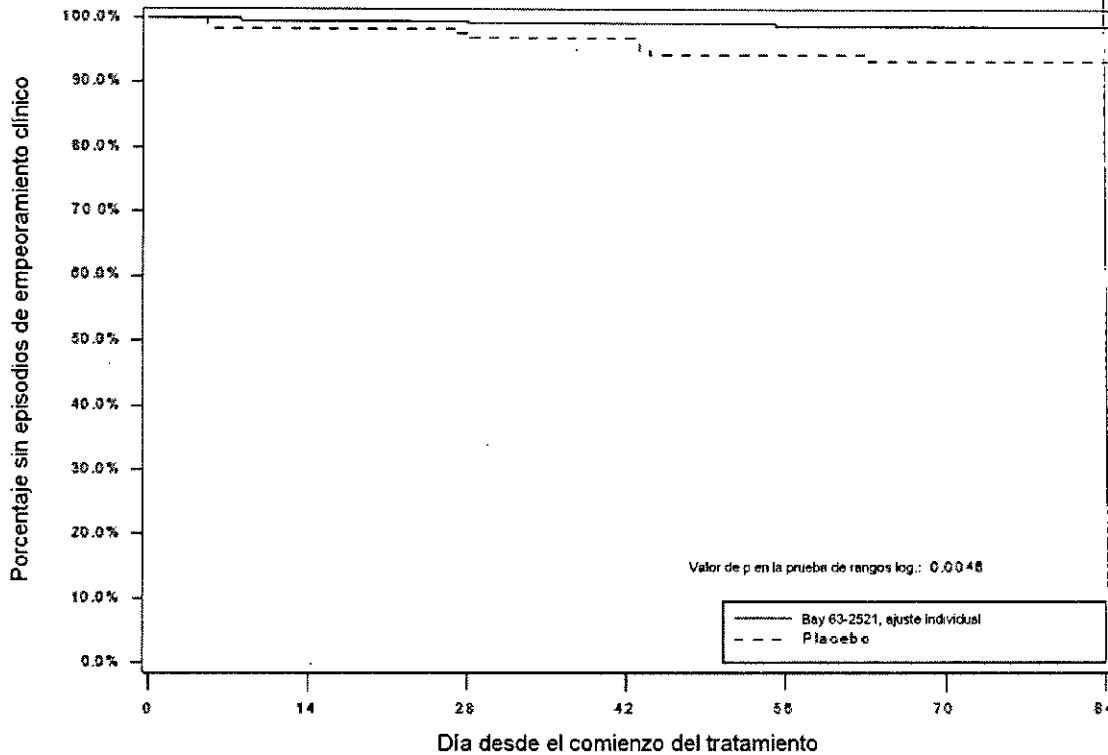
BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Adempas_CCDS + CCPI 2+CP 6/2/15

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASAR
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119



Figura 2: Representación de Kaplan-Meier del tiempo hasta el empeoramiento clínico (Bay 63-2521 = riociguat; conjunto de análisis por ITT) en el estudio PATENT-1



Parámetros hemodinámicos:

Se realizó un cateterismo cardiaco derecho al comienzo y al final del periodo del estudio controlado con placebo en 339 pacientes, con el fin de obtener un conjunto amplio y comprensible de datos hemodinámicos cardiovasculares (véase la Tabla 10).

Se demostró una reducción estadísticamente significativa de la RVP (véase el apartado anterior) y de la presión media de la arteria pulmonar (PAPmean) (-3.8 mmHg, $p < 0.0001$) y un aumento del índice cardiaco (0.56 L/min/m^2 ; $p < 0.0001$) en el grupo de riociguat, en comparación con placebo. La mejoría observada en el caso de las variables hemodinámicas descritas anteriormente también se observó en otros parámetros hemodinámicos relevantes.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

9398



Tabla 10: Estudio PATENT-1; cambio en los parámetros hemodinámicos desde la basal hasta la última visita: comparación entre riociguat (RIO), de 1.0 a 2.5 mg, y placebo (PBO): conjunto de análisis por ITT

Parámetro (unidades)	Media del cambio		Diferencia media de MC	IC del 95%	ANCOVA valor de p	Prueba de Wilcoxon estratificada, valor de p
	RIO	PBO				
PECP (mmHg)	1.08	0.46	0.41	de -0.36 a 1.18	0.2972	0.0830
PAD (mmHg)	-0.20	0.97	-1.01	de -2.15 a 0.13	0.0832	0.0734
PSAP (mmHg)	-5.39	0.78	-6.73	de -9.43 a -4.04	< 0.0001	< 0.0001
PDAP (mmHg)	-3.19	-1.12	-2.41	de -4.15 a -0.68	0.0066	0.0110
PMAP (mmHg)	-3.93	-0.50	-3.83	de -5.61 a -2.06	< 0.0001	0.0002
TAM (mmHg)	-8.54	-1.40	-7.25	de -9.60 a -4.90	< 0.0001	< 0.0001
SvO ₂ (%)	3.15	-2.33	5.02	de 3.20 a 6.84	< 0.0001	< 0.0001
GC (L/min)	0.93	-0.01	0.93	de 0.70 a 1.15	< 0.0001	< 0.0001
IC (L/min/m ²)	0.54	-0.02	0.56	de 0.44 a 0.69	< 0.0001	< 0.0001
RVP* (dyn*s*cm ⁻⁵)	-223	-8.9	-225.72	de -281.37 a -170.08	< 0.0001	< 0.0001
IRVP (dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²)	-374	-22.4	-376.81	de -468.90 a -284.72	< 0.0001	< 0.0001
RVS (dyn*s*cm ⁻⁵)	-448	-67.5	-394.57	de -472.95 a -316.19	< 0.0001	< 0.0001
IRVS (dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²)	-753	-130	-675.31	de -800.84 a -549.79	< 0.0001	< 0.0001

* La RVP fue un criterio de valoración secundario en este estudio.

El resto de los parámetros no se especificaron previamente como criterios de valoración.

Tratamiento prolongado de la HAP

Un estudio abierto, ampliado (PATENT-2) incluyó a 363 pacientes que habían completado el estudio PATENT-1. La duración media del tratamiento en el estudio PATENT-2 en la fecha de corte fue de 438 días, con una mediana de duración de 441 días (intervalo: de 1 a 1078 días) y una exposición total al riociguat de 436 años-paciente.

En el estudio PATENT-2 también se observaron mejorías adicionales en la 6MWT y la clase funcional.

La probabilidad de supervivencia en un año fue del 96%.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de riociguat es elevada (94%). Riociguat se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas ($C_{máx.}$) entre 1 y 1.5 horas después de la administración del comprimido.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Adempas_CCDS + CCPI 2+CP 6/2/15

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

Página 16 de 47



La ingesta de alimentos no afecta al ABC de riociguat. La $C_{m\acute{a}x}$ se vio ligeramente reducida (disminuci3n del 35%). Este efecto no se considera cl3nicamente relevante. Por consiguiente, riociguat pueda administrarse con o sin alimentos.

Distribuci3n

La uni3n a las prote3nas plasmáticas en los humanos es alta, de aproximadamente 95%, siendo la seroalbúmina y la glucoprote3na ácida α_1 los principales componentes a los que se une el fármaco.

El volumen de distribuci3n es moderado, con un valor de distribuci3n en estado de equilibrio de aproximadamente 30 L.

Metabolismo / biotransformaci3n

La N-desmetilaci3n, catalizada por CYP 1A1, CYP 3A4, CYP 2C8 y CYP 2J2, es la principal ruta de biotransformaci3n de riociguat, que da lugar a su principal metabolito activo circulante (actividad farmacol3gica: de 1/10 a 1/3 de la de riociguat), que a su vez se metaboliza para formar el compuesto N-glucur3nido, que es farmacol3gicamente inactivo.

El CYP1A1 cataliza la formaci3n del principal metabolito de riociguat en el h3gado y en los pulmones, y se sabe que es inducible por hidrocarburos aromáticos policíclicos, que están presentes, por ejemplo, en el humo de los cigarrillos.

Eliminaci3n / excreci3n

El riociguat total (compuesto precursor y sus metabolitos) se excreta tanto por la vía renal (33 - 45%) como por las vías biliar / fecal (48 - 59%). Aproximadamente 4 - 19% de la dosis administrada se excreta en forma de riociguat sin cambios a trav3s de los riñones. Aproximadamente 9 - 44% de la dosis administrada se encontr3 en forma de riociguat sin cambios en las heces.

Según los estudios *in vitro*, riociguat y su principal metabolito son sustratos de las prote3nas transportadoras gp-P (glucoprote3na P) y BCRP (prote3na de resistencia del cάncer de mama).

Con un depuraci3n sistémico de aproximadamente 3 - 6 L/h, riociguat puede clasificarse como un fármaco con bajo depuraci3n. La semivida de eliminaci3n es aproximadamente 7 horas en sujetos sanos, y aproximadamente 12 horas en pacientes.

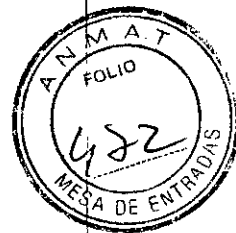
BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Adempas_CCDS + CCPI 2+CP 6/2/15

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 93119

Página 17 de 47

9398



Linealidad / no linealidad

La farmacocinética de riociguat es lineal desde 0.5 hasta 2.5 mg.

La variabilidad interindividual (% del CV) de la exposición al riociguat (Área Bajo la Curva, ABC) de todas las dosis es aproximadamente 60%.

INFORMACIÓN ADICIONAL SOBRE POBLACIONES ESPECIALES

El ajuste de la dosis individual al inicio del tratamiento permite adaptar la dosis a las necesidades del paciente.

Niños

No se han analizado la seguridad ni la eficacia de Adempas en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos. Por consiguiente, no se recomienda la administración de Adempas a niños.

Pacientes ancianos

En el caso de los ancianos (≥ 65 años) debe tenerse precaución especial durante el ajuste de la dosis individual.

Los pacientes ancianos (≥ 65 años) mostraron mayores concentraciones plasmáticas que los pacientes más jóvenes, con medias del ABC siendo aproximadamente un 40% mayores en los ancianos, debido principalmente a una disminución (aparente) en el depuración renal y total (*véase el apartado "Posología y forma de administración"*).

Pacientes con insuficiencia hepática

No hubo cambios clínicamente relevantes en la exposición en sujetos cirróticos con insuficiencia hepática leve (clasificado como grado A de Child-Pugh).

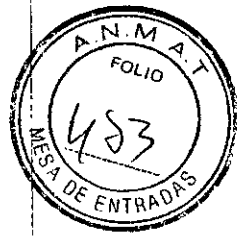
En sujetos cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clasificado como grado B de Child Pugh), la media del ABC de riociguat aumentó en 50 - 70% en comparación con los controles sanos. Debe tenerse precaución especial durante el ajuste de la dosis individual. (*véase el apartado " Posología y forma de administración "*).

No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática severa (clasificado como grado C de Child-Pugh); por consiguiente, no se recomienda la administración de Adempas® a estos pacientes (*véase el apartado " Posología y forma de administración "*,

Advertencias y precauciones especiales de empleo").

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13719



Pacientes con insuficiencia renal

En general, la media de la exposición al riociguat, normalizada para tener en cuenta la dosis y el peso, fue mayor en sujetos con insuficiencia renal que en sujetos con función renal normal. Los valores correspondientes para el metabolito principal fueron mayores en sujetos con insuficiencia renal que en sujetos sanos. En los sujetos con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina de 80 -50 mL/min), moderada (depuración de creatinina < 50 -30 mL/min) o severa (depuración de creatinina < 30 mL/min) las concentraciones plasmáticas de riociguat (ABC) aumentaron en un 43%, 104% y 44% respectivamente. Debe tenerse precaución especial durante el ajuste de la dosis individual (*véase el apartado " Posología y forma de administración "*).

No existen datos en pacientes con depuración de creatinina < 15 mL/min o sometidos a diálisis. Por consiguiente, no se recomienda la administración a pacientes con depuración de creatinina < 15 mL/min o sometidos a diálisis (*véanse los apartados " Posología y forma de administración " y "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

Debido a la elevada unión de riociguat a las proteínas plasmáticas, no se espera que sea dializable.

Tabaquismo

A los pacientes que sean fumadores se les debe recomendar que dejen de fumar. Las concentraciones plasmáticas de riociguat de los fumadores son menores que las de los no fumadores. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de riociguat en pacientes que hayan dejado de fumar o que hayan comenzado a fumar durante el tratamiento (*véase el apartado "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción", "Propiedades farmacocinéticas"*).

Género, diferencias entre razas y categorías de peso

Los datos farmacocinéticos no muestran diferencias importantes en la exposición al riociguat debidas al género, raza ni peso.

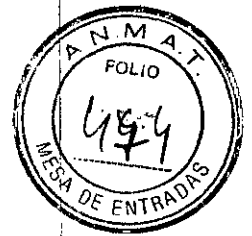
Relación farmacocinética / farmacodinámica

Hay una relación directa entre la concentración plasmática de riociguat y los parámetros hemodinámicos tales como la resistencia vascular sistémica y pulmonar, la presión arterial sistólica y el gasto cardiaco.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APCORDERADA

PLB_Adempas_CCDS + CCPI 2+CP 6/2/15

BAYER S.A.
RICARDO GUERRERAZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119



POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Adultos

Inicio del tratamiento

La dosis inicial recomendada es 1 mg tres veces al día. La dosis debe aumentarse mediante incrementos de 0.5 mg tres veces al día hasta un máximo de 2.5 mg tres veces al día, si la presión arterial sistólica es ≥ 95 mmHg y el paciente no presenta signos ni síntomas de hipotensión. Los aumentos de la dosis deben realizarse como mínimo con 2 semanas de diferencia. Si la presión sistólica desciende por debajo de 95 mmHg debe mantenerse la dosis, siempre que el paciente no presente signos ni síntomas de hipotensión. Si en algún momento durante la fase de aumento de la dosis la presión arterial sistólica desciende por debajo de 95 mmHg y el paciente presenta signos o síntomas de hipotensión, la dosis en cuestión deberá reducirse por 0.5 mg 3 v/d.

Dosis de mantenimiento

La dosis individual establecida debe mantenerse, a no ser que aparezcan signos o síntomas de hipotensión. La dosis diaria total máxima de Adempas® es de 7.5 mg. En el caso que se omita una dosis, debe continuarse el tratamiento con la dosis siguiente, como estaba previsto.

Si la dosis no se tolera, puede considerarse una reducción de la misma en cualquier momento.

Interrupción del tratamiento

En caso de que tenga que interrumpirse el tratamiento durante 3 días o más, debe reiniciarse el tratamiento con 1 mg tres veces al día durante 2 semanas, y el tratamiento debe continuarse con el régimen de ajuste de la dosis descrito anteriormente.

No se observaron interacciones clínicamente relevantes con los alimentos (*véase el apartado "Propiedades farmacocinéticas"*).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto.

Adempas® está contraindicado durante el embarazo (*véase el apartado "Embarazo y lactancia"*), "*Datos preclínicos sobre seguridad"*).

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

PLB_Adempas_CCDS + CCPI 2+CP 6/2/15

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 13119

La administración conjunta de Adempas® con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada (*véase el apartado "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"*).

La administración conjunta de riociguat con inhibidores de la PDE-5 (tales como sildenafil, tadalafil, vardenafil) está contraindicada (*véase el apartado "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Enfermedad venooclusiva pulmonar

Los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar significativamente el estado cardiovascular de los pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP). Por consiguiente, no se recomienda la administración de Adempas® a dichos pacientes. En el caso de que aparezcan signos de edema pulmonar, debe considerarse la posibilidad de que exista una EVOP concomitante, por lo que debe suspenderse el tratamiento con Adempas®.

Hemorragia de las vías respiratorias

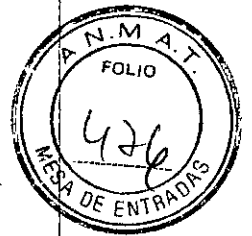
En los pacientes con hipertensión pulmonar es más probable que aparezcan hemorragias de las vías respiratorias, especialmente en aquellos que reciben tratamiento con anticoagulantes.

El riesgo de hemorragias graves o mortales de las vías respiratorias puede aumentar aún más con el tratamiento con Adempas®, especialmente cuando hay factores de riesgo, tales como episodios recientes de hemoptisis grave, incluidos los episodios tratados por embolización de arterias bronquiales. El profesional encargado debe valorar de forma periódica la relación riesgo-beneficio en cada paciente individual.

Acción vasodilatadora:

Adempas® tiene propiedades vasodilatadoras, que pueden dar lugar a una disminución de la presión arterial. Antes de recetar Adempas®, el médico debe sopesar cuidadosamente si los pacientes con ciertos trastornos subyacentes pueden verse perjudicado por dichos efectos vasodilatadores (p. ej., pacientes tratados con

9398



antihipertensivos, o que presentan hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción severa del flujo del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica).

Uso concomitante con otros medicamentos

No se recomienda el uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP, tales como los antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol) o los inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir), debido a un marcado aumento en la exposición al riociguat (*véase el apartado "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"*).

El uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes del CYP1A1, tales como el inhibidor de la tirosina-cinasa, erlotinib, e inhibidores potentes de la gp-P/BCRP, tales como el inmunosupresor ciclosporina A, puede aumentar la exposición al riociguat (*véase el apartado "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"*). Estos fármacos deben utilizarse con precaución. La presión arterial debe vigilarse, y debe considerarse una disminución de la dosis de riociguat.

Grupos de pacientes no estudiados

Adempas® no ha sido estudiado con los siguientes grupos de pacientes, por lo que no se recomienda su administración a:

- Pacientes con presión arterial sistólica < 95 mm Hg al inicio del tratamiento
- Pacientes con insuficiencia hepática intensa (grado C de Child-Pugh)
- Pacientes con depuración de creatinina < 15 mL/min o sometidos a diálisis

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otras sustancias sobre riociguat

Riociguat se elimina principalmente por metabolismo oxidativo mediado por el citocromo P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8, CYP2J2), excreción directa por vía

abiliar/fecal del fármaco sin cambios y excreción renal del fármaco sin cambios mediante

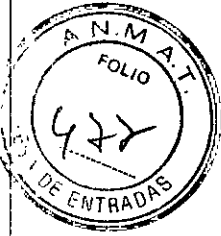
PLB_Adempas_CCDS + CCPI 2+CP 6/2/15

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASAR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

Página 22 de 47

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

9398



filtración glomerular. A partir de los estudios *in vitro* se demostró que riociguat era un sustrato para las proteínas de transporte de membranas gp-P/BCRP. Los inhibidores o inductores de estas enzimas o transportadores pueden afectar la exposición a riociguat.

In vitro, el ketoconazol, clasificado como un potente inhibidor del CYP3A4 y de la glucoproteína P (gp-P), ha demostrado ser un "inhibidor de múltiples vías metabólicas del CYP y gp-P/proteína de resistencia del cáncer de mama' (BCRP)" en el metabolismo y la excreción de riociguat (*véase el apartado "Propiedades farmacocinéticas"*). La administración concomitante de 400 mg de ketoconazol una vez al día llevó a un aumento del 150% (con un intervalo hasta el 370%) de la media del ABC de riociguat y a un aumento del 46% de la media de la $C_{máx}$. La vida media terminal aumentó desde 7.3 hasta 9.2 horas, y el depuración corporal total disminuyó desde 6.1 hasta 2.4 L/h.

Por consiguiente, no se recomienda el uso concomitante con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP, tales como los antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol) o los inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir) (*véase el apartado "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*, "*Propiedades farmacocinéticas"*).

Los fármacos que son potentes inhibidores de la gp-P/BCRP, tales como el fármaco inmunosupresor ciclosporina A, deben emplearse con precaución (*véase el apartado "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

De las isoformas de CYP recombinantes investigadas *in vitro*, el CYP1A1 catalizaba de forma más eficaz la formación del metabolito principal de riociguat. La clase de compuestos inhibidores de la tirosina-cinasa se identificó como potentes inhibidores del CYP1A1, de los que erlotinib y gefitinib presentaban la máxima potencia inhibidora *in vitro*. Por consiguiente, las interacciones entre fármacos mediadas por inhibición del CYP1A1 (*véase el apartado "Propiedades farmacocinéticas"*) podrían llevar a un aumento de la exposición al riociguat, especialmente en fumadores. Por consiguiente, los inhibidores potentes del CYP1A1 deben emplearse con precaución (*véase el apartado "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

Riociguat presenta en pH neutro una menor solubilidad que en medio ácido. La administración conjunta de fármacos que aumentan el pH de la zona superior del tubo digestivo puede disminuir la biodisponibilidad oral.

BAYER S.A.
VALERIA WILGERGER
FARMACÉUTICA
SOLUCIONES

PLB_Adempas_CCDS + CCPI 2+CP 6/2/15

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 2011
Página 23 de 47

La administración conjunta del antiácido hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio redujo la media del ABC de riociguat en un 34%, y la media de la $C_{máx.}$ en un 56% (véase el apartado "Posología y forma de administración"). Los antiácidos deben administrarse por lo menos una hora después de tomar Adempas®.

Bosentán, del que se ha descrito ser un inductor moderado del CYP3A4, llevó a una disminución de las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de riociguat en pacientes con HAP de un 27% sin que se viese afectada la eficacia de la combinación (véase el apartado "Indicaciones", "Eficacia y seguridad clínicas").

El uso concomitante de riociguat con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) también puede llevar a una reducción de la concentración plasmática de riociguat.

Efectos de riociguat sobre otras sustancias

Ni riociguat ni su metabolito principal son inhibidores o inductores de las principales isoformas del CYP (incluido el CYP 3A4) o de transportadores (p. ej., gp-P/BCRP) *in vitro* a las concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Riociguat y su principal metabolito demostraron ser potentes inhibidores del CYP1A1 *in vitro*. Por consiguiente, no se pueden descartar interacciones clínicamente relevantes medicamento-medicamento con la administración conjunta de medicamentos que se eliminan predominantemente por biotransformación mediada por CYP1A1, tales como el erlotinib o el granisetron.

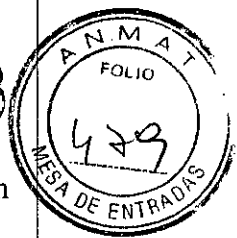
Interacciones farmacodinámicas

Nitratos

Los comprimidos de 2.5 mg de Adempas® potenciaron el efecto reductor de la presión arterial de la nitroglicerina sublingual (0.4 mg) administrada 4 y 8 horas después de la ingesta. Por consiguiente, la administración conjunta de Adempas® con nitratos o donadores de óxido nítrico (tales como el nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada (véase el apartado "Contraindicaciones").

Inhibidores de la PDE-5

Los estudios preclínicos en modelos de animales demostraron un efecto aditivo de reducción de la presión arterial sistémica cuando se combinaba riociguat con sildenafil o



vardenafil. Al aumentar las dosis se observaron efectos superaditivos sobre la presión arterial sistémica en algunos casos.

En un estudio exploratorio de la interacción con 7 pacientes con HAP tratados de forma estable con sildenafil (20 mg tres veces al día), las dosis únicas de riociguat (0.5 mg y 1 mg de forma secuencial) demostraron tener efectos hemodinámicos aditivos. En este estudio no se investigaron dosis superiores a 1 mg de riociguat.

Se realizó un estudio de combinación de 12 semanas en 18 pacientes con HAP tratados de forma estable con sildenafil (20 mg tres veces al día) y riociguat (de 1.0 mg a 2.5 mg tres veces al día) en comparación con sildenafil solo. En la sección de extensión a largo plazo (no controlado), el uso concomitante de sildenafil y riociguat dio lugar a una elevada tasa de abandonos, debidos principalmente a hipotensión. No se demostró algún efecto clínico favorable de la combinación en la población estudiada.

La administración conjunta de riociguat con inhibidores de la PDE-5 (tales como sildenafil, tadalafil, vardenafil) está contraindicada (*véase el apartado "Contraindicaciones"*).

Warfarina / fenprocumon

El tratamiento concomitante de riociguat y warfarina no alteró el tiempo de protrombina inducido por el anticoagulante. No se espera que el uso concomitante de riociguat con otros derivados de la cumarina (p. ej., fenprocumon) altere el tiempo de protrombina.

La falta de interacciones farmacocinéticas entre riociguat y el sustrato del CYP2C9 warfarina se demostró *in vivo*.

Ácido acetilsalicílico

Riociguat no potenció el tiempo de hemorragia causado por el ácido acetilsalicílico ni afectó a la agregación plaquetaria en los humanos.

Alimentos y productos lácteos

No se observaron interacciones clínicamente relevantes con los alimentos (*véase el apartado "Propiedades farmacocinéticas"*).

Información adicional sobre poblaciones especiales

La exposición a riociguat en los fumadores de cigarrillos se reduce en un 50 - 60% (*véase el apartado "Propiedades farmacocinéticas"*). Por consiguiente, se recomienda a

PLB_Adempas_CCDS + CCPI 2+CP 6/2/15

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

BAYER S.A.
VALENTIA WILBERGER
FARMACEUTICA
AUTORIZADA

9398



los pacientes que dejen de fumar (*véase el apartado "Posología y forma de administración"*).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de riociguat en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Por consiguiente, Adempas® está contraindicado durante el embarazo (*véase el apartado "Contraindicaciones"*).

Lactancia

No se dispone de datos sobre el uso de riociguat en mujeres en periodo de lactancia. Los datos procedentes de los estudios en animales indican que riociguat se excreta en la leche.

Debido a la posible aparición de eventos adversos graves en los lactantes, no debe utilizarse Adempas® durante la lactancia. Es necesario decidir si conviene interrumpir la lactancia o discontinuar/abstenerse del tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos con riociguat en humanos para evaluar los efectos sobre la fertilidad. En un estudio sobre la fertilidad en ratas machos y hembras no se observaron efectos .

Mujeres en edad reproductiva / anticoncepción

Las mujeres en edad reproductiva tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con Adempas®.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se han descrito mareos, que pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas (*véase el apartado "Eventos adversos"*). Los pacientes deben estar conscientes de la manera cómo reaccionan a Adempas® antes de conducir o utilizar máquinas.

EVENTOS ADVERSOS

Resumen del perfil de seguridad

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Adempas_CCDS + CCPI 2+CP 6/2/15

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MÉTRICULA PROFESIONAL 13119

Página 26 de 47

9398



La seguridad de Adempas® ha sido evaluada en estudios de fase III con más de 650 pacientes con HPTEC o HAP que recibieron por lo menos una dosis de riociguat (*véase el apartado "Propiedades farmacodinámicas"*).

El perfil de seguridad de Adempas® en ambas muestras de población parecía ser similar; por consiguiente, los eventos adversos al medicamento (ADRs) identificados en los ensayos clínicos controlados con placebo de 12 y 16 semanas se presentan como frecuencias agrupadas en la tabla siguiente (*véase la Tabla 11*).

La mayoría de los eventos adversos están causados por la relajación de las células musculares lisas en la vasculatura o en el tracto gastrointestinal.

Los eventos adversos reportados con más frecuencia, que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con Adempas® (hasta 2.5 mg 3 v/d), fueron cefalea, mareo, dispepsia, edema periférico, náuseas, diarrea y vómitos.

Con la observación más prolongada en los estudios de extensión a largo plazo, no controlados, el perfil de seguridad fue similar al observado en los estudios de fase III controlados con placebo.

Se han observado casos graves de hemoptisis y hemorragia pulmonar, incluidos casos con desenlace mortal en pacientes con HPTEC o HAP tratados con Adempas® (*véase el apartado "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

Las tasas generales de abandono debido a un evento adverso (AE) en los estudios críticos controlados con placebo fueron bajas en todos los grupos de tratamiento (datos agrupados: 2.9% en el grupo de Adempas® y 5.1% en el grupo placebo).

Lista tabular de los eventos adversos

Los eventos adversos al medicamento observados con Adempas® se presentan en la tabla siguiente.

Están ordenadas según la clase de sistema u órgano (MedDRA versión [15.0]). El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

Los eventos adversos al medicamento observados en los ensayos clínicos se clasifican por orden de frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen con arreglo al siguiente

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Adempas_CCDS + CCPI 2+CP 6/2/15

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL

Página 27 de 47

9398



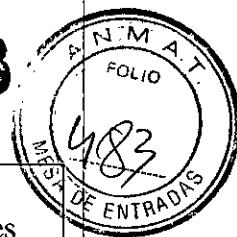
- muy frecuentes ($\geq 1/10$),
- frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$),
- poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$),
- raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$),
- muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 11: Lista completa de eventos adversos al medicamento surgidas durante el tratamiento y reportadas en pacientes en los estudios de fase III (datos agrupados de los estudios CHEST 1 y PATENT 1)

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones		Gastroenteritis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia (incl. los parámetros analíticos correspondientes)	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea		
Trastornos cardiacos		Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemoptisis Epistaxis Congestión nasal	Hemorragia pulmonar*

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGEP
 FARMACEUTICA
 APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
 CO-DIRECTORA TECNICA
 MATRICULA PROFESIONAL 13119



Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia Diarrea Náuseas Vómitos	Gastritis Enfermedad por reflujo gastroesofágico Disfagia Dolores gastrointestinales y abdominales Estreñimiento Distensión abdominal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Edema periférico		

* Se reportó hemorragia pulmonar mortal en los estudios de extensión a largo plazo, no controlados.

SOBREDOSIFICACION

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555

Se han reportado sobredosis accidentales con dosis diarias totales de 9 - 25 mg de riociguat entre 2 y 32 días. Los eventos adversos fueron similares a los observados con dosis menores (*véase el apartado "Eventos adversos"*). En caso de sobredosis, se deben adoptar las medidas sintomáticas habituales, según sea necesario. En caso de que aparezca una hipotensión marcada, puede ser necesario aplicar medidas de asistencia

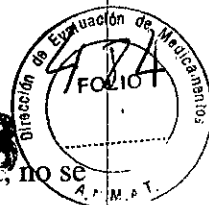
BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Adempas_CCDS + CCPI 2+CP 6/2/15

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

5

9398



cardiovascular. Debido a la elevada unión a las proteínas plasmáticas de riociguat, no se espera que sea dializable.

INCOMPATIBILIDADES:

No conocidas a la fecha.

PRESENTACIÓN

Adempas®: envases calendario con 42, 84 o 90 comprimidos recubiertos.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Este Medicamento es Libre de Gluten (Símbolo)

Mantener lejos del alcance y vista de los niños.

Conservar los comprimidos recubiertos en el envase original.

Conservar en un lugar seco a una temperatura no mayor a 30 °C.

No debe utilizarse luego de la fecha de vencimiento. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por: Bayer Pharma AG, Leverkusen – Alemania.

Importado y distribuido por BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) – Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No.

Venta bajo receta archivada.

Fecha de última rev

VALERIA WILBERGER
FARMACEÚTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

9398



PROYECTO DE RÓTULO
PRODUCTO APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Adempas® 0,5 mg
Riociguat 0,5 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Adempas® 0.5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio Activo: 0,5 mg de Riociguat.

Excipientes: Núcleo del comprimido recubierto: Celulosa Microcristalina, Crospovidona, Hipromeolsa 5cP, Lactosa monohidratada, Estearato de magnesio, Laurilsulfato de sodio. Cubierta pelicular: Hidroxipropilcelulosa, Hipromelosa 3cP, Propilenglicol, Dioxido de titanio (E171).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Según prescripción médica.

PRESENTACIÓN

Adempas®: envases calendario con 42, 84 o 90 comprimidos recubiertos.

Este Medicamento es Libre de Gluten (Símbolo)

No debe utilizarse luego de la fecha de vencimiento. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en un lugar seco a una temperatura no mayor a 30 °C.

Conservar los comprimidos recubiertos en el envase original.

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE Y VISTA DE LOS NIÑOS.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

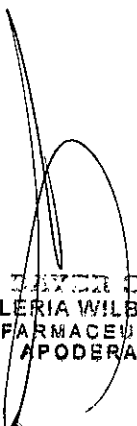
Fabricado por: Bayer Pharma AG, Leverkusen – Alemania.


Importado y distribuido por BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) – Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No. Venta bajo receta archivada.


BAYER S.A.
VALERIA WILBER
FARMACEUTICA
APODERADA


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

9398



PROYECTO DE RÓTULO
PRODUCTO APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Adempas® 1 mg

Riociguat 1 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Adempas® 1 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio Activo: 1 y 1,5 mg de Riociguat.

Excipientes: Núcleo del comprimido recubierto: Celulosa Microcristalina,

Crospovidona, Hipromeolsa 5cP, Lactosa monohidratada, Estearato de magnesio,

Laurilsulfato de sodio. Cubierta pelicular: Hidroxipropilcelulosa, Hipromelosa 3cP,

Propilenglicol, Dioxido de titanio (E171), Dioxido de hierro Amarillo (E172).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Según prescripción médica.

PRESENTACIÓN

Adempas®: envases calendario con 42, 84 o 90 comprimidos recubiertos.

Este Medicamento es Libre de Gluten (Símbolo)

No debe utilizarse luego de la fecha de vencimiento. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en un lugar seco a una temperatura no mayor a 30 °C.

Conservar los comprimidos recubiertos en el envase original.

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE Y VISITA DE LOS NIÑOS.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por: Bayer Pharma AG, Leverkusen – Alemania.

Importado y distribuido por BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) –

Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No.

Venta bajo receta archivada.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

9398



PROYECTO DE RÓTULO

PRODUCTO APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Adempas® 1,5 mg

Riociguat 1,5 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Adempas® 1 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio Activo: 1 y 1,5 mg de Riociguat.

Excipientes: Núcleo del comprimido recubierto: Celulosa Microcristalina,

Crospovidona, Hipromeolsa 5cP, Lactosa monohidratada, Estearato de magnesio,

Laurilsulfato de sodio. Cubierta pelicular: Hidroxipropilcelulosa, Hipromelosa 3cP,

Propilenglicol, Dioxido de titanio (E171), Dioxido de hierro Amarillo (E172).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Según prescripción médica.

PRESENTACIÓN

Adempas®: envases calendario con 42, 84 o 90 comprimidos recubiertos.

Este Medicamento es Libre de Gluten (Símbolo)

No debe utilizarse luego de la fecha de vencimiento. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en un lugar seco a una temperatura no mayor a 30 °C.

Conservar los comprimidos recubiertos en el envase original.

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE Y VISTA DE LOS NIÑOS.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por: Bayer Pharma AG, Leverkusen – Alemania.

Importado y distribuido por BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) –

Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No.

VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

Venta bajo receta archivada

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

9398



PROYECTO DE RÓTULO
PRODUCTO APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Adempas® 2 mg

Riociguat 2 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Adempas® 2 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio Activo: 2 y 2,5 mg de Riociguat.

Excipientes: Núcleo del comprimido recubierto: Celulosa Microcristalina,

Crospovidona, Hipromeolsa 5cP, Lactosa monohidratada, Estearato de magnesio,

Laurilsulfato de sodio. Cubierta pelicular: Hidroxipropilcelulosa, Hipromelosa 3cP,

Propilenglicol, Dioxido de titanio (E171), Dioxido de hierro Rojo (E172), Dioxido de hierro Amarillo (E172).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Según prescripción médica.

PRESENTACIÓN

Adempas®: envases calendario con 42, 84 o 90 comprimidos recubiertos.

Este Medicamento es Libre de Gluten (Símbolo)

No debe utilizarse luego de la fecha de vencimiento. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en un lugar seco a una temperatura no mayor a 30 °C.

Conservar los comprimidos recubiertos en el envase original.

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE Y VISTA DE LOS NIÑOS.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por: Bayer Pharma AG, Leverkusen – Alemania.

Importado y distribuido por BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) –

Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No.

Venta bajo receta archivada

VALERIA WILHELM
FARMACÉUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

9398



PROYECTO DE RÓTULO
PRODUCTO APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Adempas® 2,5 mg
Riociguat 2,5 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Adempas® 2 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio Activo: 2 y 2,5 mg de Riociguat.

Excipientes: Núcleo del comprimido recubierto: Celulosa Microcristalina, Crospovidona, Hipromeolsa 5cP, Lactosa monohidratada, Estearato de magnesio, Laurilsulfato de sodio. Cubierta pelicular: Hidroxipropilcelulosa, Hipromelosa 3cP, Propilenglicol, Dioxido de titanio (E171), Dioxido de hierro Rojo (E172), Dioxido de hierro Amarillo (E172).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Según prescripción médica.

PRESENTACIÓN

Adempas®: envases calendario con 42, 84 o 90 comprimidos recubiertos.

Este Medicamento es Libre de Gluten (Símbolo)

No debe utilizarse luego de la fecha de vencimiento. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en un lugar seco a una temperatura no mayor a 30 °C.

Conservar los comprimidos recubiertos en el envase original.

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE Y VISTA DE LOS NIÑOS.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por: Bayer Pharma AG, Leverkusen – Alemania.

Importado y distribuido por BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) –

Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No. Venta bajo receta archivada

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Adempas_CCDS + CCPI 2+CP 6/2/15

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119



9398

Información al paciente

PRODUCTO APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

**Adempas® 0,5 mg/ Adempas® 1 mg/ Adempas® 1,5 mg/ Adempas® 2 mg/
Adempas® 2,5 mg
Riociguat 0,5 mg- 1 mg – 1,5 mg- 2 mg- 2,5 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted. No debe dárselo a otras personas. Incluso si los síntomas son los mismo que los suyos, ya que puede perjudicarles.
- Si presenta efectos secundarios, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos secundarios no mencionados en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Adempas® y para qué se usa
2. Qué necesita saber antes de tomar Adempas®
3. Cómo tomar Adempas®
4. Posibles efectos secundarios
5. Conservación de Adempas®
6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Adempas® 0.5 mg, comprimidos recubiertos

Adempas® 1.0 mg, comprimidos recubiertos

Adempas® 1.5 mg, comprimidos recubiertos

Adempas® 2.0 mg, comprimidos recubiertos

Adempas® 2.5 mg, comprimidos recubiertos

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

El principio activo es riociguat.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3852
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

9398



1. Qué es Adempas® y para qué se usa

Adempas® contiene el principio activo riociguat. Riociguat es un estimulador de la guanilato-ciclasa soluble (GCs), que actúa ensanchando las arterias pulmonares (los vasos sanguíneos que conectan el corazón con los pulmones), lo que le facilita al corazón bombear la sangre a través de los pulmones.

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC, Clase Funcional II a III de la OMS)

Adempas® se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con HPTEC, una enfermedad en la que hay una presión elevada en los vasos sanguíneos de los pulmones (arterias pulmonares) causada por coágulos sanguíneos fijos que estrechan los vasos u obstruyen el flujo sanguíneo. Una presión pulmonar elevada en los vasos sanguíneos de los pulmones implica que el corazón tiene que trabajar más para bombear sangre a través de los pulmones. Como resultado, las personas afectadas se sienten cansadas, mareadas y con dificultad para respirar (disnea).

Adempas® está destinado a ser utilizado en pacientes con HPTEC que no pueden ser operados (HPTEC inoperable) y a pacientes con presión pulmonar elevada que es persistente o recurrente tras el tratamiento quirúrgico.

Adempas® disminuye la presión elevada en los vasos sanguíneos de los pulmones y da lugar a un incremento de la capacidad de ejercicio (aumenta la capacidad para caminar de los pacientes).

Hipertensión arterial pulmonar (HAP, Clase Funcional II a III de la OMS)

Adempas® se utiliza para tratar a pacientes adultos con HAP, una enfermedad caracterizada por una presión elevada en los vasos sanguíneos (las arterias pulmonares) que transportan sangre desde el corazón a los pulmones. En los pacientes con HAP estas arterias se estrechan, de forma que el corazón tiene que trabajar más para bombear la sangre a través de las mismas. Como resultado, las personas afectadas se sienten cansadas, mareadas y con dificultad para respirar.

Adempas® disminuye la presión elevada en los vasos sanguíneos de los pulmones y da lugar a un incremento de la capacidad de ejercicio (aumenta la capacidad para caminar de los pacientes).

Adempas® puede tomarse solo o junto con ciertos medicamentos utilizados para el tratamiento de la HAP (antagonistas de los receptores de la endotelina o prostanoides).

2. Qué necesita saber antes de tomar Adempas®

BAYER S.A.
VALERIA WILBERG
FARMACÉUTICA
ASOCIADA

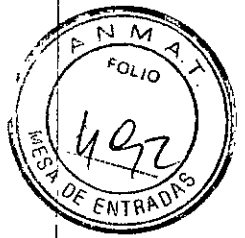
No tome Adempas®

PLB_Adempas_CCDS + CCPI 2+CP 6/2/15

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 13119

Página 37 de 47

9398



- si tiene alergia a alguno de los componentes del producto
- si está **embarazada**.
- si está tomando **nitratos** (medicamentos utilizados para el tratamiento de la presión arterial alta o enfermedades cardíacas) o **donadores de óxido nítrico** (tales como nitrito de amilo) de cualquier forma.
- si está tomando inhibidores de la PDE-5 (tales como sildenafil o tadalafil) utilizados para **el tratamiento de la presión elevada en las arterias pulmonares** (hipertensión arterial pulmonar) o de **la disfunción eréctil** (como los mencionados anteriormente o vardenafil)

Si usted se encuentra en alguna de las situaciones descritas, **informe a su médico** y no tome Adempas®.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Adempas®

- si siente **dificultad para respirar** durante el tratamiento con Adempas®, puede deberse a una acumulación de líquido en los pulmones (enfermedad venooclusiva pulmonar). Consulte a su médico.
- si ha tenido recientemente sangrado pulmonar grave o si ha sido sometido a una intervención quirúrgica para detener la **expectoración de sangre** (embolización de arterias bronquiales). En este caso puede aumentar el riesgo de sangrado pulmonar. Informe a su médico si está tomando medicamentos para **prevenir la formación de coágulos sanguíneos** (anticoagulantes). El médico controlará de forma periódica su situación.
- si tiene **problemas del corazón o circulatorios** o si está en tratamiento antihipertensivo.
- si está tomando medicamentos para el tratamiento de **infecciones por hongos** (p. ej., ketoconazol, itraconazol) o medicamentos para el **tratamiento de la infección por VIH** (p. ej., ritonavir).
- si está tomando **medicamentos contra el cáncer** denominados inhibidores de la tirosina-cinasa (p. ej., erlotinib, gefitinib) o ciclosporina: un medicamento para

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Adempas_CCDS + CCPI 2+CP 6/2/15

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARIN 38 de 47
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119



prevenir el rechazo de órganos trasplantados. En este caso su médico tendrá que controlar la presión arterial de forma periódica.

- si tiene presión arterial baja.
- si tiene **problemas del hígado**, si tiene **problemas de los riñones** o si está sometido a diálisis.

Niños y adolescentes

Adempas® no es recomendado para pacientes menores de 18 años debido a que no existe información acerca de su uso en niños y adolescentes.

Toma de Adempas® con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento.

3. Cómo tomar Adempas®

Adultos:

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Si tiene duda, consulte a su médico o farmacéutico.

El tratamiento debe instaurarse y controlarse exclusivamente por un médico con experiencia en el tratamiento de la HPTEC o HAP.

Durante las primeras semanas del tratamiento el médico medirá su presión arterial al menos cada dos semanas. Este control es necesario para decidir la dosis correcta del medicamento (Adempas® está disponible en diferentes concentraciones [0.5 mg a 2.5 mg]).

Inicio del tratamiento:

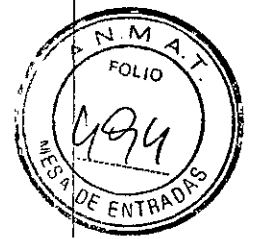
La dosis inicial recomendada de Adempas® en adultos es un comprimido de 1.0 mg tres veces al día. Los comprimidos deben tomarse tres veces al día, con aproximadamente 6 a 8 horas de diferencia, con o sin alimentos. Su médico aumentará la concentración de los comprimidos mediante incrementos de 0,5 mg tres veces al día hasta un máximo de 2.5 mg tres veces al día (dosis diaria máxima de 7.5 mg), a no ser que presente algún efecto secundario o que tenga una presión arterial muy baja. Los aumentos de la dosis deben realizarse como mínimo con 2 semanas de diferencia. Si presenta alguno de los efectos secundarios mencionados (*véase más adelante el*

apartado "Posibles efectos secundarios"), consulte a su médico.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 15119

9398



Dosis de mantenimiento:

Su médico seguirá recetándole Adempas® a la dosis máxima que sea confortable para usted, a no ser que presente algún efecto secundario o que tenga la presión arterial muy baja. Si presenta alguno de los efectos secundarios mencionados (*véase más adelante el apartado "Posibles efectos secundarios"*), consulte a su médico.

Suspensión del tratamiento:

Consulte a su médico antes de reiniciar el tratamiento en caso que tenga que interrumpir el tratamiento durante 3 días o más.

Otros medicamentos

Los medicamentos utilizados para el tratamiento de enfermedades del estómago o acidez, tales como hidróxido de aluminio / carbonato de magnesio, deben tomarse al menos una hora después de la administración de Adempas® (*véase el apartado anterior sobre "Uso de otros medicamentos con Adempas®"*).

Si toma más Adempas® del que debiera

Podría presentar los efectos secundarios mencionados más adelante (*véase el apartado "Posibles efectos secundarios"*). Consulte a su médico para el tratamiento de cualquiera de los síntomas que aparezcan o concurra al hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555

Si olvidó tomar Adempas®

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. En el caso de que haya omitido una dosis debe continuarse el tratamiento con la dosis siguiente, como estaba previsto.

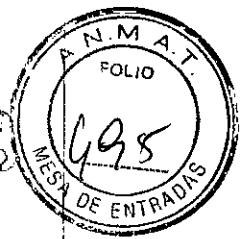
BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

PLB_Adempas_CCDS + CCPI 2+CP 6/2/15

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

Página 40 de 47

9398



Si deja de tomar Adempas®

No deje de tomar Adempas® sin informarle primero a su médico, ya que este medicamento previene la aparición de condiciones graves.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

No tome:

- **donadores de óxido nítrico** (tales como nitrito de amilo)
- **nitratos** (medicamentos utilizados para el tratamiento de la presión arterial alta o enfermedad cardíaca)
- inhibidores de la PDE-5 (tales como **sildenafil o tadalafil**), medicamentos utilizados para el tratamiento de la presión elevada en las arterias pulmonares (hipertensión arterial pulmonar) o de la disfunción eréctil (como **los mencionados anteriormente o vardenafil**)

Evite tomar:

- medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones **por hongos** (p. ej., **ketoconazol, itraconazol**)
- medicamentos para el tratamiento de la infección por VIH (p. ej., **ritonavir**)

Use con precaución:

- **ciclosporina** (medicamento utilizado para prevenir el rechazo de órganos trasplantados)
- **erlotinib o gefitinib** (medicamentos contra el cáncer)
- **fenitoína y carbamazepina** (medicamentos antiepilépticos), **fenobarbital** (medicamento antiepiléptico, sedante), y **hierba de San Juan** (hierba medicinal para el tratamiento de la depresión)

BAKER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

BAKER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARÓ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 13119

Tomar al menos una hora después de tomar Adempas®:

9 39 8



- **hidróxido de aluminio / hidróxido de magnesio** (utilizado para tratar enfermedades del estómago o acidez)

Toma de Adempas® con alimentos y bebidas

Adempas® puede tomarse con y sin alimentos.

Adempas® y Fumar

Si es **fumador**, es recomendable que deje de fumar, ya que el tabaquismo puede reducir la eficacia de Adempas®. Consulte a su médico si deja de fumar o comienza a fumar durante el tratamiento, ya que podría ser necesario un ajuste de la dosis.

Embarazo y lactancia

No tome Adempas® durante el embarazo. Si existe alguna posibilidad de embarazo, debe utilizar medidas anticonceptivas confiables mientras tome Adempas®. Si está embarazada, cree que podría estarlo o tiene intención de embarazarse, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar Adempas®.

Si está en periodo de lactancia, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Adempas®, ya que podría ser perjudicial para el bebé. Es necesario decidir si conviene suspender la lactancia o suspender el tratamiento con Adempas®.

Conducción y uso de máquinas

El mareo es un efecto secundario frecuente, que puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas (*véase más adelante el apartado "Posibles efectos secundarios"*). Debe estar consciente de los efectos secundarios provocados por Adempas® que usted presenta antes de conducir o utilizar máquinas.

Adempas® contiene lactosa

Si le han comunicado que tiene intolerancia a ciertos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

4. Posibles efectos secundarios

Al igual que todos los medicamentos, Adempas® puede producir efectos secundarios, aunque no toda las personas los presenten.

Los efectos secundarios más **graves son expectoración de sangre (hemoptisis)** y

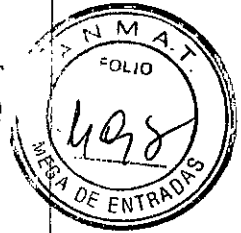
PLB_Adempas_CCDS + CCPI 2+CP 6/2/15

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MÁTRICULA PROFESIONAL 15919

Página 42 de 47

BAYER S.A.
VALENTINA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

9398



sangrado de los pulmones (hemorragia pulmonar), habiéndose observado casos mortales.

Los efectos secundarios más **frecuentes**, que pueden darse en más de 1 de cada 10 personas tratadas con Adempas® son **dolor de cabeza, mareos, indigestión** (dispepsia), **hinchazón de las extremidades** (edema periférico), **náuseas, diarrea y vómitos**.

Otros posibles efectos secundarios se enumeran a continuación por orden de frecuencia:

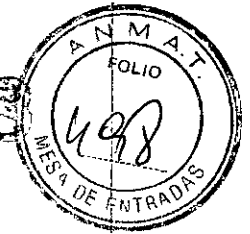
Muy frecuentes (*pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas*)

- Dolor de cabeza
- Mareo
- Indigestión (dispepsia)
- Hinchazón de las extremidades (edema periférico)
- Náuseas
- Diarrea
- Vómitos

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 16119

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

9398



Frecuentes (*pueden afectar hasta un máximo de 1 de cada 10 personas*)

- Inflamación del aparato digestivo (gastroenteritis)
- Disminución del número de glóbulos rojos (anemia, incl. los parámetros analíticos correspondientes)
- Latidos cardiacos rápidos o irregulares (palpitaciones)
- Presión arterial baja (hipotensión)
- Expectorcación de sangre (hemoptisis)
- Sangrado nasal (epistaxis)
- Congestión de la nariz (congestión nasal)
- Inflamación del estómago (gastritis)
- Acidez gástrica (enfermedad por reflujo gastroesofágico)
- Dificultad para tragar (disfagia)
- Dolor de estómago e intestinal (dolor abdominal y gastrointestinal)
- Estreñimiento
- Hinchazón del estómago (distensión abdominal)

Poco frecuentes (*pueden afectar a un máximo de 1 de cada 100 personas*)

- **Hemorragia en los pulmones** (hemorragia pulmonar)

Si experimenta efectos secundarios, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos secundarios no mencionados en este prospecto.

5. Conservación de Adempas®

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE Y VISTA DE LOS NIÑOS.

Conservar en un lugar seco a una temperatura no mayor a 30 °C.

No debe utilizarse luego de la fecha de vencimiento.

La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APC DER

PEB_Adempas_CCDS + CCPI 2+CP 6/2/15

BAYER S.A.
RICARDO GUMIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13719

0398



Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Adempas®

-El principio activo es riociguat.

Cada comprimido recubierto contiene 0.5 mg, ó 1.0 mg, ó 1.5 mg, ó 2.0 mg, ó 2.5 mg de riociguat.

- Los demás componentes son:

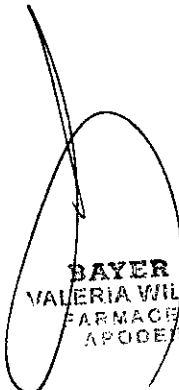
Núcleo del comprimido:

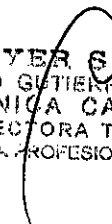
- Celulosa microcristalina
- Crospovidona
- Hipromelosa 5 cP
- Lactosa monohidratada
- Estearato de magnesio
- Laurilsulfato de sodio

Cubierta pelicular:

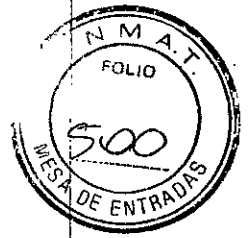
Comprimidos de 0.5 mg:

- Hidroxipropilcelulosa
- Hipromelosa 3 cP
- Propilenglicol
- Dióxido de titanio (E 171)


BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

9398



Comprimidos de 1.0 mg y 1.5 mg:

- Hidroxipropilcelulosa
- Hipromelosa 3 cP
- Propilenglicol
- Dióxido de titanio (E 171)
- Óxido de hierro amarillo (E 172)

Comprimidos de 2.0 mg y 2.5 mg:

- Hidroxipropilcelulosa
- Hipromelosa 3 cP
- Propilenglicol
- Dióxido de titanio (E 171)
- Óxido de hierro rojo (E 172)
- Óxido de hierro amarillo (E 172)

Este medicamento es libre de Gluten (símbolo)

Aspecto de Adempas® y contenido del envase

Adempas® está disponible en envases de:

42, 84 o 90 comprimidos recubiertos

Adempas® 0.5 mg, comprimidos recubiertos:

Comprimidos blancos, de 6 mm, grabados con la cruz de Bayer en una cara y "0.5" y una "R" en la otra cara.

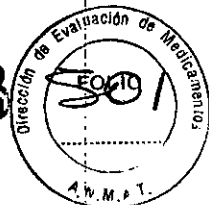
Adempas® 1.0 mg, comprimidos recubiertos:

Comprimidos de color amarillo claro, de 6 mm, grabados con la cruz de Bayer en una cara y "1" y una "R" en la otra cara.

Adempas® 1.5 mg, comprimidos recubiertos:

Comprimidos de color naranja amarillento, de 6 mm, grabados con la cruz de Bayer en una cara y "1.5" y una "R" en la otra cara.

9398



Adempas® 2.0 mg, comprimidos recubiertos:

Comprimidos de color naranja claro, de 6 mm, grabados con la cruz de Bayer en una cara y "2" y una "R" en la otra cara.

Adempas® 2.5 mg, comprimidos recubiertos:

Comprimidos de color naranja rojizo, de 6 mm, grabados con la cruz de Bayer en una cara y "2.5" y una "R" en la otra cara.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Puede solicitar más información sobre este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por: Bayer Pharma AG, Leverkusen – Alemania.

Importado y distribuido por BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) – Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No.

Venta bajo receta archivada

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119