



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N°

13070

BUENOS AIRES, 30 NOV 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010234-16-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ADEMPAS / RIOCIGUAT, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RIOCIGUAT 0,5 mg - 1 mg - 1,5 mg - 2 mg - 2,5 mg; aprobada por Certificado N° 57.814.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y 2349/97 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la



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

DISPOSICIÓN Nº

- 13070

Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y Decreto Nº 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ADEMPAS / RIOCIGUAT, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RIOCIGUAT 0,5 mg - 1 mg - 1,5 mg - 2 mg - 2,5 mg; aprobada por Certificado Nº 57.814 y Disposición Nº 9398/15, propiedad de la firma BAYER S.A., cuyos textos constan de fojas 234 a 257, 273 a 296 y 312 a 335, para los prospectos,



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

DISPOSICIÓN Nº

**13070**

de fojas 258 a 262, 297 a 301 y 336 a 340, para los rótulos y de fojas 263 a 272, 302 a 311 y 341 a 350, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 9398/15 los prospectos autorizados por las fojas 234 a 257, los rótulos autorizados por las fojas 258 a 262 y la información para el paciente autorizada por las fojas 263 a 272, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 57.814 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-010234-16-4

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

**13070**

Dr. ROBERTO LEDE  
Subadministrador Nacional  
- A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **13070** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.814 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAYER S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ADEMPAS / RIOCIGUAT, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RIOCIGUAT 0,5 mg - 1 mg - 1,5 mg - 2 mg - 2,5 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 9398/15.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011205-14-7.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, Rótulos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 9398/15.	Prospectos de fs. 234 a 257, 273 a 296 y 312 a 335, corresponde desglosar de fs. 234 a 257. Rótulos de fs. 258 a 262, 297 a 301 y 336 a 340, corresponde desglosar de fs. 258 a 262. Información para el paciente de fs. 263 a 272, 302 a 311 y 341 a 350, corresponde desglosar de fs. 263 a 272.-

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten mark]*



2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional

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

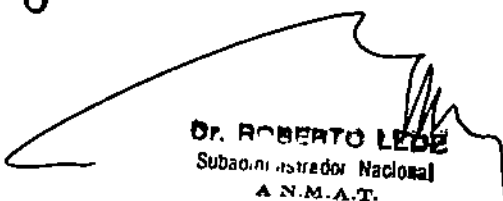
El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del RÉM a la firma BAYER S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 57.814 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **30 NOV 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-010234-16-4

DISPOSICIÓN N° **13070**

Jfs

  
Dr. ROBERTO LEBE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

4 us

EX 3.

30 NOV 2011

- 13070



PROYECTO DE PROSPECTO

PRODUCTO APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Adempas® 0,5mg/Adempas® 1mg/Adempas® 1,5mg/Adempas® 2mg/Adempas® 2,5mg

Riociguat 0,5 mg- 1 mg – 1,5 mg- 2 mg- 2,5 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 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, Dióxido 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, Hipromelosa (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, Dióxido de titanio (E171) 0.82 mg, Óxido 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, Hipromelosa (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, Dióxido de titanio (E171) 0.73 mg, Óxido de hierro Amarillo (E172) 0.10 mg.

**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) 0.83 mg.

*Imp*

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3092 - 16100SEHD1 Munro  
JUAN LUIS ROJAS  
DIPLOMADO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3092 - 16100SEHD1 Munro  
VERÓNICA ALCAZAR  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

Adempas\_CCDS 03 + 04



titanio (E171) 0.61 mg, Óxido de hierro Rojo (E172) 0.02 mg, Óxido 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, Óxido de hierro Rojo (E172) 0.08 mg, Óxido 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 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**

Grupo farmacoterapéutico: Antihipertensivos para la hipertensión pulmonar arterial.

Código ATC: C02KX05.

**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-GC-GMPc.

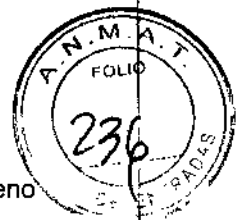
*imp*

Adempas\_CCDS 03 +04

**BAYER S.A.**  
 Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1608BND) Munro  
 J. JOSÉ P. LUIS ROSE  
 APODERADO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343

**VERÓNICA A. CASANO**  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA PROFESIONAL N° 19.114 de 39

Página 2 de 39



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.

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.

*mej*

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).

**BAYER S/A**  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B/30580) Munro  
**JOSE LUIS ROLE**  
APODERADO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro  
**VERÓNICA A. CASARO**  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119



18070



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

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 mejorías en la distancia caminada 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 el placebo en el caso de las siguientes variables secundarias de eficacia:

*lung*

- 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:  $-444 \text{ ng/l}$ , 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

**BAYER S.A.**  
 Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro  
 Adempas\_CCDS 03 + 04  
 LUIS ROCE  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRÍCULA PROFESIONAL N° 11.343

**BAYER S.A.**  
 Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro  
 VERÓNICA A. CASARO  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRÍCULA PROFESIONAL N° 12.118



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 jerárquicos<sup>1</sup>) 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;  $p < 0.0001$ ).
- 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 ( $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) Riociguat (ADI) (n = 151)	791 (432)	-226 (248)	-246	de -303 a -190	< 0.0001
RVP ( $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) 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)	-	-	-

*prop*

**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%)

<sup>1</sup> 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.



Deterioro	9 (5%)	6 (7%)
Valor de p = 0.0026		

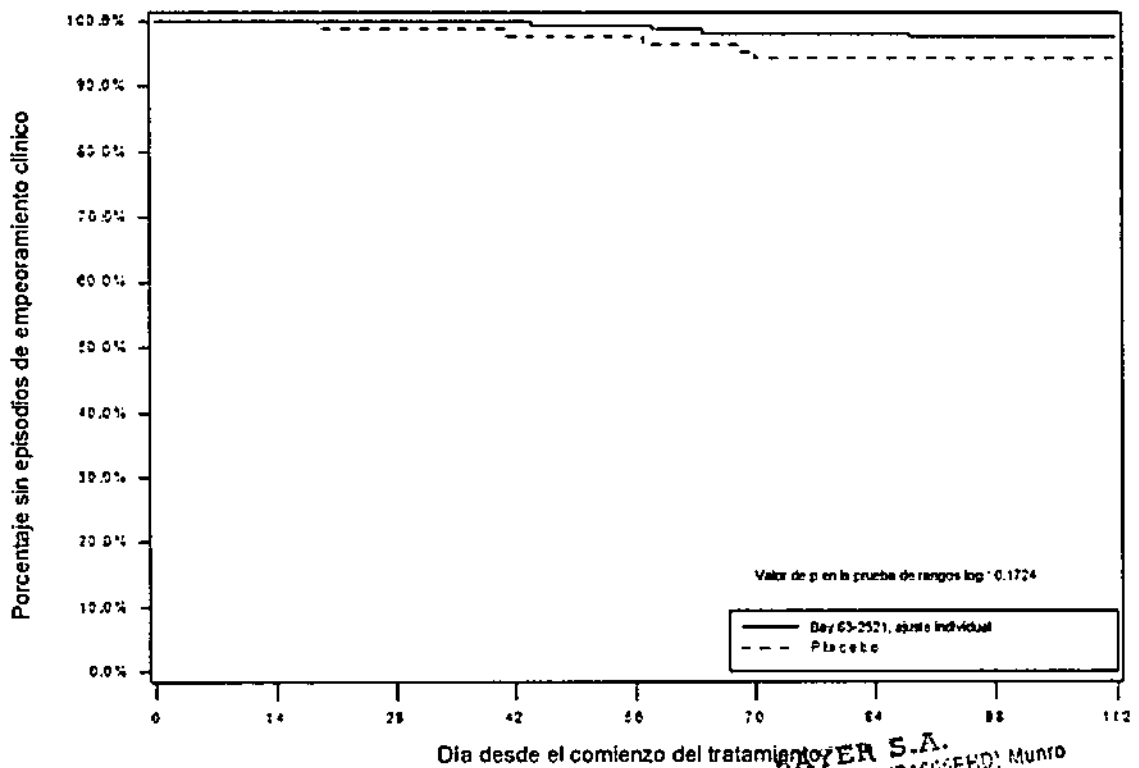
**Tabla 4: Efectos de riociguat sobre los episodios de empeoramiento clínico (conjunto de análisis por ITT) en el estudio CHEST-1**

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**



*WJ*

Parámetros hemodinámicos

Adempas\_CCDS 03 + 04

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3852 (B1605EHD) Munro  
**VERÓNICA A. CASARO**  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3852 (B1405EHD) Munro  
**JOSÉ LUIS ROLE**  
APODERADO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343



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,  $p < 0.0001$ ), y un aumento del índice cardiaco ( $0.47 \text{ L/min/m}^2$ ;  $p < 0.0001$ ) 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, a, 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 <sub>2</sub> (%)	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 <sup>2</sup> )	0.45	-0.01	0.47	de 0.33 a 0.62	< 0.0001	< 0.0001
RVP* (dyn*s*cm <sup>-5</sup> )	-226	23.1	-246.43	de -303.33 a -189.53	< 0.0001	< 0.0001
IRVP (dyn*s*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup> )	-397	48.3	-448.95	de -553.62 a -344.27	< 0.0001	< 0.0001
RVS (dyn*s*cm <sup>-5</sup> )	-445	16.6	-478.24	de -602.30 a -354.19	< 0.0001	< 0.0001
IRVS (dyn*s*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup> )	-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.

*imp*



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*

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. 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

Adempas\_CCDS 03 + 04  
 Ricardo Gutiérrez 2552 (B1605EHD) Munro  
 JOSE LUIS ROLO  
 APROBADO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 11.343

VERÓNICA A. CASARO  
 APROBADO  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 18.118

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<sup>2</sup>) 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 (m) IC del 95%	38 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 mejoras en la distancia de caminata se añadieron las mejoras sistemáticas en los criterios de valoración secundarios clínicamente relevantes.

Se demostró una mejora 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 dyn\*s\*cm<sup>-5</sup>; IC del 95%: de -281 a -170; p< 0.0001; véase la Tabla 7).

<sup>2</sup> Tres pacientes habían sido tratados previamente con un ERA y un análogo de la prostaciclina al mismo tiempo.

*imp*



- 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, 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 jerárquicos<sup>3</sup>) 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 (dyn*s*cm <sup>-5</sup> ) Riociguat (ADI) (n = 232)	791 (453)	-223 (260)	-226	de -281 a -170	< 0.000 1
RVP (dyn*s*cm <sup>-5</sup> ) Placebo (n = 107)	834 (477)	-9 (317)	-	-	-
NT-proBNP (ng/l) Riociguat (ADI) (n = 228)	1027 (1799)	-198 (1721)	-432	de -782 a -82	< 0.000 1
NT-proBNP (ng/l)	1228	232	-	-	-

*Imp*

<sup>3</sup> Ninguno de los criterios de valoración posteriores puede considerarse estadísticamente significativo en un 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.

-13070



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

*lup*

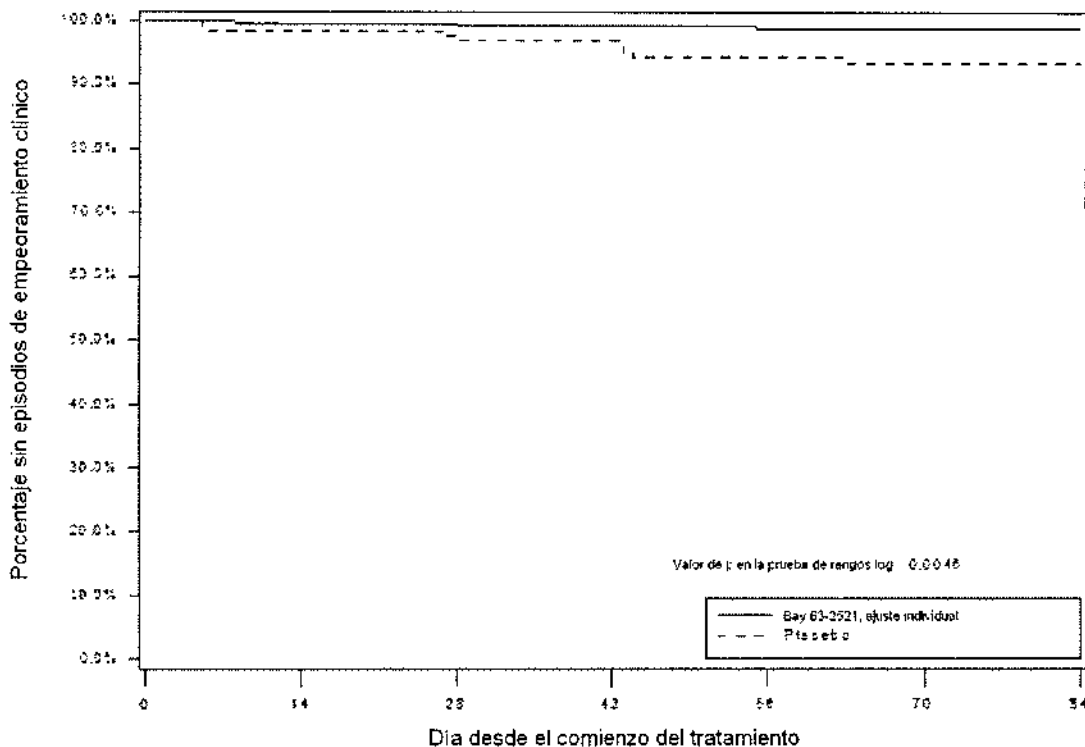
**BAYER S.A.**  
 Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EH0) Mulin  
**JOSE WISKULE**  
 APODERADA  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA PROFESIONAL N° 17.343

**BAYER S.A.**  
 Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EH0) Mulin  
**VERÓNICA A. CASARU**  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA PROFESIONAL N° 18115





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 ( $0.56 \text{ L/min/m}^2$ ;  $p < 0.0001$ ) 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.

*huf*

**BAYER S.A.**  
 Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro  
 JOSÉ LUIS ROLE  
 APODERADO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRÍCULA PROFESIONAL N° 11.343

**BAYER S.A.**  
 Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro  
 VERÓNICA A. CASANO  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRÍCULA PROFESIONAL N° 12.118



**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 a, 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 <sub>2</sub> (%)	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 <sup>2</sup> )	0.54	-0.02	0.56	de 0.44 a 0.69	< 0.0001	< 0.0001
RVP* (dyn*s*cm <sup>-5</sup> )	-223	-8.9	-225.72	de -281.37 a -170.08	< 0.0001	< 0.0001
IRVP (dyn*s*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup> )	-374	-22.4	-376.81	de -468.90 a -284.72	< 0.0001	< 0.0001
RVS (dyn*s*cm <sup>-5</sup> )	-448	-67.5	-394.57	de -472.95 a -316.19	< 0.0001	< 0.0001
IRVS (dyn*s*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup> )	-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.

esto 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%.

*Pacientes con hipertensión pulmonar asociado a neumonía intersticial idiopática (HP-NII)*

Un estudio fase II randomizado, doble ciego, controlado con placebo (RISE-IIP) para evaluar la eficacia y seguridad de riociguat en pacientes con hipertensión pulmonar sintomática asociado a neumonía intersticial idiopática (HP-NII) fue finalizado tempranamente. Los resultados

interinos mostraron un riesgo incrementado de mortalidad y eventos adversos serios en sujetos

40307



que recibían riociguat, comparado con los que recibían placebo. La información disponible no indica un beneficio del tratamiento con riociguat en esos pacientes con una significancia clínica. Por lo tanto, riociguat está contraindicado en pacientes con hipertensión pulmonar asociado a neumonía intersticial idiopática (véase el apartado "Contraindicaciones").

**Propiedades Farmacocinéticas**

**Absorción**

La biodisponibilidad absoluta de riociguat es elevada (94%). Riociguat se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (C<sub>máx.</sub>) entre 1 y 1.5 horas después de la administración del comprimido.

La ingesta de alimentos no afecta al ABC de riociguat. La C<sub>máx.</sub> se vio ligeramente reducida (disminución del 35%). Este efecto no se considera clínicamente relevante. Por consiguiente, riociguat pueda administrarse con o sin alimentos.

La biodisponibilidad (AUC y C<sub>max</sub>) es comparable para Adempas administrado oralmente como comprimidos triturados suspendidos en puré de manzana o en agua, comparado con el comprimido entero (véase el apartado "Posología y Forma de Administración").

**Distribución**

La unión a las proteínas plasmáticas en los humanos es alta, de aproximadamente 95%, siendo la seroalbúmina y la glucoproteína ácida α1 los principales componentes a los que se une el fármaco.

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

**Metabolismo / biotransformación**

La N-desmetilación, catalizada por CYP 1A1, CYP 3A4, CYP 3A5 y CYP 2J2, es la principal ruta de biotransformación de riociguat, que da lugar a su principal metabolito activo circulante (actividad farmacológica: de 1/10 a 1/3 de la de riociguat), que a su vez se metaboliza para formar el compuesto N-glucurónido, que es farmacológicamente inactivo.

El CYP1A1 cataliza la formación del principal metabolito de riociguat en el hígado 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.

**Eliminación / excreción**

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 través de los riñones.

Aproximadamente 9 - 44% de la dosis administrada se encontró en forma de riociguat sin cambios en las heces.

Según los estudios *in vitro*, riociguat y su principal metabolito son sustratos de las proteínas transportadoras gp-P (glucoproteína P) y BCRP (proteína de resistencia del cáncer de mama).

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

*mf*

JOEL GUILLERMO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 11.343

Ricardo Gutiérrez 3652 (B1005EHD) Munro  
VERÓNICA A. CASARU  
APROBADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 11.343

-13070



**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 ( $\geq 65$  años) debe tenerse precaución especial durante el ajuste de la dosis individual.

Los pacientes ancianos ( $\geq 65$  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").

**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").

*huf*

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro  
JOSE LUIS ROLE  
APODERADO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 11.343

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro  
VERÓNICA A. CASARO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 11.343



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.

## **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  $\geq 95$  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.

#### ***Comprimidos triturados***

Para los pacientes que no puedan tragar los comprimidos enteros, los comprimidos de Adempas pueden ser triturados y mezclados con agua o alimentos livianos como pure de

Adempas\_CCDS 03 + 04

Ricardo Guzmán 3692 (B1605EHD) Muro  
**JOSE LUIS ROLE**  
 APODERADO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 11.343

BAYER S.A.  
 (B1605EHD) Muro  
**VERÓNICA A. URSANO**  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.118

-13070



manzana, inmediatamente antes de su uso y administración oral (véase el apartado "Propiedades Farmacocinéticas").

#### **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").

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").

Adempas® está contraindicado en pacientes con hipertensión pulmonar asociado a neumonía intersticial idiopática (HP-NII) (véase el apartado "propiedades farmacodinámicas").

#### **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

Adempas\_CCDs 03 40404 TECNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343

Ricardo Gutiérrez 3652 (B16) SEN  
VERÓNICA A. CASANO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119



presión arterial. Antes de recetar Adempas®, el médico debe sopesar cuidadosamente si los pacientes con ciertos trastornos subyacentes pueden verse perjudicados por dichos efectos vasodilatadores (p. ej., pacientes tratados con 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, CYP3A5, CYP2J2), excreción directa por vía biliar/fecal del fármaco sin cambios y excreción renal del fármaco sin cambios mediante 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<sub>máx</sub>. La

*imp*

BAYER S.A. BAYER S.A.  
 VERÓNICA A. CASARU  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRÍCULA PROFESIONAL N° 12.119

3070



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.

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.

La falta de interacción farmacocinética mutua entre riociguat y el sustrato de CYP3A4 midazolam fue demostrada *in vivo*.

Las pacientes no deben quedar embarazadas durante la terapia con Adempas (véase el apartado "Contraindicaciones"). Riociguat (2,5 mg tres veces por día) no tuvo efectos





significativos en la exposición con anticonceptivos orales combinados conteniendo levonorgestrel y etinilestradiol cuando se administraron concomitantemente en mujeres sanas. 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.

*Handwritten signature*

Adempas\_CCDS 03 + 04  
MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343

Ricardo Gutiérrez 3652 (8100351)  
VERÓNICA A. CASARU  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 12.118



### 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 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®.

### EFFECTOS 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

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

**BAYER S.A.**

Ricardo Gutiérrez 3852 (B16,558) Monte

Adempas\_CCDS 03 + 04

PROBADO

DIRECCIÓN GENERAL DE

MATRÍCULA PROFESIONAL N° 1.343

**BAYER S.A.**

Ricardo Gutiérrez 3852 (B16,558) Monte

VERÓNICA CASAKO

CO-DIRECTORA TÉCNICA

MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.440

Página 21 de 39

13070



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 acuerdo: 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)	

BAYER S.A.

Ricardo Gutiérrez 1652 (B1605EH0) Munro

JOHN H. CASARO

Adempas\_CCDS 03 + 04

MATRICULA PROFESIONAL Nº 11.343

BAYER S.A.

Ricardo Gutiérrez 1652 (B1605EH0) Munro

VERÓNICA A. CASARO

APCDEGRADA

CO-DIRECTORA

Página 22 de 39

MATRICULA PROFESIONAL Nº 11.343



Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea		
Trastornos cardiacos		Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemoptisis Epistaxis Congestión nasal	Hemorragia pulmonar*
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 cardiovascular. Debido a la elevada unión a las proteínas plasmáticas de riociguat, no se espera que sea dializable.

**INCOMPATIBILIDADES:**

No conocidas a la fecha.

Adempas\_CCDS 03 + 04  
 Ricardo Gutiérrez 3652 (B1600JRA) Munro  
 JOSE LUIS ROLE  
 APODERADO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRICULA PROFESIONAL Nº 11 343

BALBA S.A.  
 Ricardo Gutiérrez 3652 (B1600JRA) Munro  
 VERÓNICA A. CASAKO  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA PROFESIONAL Nº 28.119

mp



**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. 57.814

Venta bajo receta archivada.

CCDS 03 + 04

Fecha de última rev.

*Handwritten signature*

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro  
JOSÉ LUIS ROLE  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL Nº 11343

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro  
VERÓNICA A. CASAKO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.119

=13070



**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, Dióxido 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. 57.814

Venta bajo receta archivada.

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro  
JOSÉ LUIS ROLE  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 11.343

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro  
**VERÓNICA A. CASAKO**  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 18.118

-13070



**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, Dióxido de titanio (E171), Óxido 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 VSITA 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. 57.814

Venta bajo receta archivada.

*Handwritten signature*

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro  
**JOSÉ LUIS ROLE**  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 11.343

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro  
**VERÓNICA A. CASARO**  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

-13070



**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, Dióxido de titanio (E171), Óxido 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) –

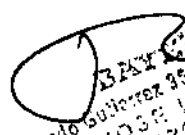
Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No. 57.814

Venta bajo receta archivada

  
BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro  
JOSÉ LUIS R. ROLE  
APODERADO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 11.343

  
BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro  
VERÓNICA A. CASAKO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.119



-13070



**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, Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro Rojo (E172), Óxido 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. 57.814

Venta bajo receta archivada

  
BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro  
JOSÉ LUIS ROLE  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 11.343

BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro  
VERÓNICA A. CASANO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

1907



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® 2,5 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio Activo: 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, Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro Rojo (E172), Óxido 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. 57.814

Venta bajo receta archivada

*huf*

*[Handwritten Signature]*  
BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro  
JOSÉ LUIS ROLE  
APROBADO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 11.343

*[Handwritten Signature]*  
BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro  
VERÓNICA A. CASARO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 18.119



**INFORMACIÓN AL PACIENTE**  
**PRODUCTO APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

**Adempas® 0,5mg/Adempas® 1mg/Adempas® 1,5mg/Adempas® 2mg/Adempas® 2,5mg**  
**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

El principio activo es riociguat.

**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\_CCDS 03 + 04

**BAYER S.A.**  
 Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605END) Munro  
 JOSE LUIS ROL  
 APODERADO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 11.343

**BAYER S.A.**  
 Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605END) Munro  
 VERÓNICA A. CASARO  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.118



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®?

### No tome Adempas®

- 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 la causa de la presión elevada en su circulación pulmonar, es una neumonía idiopática intersticial (una enfermedad que provoca cicatrices en los pulmones, de causa desconocida).

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez (1962) (10105842) Munro  
**JOSÉ LUIS ROLÉ**  
APODERADO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL Nº 11.343

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez (1962) (10105842) Munro  
**VERÓNICA CASAKO**  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.119



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 tirosinasa (p. ej., erlotinib, gefitinib) o ciclosporina: un medicamento para **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.

Si tiene las siguientes condiciones:

- **presión arterial baja** (<95 mm Hg) al inicio del tratamiento
- **problemas severos del hígado** (insuficiencia hepática, grado C de la clasificación de Child Pugh)
- **problemas severos de riñón** (aclaramiento de creatinina <15 ml/min o si está sometido a diálisis)

El uso de Adempas no está recomendado, ya que no hay estudios del uso de Adempas en pacientes con esas condiciones.

**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.

*huf*

BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 13652 (B1605END) Munro  
VERÓNICA A. CASARU  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 11.343

BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 13652 (B1605END) Munro  
VERÓNICA A. CASARU  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 12.119



**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.

**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.

**Comprimidos triturados**

Si tiene dificultad para tragar el comprimido entero, consulte con su médico acerca de otras formas de tomar Adempas. Los comprimidos pueden ser triturados y mezclados con agua o alimentos livianos como puré de manzana inmediatamente antes de tomarlos.

**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.

*huf*

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1600EHO) Munro  
VERÓNICA A. CASARU  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL Nº 11.343

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1600EHO) Munro  
VERÓNICA A. CASARU  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL Nº 11.343



**Consideraciones especiales para pacientes con problemas de hígado o riñones**

Deberá consultar con su médico si tiene problemas de hígado o riñones. Su dosis podrá ser ajustada.

Si tiene problemas severos de hígado (insuficiencia hepática, grado C de la clasificación de Child Pugh) o problemas severos de riñón (aclaramiento de creatinina <15ml/min o si está sometido a diálisis) no deberá tomar Adempas, ya que no hay información acerca del uso de Adempas en pacientes con estas condiciones.

**Pacientes de 65 años o mayores**

Si tiene 65 años o más, su médico podrá decidir ajustar la dosis de Adempas.

**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 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.

**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.

*Wp*

**WYEE S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3052 (B13) BEND. Munro  
VERÓNICA A. CASARU  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL Nº 11.343

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3052 (B13) BEND. Munro  
VERÓNICA A. CASARU  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL Nº 11.119



*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)
- **granisetron** (medicamento utilizado para tratar náuseas y vómitos)
- **fenitoína y carbamazepina** (medicamentos antiepilépticos), **fenobarbital** (medicamento antiepiléptico, sedante), y **hierba de San Juan** (hierba medicinal para el tratamiento de la depresión)

*Tomar al menos una hora después de tomar Adempas®:*

- **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.

*Imp*

**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®.

**RICARDO GUTIÉRREZ**  
 RICARDO GUTIÉRREZ  
 DIRECTOR  
 MATRÍCULA PROFESIONAL N° 38.119

**VERÓNICA A. CASANO**  
 AFODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRÍCULA PROFESIONAL N° 38.119



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 **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:**

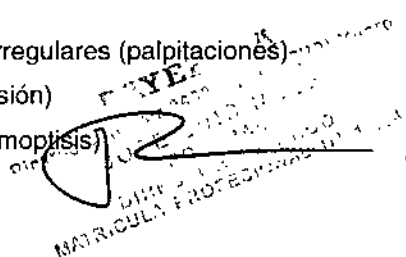
**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

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

**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)
- Expectoración de sangre (hemoptisis)
- Sangrado nasal (epistaxis)

*Imp*





- 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.

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, o 1.0 mg, o 1.5 mg, o 2.0 mg, o 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

*huf*

**BAYER S.A.**  
 Ricardo Gutiérrez 3652 (B1609SER) Munro  
 JOSE LUIS FOLLE  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 11.343

**BAYER S.A.**  
 Ricardo Gutiérrez 3652 (B1609SER) Munro  
 VERÓNICA A. CASANO  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

**Cubierta pelicular:**Comprimidos de 0.5 mg:

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

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.

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.

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1609EHD) Monte  
AGROFARMACIA S.A.  
DIRECTOR GENERAL  
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 1.043

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1609EHD) Monte  
**VERÓNICA A. CASARO**  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 19.112



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. 57.814

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.

*Handwritten signature*

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro  
JOSÉ LUIS ROLE  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 11249

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro  
VERÓNICA A. CASARU  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 18.118