



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-69493892-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-69493892-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER SA 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° 57814.

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 Circular N° 4/13.

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 N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BAYER SA propietaria de 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; el nuevo proyecto de rótulos obrante en el documento IF-2022-00924812-APN-DERM#ANMAT; IF-2022-00924708-APN-DERM#ANMAT; IF-2022-00924620-APN-DERM#ANMAT; IF-2022-00924542-APN-DERM#ANMAT e IF-2022-00924448-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-00925032-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-00924958-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57814, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-69493892-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.02.10 13:49:28 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.10 13:49:30 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

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 mg de Riociguat (micronizado).

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.

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 AG, Leverkusen – Alemania.

Acondicionado por: Bayer AG, Leverkusen o Stegemann – 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

Lote:

Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-69493892 ROT 2mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.01.04 18:16:42 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.04 18:16:43 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

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 (micronizado).

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.

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 AG, Leverkusen – Alemania.

Acondicionado por: Bayer AG, Leverkusen o Stegemann – 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

Lote:

Vencimiento:



CASARO Veronica Alicia
CUIL 27226564611



FABRIZIO Silvia Marta
CUIL 23185977854



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-69493892 ROT 2.5mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.01.04 18:16:25 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.04 18:16:25 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

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

COMPOSICION

Adempas® 0,5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio Activo: 0,5 mg de Riociguat.

Excipientes: Núcleo del comprimido recubierto: Celulosa Microcristalina 35.00 mg,

Crospovidona 6.00 mg, Hipromeolsa (5cP) 3.00 mg, Lactosa monohidratada 39.80 mg,

Estearato de magnesio 0.60 mg, Laurilsulfato de sodio 0.10 mg. Cubierta pelicular:

Hidroxipropilcelulosa 1.10 mg, Hipromelosa (3cP) 0.36 mg, Propilenglicol 0.21 mg, Dióxido de titanio (E171) 0.83 mg.

Adempas® 1 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio Activo: 1 mg de Riociguat (micronizado).

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 (micronizado).

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 (micronizado).

Excipientes: Núcleo del comprimido recubierto: Celulosa Microcristalina 35.00 mg,

Crospovidona 6.00 mg, Hipromeolsa (5cP) 3.00 mg, Lactosa monohidratada 38.20 mg,

Estearato de magnesio 0.60 mg, Laurilsulfato de sodio 0.20 mg. Cubierta pelicular:

Hidroxipropilcelulosa 1.10 mg, Hipromelosa (3cP) 0.36 mg, Propilenglicol 0.21 mg, Dióxido de titanio (E171) 0.61 mg, 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 (micronizado).

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 (E 171) 0.35 mg, Óxido de hierro Rojo (E 172) 0.08 mg, Óxido de hierro Amarillo (E 172) 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-GCs-GMPc.

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

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

Eficacia clínica

Eficacia en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)

CHEST

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 Adempas 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 Adempas cada 2 semanas teniendo en cuenta la presión arterial sistólica y los signos o síntomas de hipotensión del paciente. Se alcanzó una dosis individualizada al final del ajuste.

Criterios de valoración de la eficacia:

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

Criterio principal de valoración:

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

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

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

Muestra total de pacientes	Adempas (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	Adempas (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	Adempas (ADI) (n = 52)	Placebo (n = 20)
Inicio (m) (DT)	360 (78)	374 (72)
Cambio desde la basal (m) (DT)	27 (68)	2 (73)
Diferencia corregida por placebo (m) IC del 95%	27 de -10 m a 63 m	

Criterios de valoración secundarios:

A las mejoras en la distancia caminada se añadieron las mejoras consistentes 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:

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

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

- El tiempo hasta el empeoramiento clínico: los pacientes tratados con Adempas 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 Adempas (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 Adempas 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 Adempas sobre la RVP y el NT-proBNP en la semana 16 (última visita) en el estudio CHEST-1

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

Tabla 3: Efectos de Adempas 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	Adempas (n = 173)	Placebo (n = 87)
Mejoría	57 (33%)	13 (15%)
Estable	107 (62%)	68 (78%)
Deterioro	9 (5%)	6 (7%)
Valor de p = 0.0026		

¹ 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.

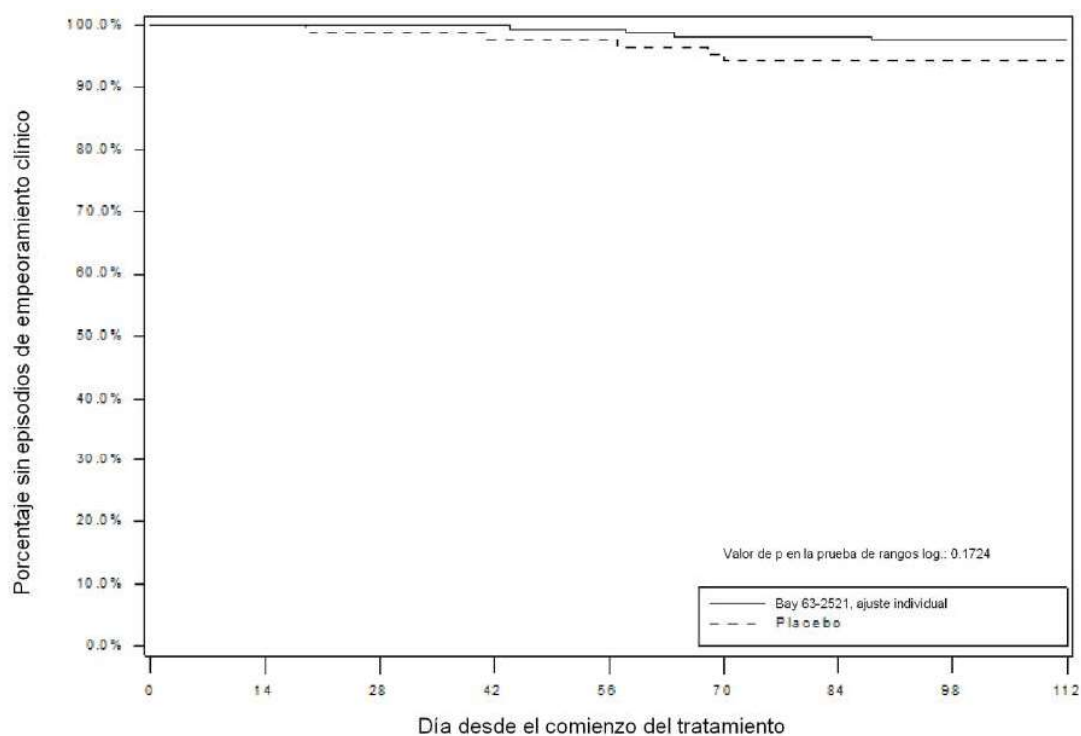
Tabla 4: Efectos de Adempas sobre los episodios de empeoramiento clínico (conjunto de análisis por ITT) en el estudio CHEST-1

Episodios de empeoramiento clínico	Adempas (ADI) (n = 173)	Placebo (n = 88)
Pacientes con cualquier empeoramiento clínico*	4 (2.3%)	5 (5.7%)
Muerte	2 (1.2%)	3 (3.4%)
Hospitalizaciones debidas a HP	0	1 (1.1%)
Descenso en el valor de la 6MWT debido a HP	1 (0.6%)	2 (2.3%)
Empeoramiento persistente de la CF debido a HP	0	1 (1.1%)
Comienzo de un nuevo tratamiento para la HP	2 (1.2%)	1 (1.1%)

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

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

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



Parámetros hemodinámicos:

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

Se demostró una reducción estadísticamente significativa de la RVP (véase el apartado anterior) y de la presión media de la arteria pulmonar (PMAP) (-5.0 mmHg, $p < 0.0001$), y un aumento del índice cardiaco (0.47 L/min/m^2 ; $p < 0.0001$) en el grupo de riociguat, en comparación con el placebo. La mejoría observada en el caso de las variables hemodinámicas descritas anteriormente también se observó en otros parámetros hemodinámicos relevantes.

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

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

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

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

Tratamiento prolongado de la HPTEC

Un estudio abierto, ampliado (CHEST-2) incluyó a 237 pacientes que habían completado el estudio CHEST-1. Al término del estudio, la duración media (SD) del tratamiento en el grupo total fue de 1285 (709) días, con una mediana de duración de 1174 días (intervalo: de 15 a 3512 días). En total, 221 (93.2%) pacientes tuvieron una duración del tratamiento de aproximadamente 1 año (al menos 48 semanas), en 205 (86.5%) pacientes fue de aproximadamente 2 años (al menos 96 semanas) y en 142 (59.9%) pacientes fue de

aproximadamente 3 años (al menos 144 semanas). La exposición total al tratamiento fue de 834 paciente-año.

El perfil de seguridad en el estudio CHEST-2 fue similar al observado en los estudios pivotales. Después del tratamiento con Adempas, la 6MWD media mejoró en 53 m en la población general a los 12 meses (n = 208), 48 m a los 24 meses (n=182) y 49 m a los 36 meses (n=117) en comparación con los valores iniciales. Las mejorías en la 6MWD persistieron hasta el final del estudio.

En la Tabla 6 se muestra la proporción de pacientes* con cambios en la clase funcional de la OMS durante el tratamiento con Adempas en comparación con los valores basales.

Tabla 6: CHEST-2: Cambios en la clase funcional de la OMS

Duración del tratamiento en CHEST-2	Cambios en la clase funcional de la OMS (n (%)) de pacientes		
	Mejoría	Estable	Deterioro
1 año (n=217)	100 (46%)	109 (50%)	6 (3%)
2 años (n=193)	76 (39%)	111 (58%)	5 (3%)
3 años (n=128)	48 (38%)	65 (51%)	14 (11%)

*Los pacientes participaron en el estudio hasta que el fármaco fuese aprobado y estuviese comercialmente disponible en su país.

La probabilidad de supervivencia fue 97% después de 1 año, 93% después de 2 años y 89% después de 3 años de tratamiento con Adempas.

Eficacia en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP)

PATENT

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 Adempas 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 Adempas 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 Adempas (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 7). Se observaron mejorías con Adempas en comparación con el placebo en todos los sub grupos evaluados. Los pacientes que no habían recibido tratamiento previo (n = 189) demostraron un aumento en la 6MWT de 38 m (IC del 95%: de 14 m a 62 m).

Los pacientes que habían sido previamente tratados (n = 191) presentaron un aumento en la 6MWT de 36 m (IC del 95%: de 15 m a 56 m). El análisis adicional de subgrupos de pacientes previamente tratados con ERA (n = 167) demostró un efecto calculado del tratamiento de 26 m (IC del 95%: de 5 m a 46 m). En pacientes previamente tratados con análogos de la prostaciclina (n = 27²) el efecto calculado del tratamiento fue de 101 m (IC del 95%: de 27 m a 176 m).

Tabla 7: Efectos de Adempas sobre la 6MWT en el estudio PATENT-1 en la semana 12 (última visita; conjunto de análisis por ITT)

Muestra total de pacientes	Adempas (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	Adempas (ADI) (n = 123)	Placebo (n = 66)

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

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	Adempas (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 mejoría estadísticamente significativa en el grupo de riociguat en comparación con placebo en el caso de las siguientes variables secundarias de eficacia:

- Resistencia vascular pulmonar (RVP): RVP significativamente reducida ($p < 0.0001$, media del cambio desde la basal, corregida por placebo: $-226 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$; IC del 95%: de -281 a -170 ; $p < 0.0001$; véase la Tabla 8).
- 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 8).
- 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 9). 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 Adempas 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 Adempas (1.2%) en comparación con placebo (6.3%) ($p = 0.0285$, estimador de Mantel-Haenszel, véase la Tabla 10, véase la Figura 2).
- Escala CR 10 de Borg: mejoría significativa en la escala CR 10 de Borg (-0.4 para Adempas en comparación con $+0.1$ para el placebo, $p = 0.0022$; véase la Tabla 8).

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

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

Tabla 8: Efectos de Adempas 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 ⁻⁵) Riociguat (ADI) (n = 232)	791 (453)	-223 (260)	-226	de -281 a -170	< 0.0001
RVP (dyn*s*cm ⁻⁵) Placebo (n = 107)	834 (477)	-9 (317)	-	-	-
NT-proBNP (ng/l) Riociguat (ADI) (n = 228)	1027 (1799)	-198 (1721)	-432	de -782 a -82	< 0.0001
NT-proBNP (ng/l) Placebo (n = 106)	1228 (1775)	232 (1011)	-	-	-
Escala CR 10 de Borg Riociguat (ADI) (n = 254)	3.9 (2.2)	-0.4 (1.7)	-	-	0.0022
Escala CR 10 de Borg Placebo (n = 126)	3.9 (2.5)	0.09 (2.1)	-	-	-

Tabla 9: Efectos de Adempas 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	Adempas (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 10: Efectos de Adempas sobre los episodios de empeoramiento clínico (conjunto de análisis por ITT) en el estudio PATENT-1

Episodios de empeoramiento clínico	Adempas (ADI) (n = 254)	Placebo (n = 126)
------------------------------------	-------------------------	-------------------

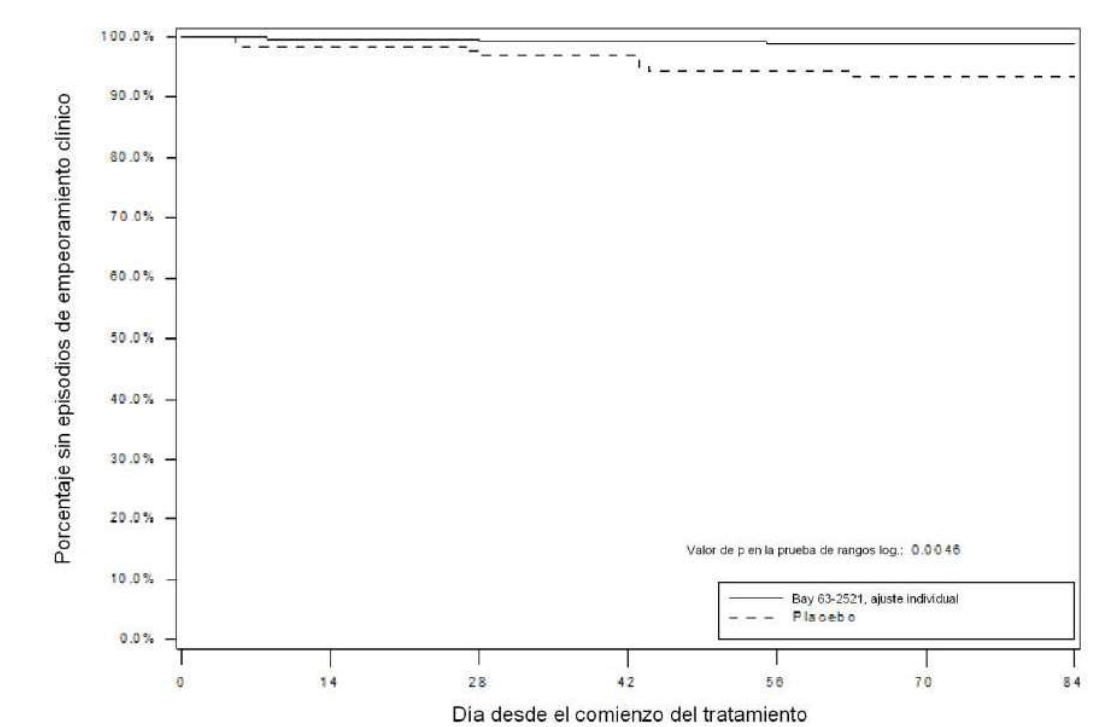
³ Ninguno de los criterios de valoración posteriores puede considerarse estadísticamente significativo en un sentido formal, ya que no se alcanzó la importancia estadística en el caso del cuestionario EQ-5D en los análisis jerárquicos de las variables secundarias de eficacia.

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.

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 11).

Se demostró una reducción estadísticamente significativa de la RVP (véase el apartado anterior) y de la presión media de la arteria pulmonar (PMAP) (-3.8 mmHg, $p < 0.0001$) y un aumento del índice cardiaco (0.56 L/min/m^2 ; $p < 0.0001$) en el grupo de riociguat, en

comparación con placebo. La mejoría observada en el caso de las variables hemodinámicas descritas anteriormente también se observó en otros parámetros hemodinámicos relevantes.



Tabla 11: 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 ₂ (%)	3.15	-2.33	5.02	de 3.20 a 6.84	< 0.0001	< 0.0001
GC (L /min)	0.93	-0.01	0.93	de 0.70 a 1.15	< 0.0001	< 0.0001
IC (L/min/m ²)	0.54	-0.02	0.56	de 0.44 a 0.69	< 0.0001	< 0.0001
RVP* (dyn*s*cm ⁻⁵)	-223	-8.9	-225.72	de -281.37 a -170.08	< 0.0001	< 0.0001
IRVP (dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²)	-374	-22.4	-376.81	de -468.90 a -284.72	< 0.0001	< 0.0001
RVS (dyn*s*cm ⁻⁵)	-448	-67.5	-394.57	de -472.95 a -316.19	< 0.0001	< 0.0001
IRVS (dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²)	-753	-130	-675.31	de -800.84 a -549.79	< 0.0001	< 0.0001

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

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

Tratamiento prolongado de la HAP

Un estudio abierto, ampliado (PATENT-2) incluyó a 396 pacientes que habían completado el estudio PATENT-1. La duración media (SD) del tratamiento en el estudio PATENT-2 en el grupo total (sin incluir la exposición en PATENT-1) fue de 1375 (772) días, con una mediana de duración de 1331 días (intervalo: de 1 a 3565 días). En total, la exposición al tratamiento fue de aproximadamente 1 año (al menos 48 semanas) para el 90%, de 2 años (al menos 96 semanas) para el 85% y de 3 años (al menos 144 semanas) para 70% de los pacientes. La exposición total al tratamiento fue de 1491 pacientes-año.

El perfil de seguridad en el estudio PATENT-2 fue similar al observado en los estudios pivotaes. Después del tratamiento con Adempas, la 6MWT media mejoró en 50 m en la población general a los 12 meses (n = 347), 46 m a los 24 meses (n=311) y 46 m a los 36 meses (n=238) en comparación con los valores iniciales. Las mejorías en la 6MWD persistieron hasta el final del estudio.

En la Tabla 12 se muestra la proporción de pacientes* con cambios en la clase funcional de la OMS durante el tratamiento con Adempas en comparación con los valores basales.

Tabla 12: PATENT-2: Cambios en la clase funcional de la OMS

Duración del tratamiento en PATENT-2	Cambios en la clase funcional de la OMS (n (%) de pacientes)		
	Mejoría	Estable	Deterioro
1 año (n=358)	116 (32%)	222 (62%)	20 (6%)
2 años (n=321)	106 (33%)	189 (59%)	26 (8%)
3 años (n=257)	88 (34%)	147 (57%)	22 (9%)

*Los pacientes participaron en el estudio hasta que el fármaco fuese aprobado y estuviese comercialmente disponible en su país.

La probabilidad de supervivencia fue 97% después de 1 año, 93% después de 2 años y 88% después de 3 años de tratamiento con Adempas.

RESPITE

Estudio en pacientes con HAP que hicieron la transición de los inhibidores de la PDE5 a Adempas.

Se llevó a cabo un estudio abierto de 24 semanas, multicéntrico, en 61 pacientes adultos con HAP, estables con sildenafil (n=40) o tadalafil (n=21) durante al menos 90 días; 82% de estos pacientes recibieron terapia de base con un antagonista de los receptores de endotelina. Los pacientes incluidos en el estudio estaban en clase funcional III de la OMS y hemodinámicamente estables desde la basal. Todos los pacientes en el estudio hicieron la transición de sildenafil o tadalafil a Adempas (mediana de tiempo libre de tratamientos de 1 día para sildenafil y 3 días para tadalafil) (ver "Contraindicaciones").

Cincuenta y un pacientes (84%) completaron el estudio y 92% de quienes lo completaron estaban recibiendo tratamiento con 2.5 mg 3 veces al día en la semana 24. Seis pacientes (10%) experimentaron al menos un evento de empeoramiento clínico durante el estudio, incluyendo 2 muertes no relacionadas con el fármaco de estudio. No se reportaron eventos adversos serios durante el periodo de transición. En general, el perfil de seguridad observado en el estudio fue comparable con el observado en los estudios pivotales. Los cambios observados en los pacientes que completaron el estudio después de 24 semanas se reportan en la Tabla 13. Sin un grupo de control, los datos deben interpretarse de manera cautelosa.

Efecto de Adempas en pacientes que hicieron la transición de los inhibidores de la PDE5

Tabla 13. Efectos de Adempas en pacientes que hicieron la transición de los inhibidores de PDE5

	Basal**	Semana 24	

Parámetro, media (SD)	n*	Valor	n*	Valor	Cambio desde la basal hasta la semana 24***
6MWT	61	357 (81)	51	395 (100)	+31 (63)
CF I/II/III/IV de la OMS, %	61	0/0/100/0	52	2/52/46/0	-
NT-proBNP, pg/ml	60	1190 (1828)	52	737 (1104)	-347 (1235)
RVP, dyn·s·cm ⁻⁵	61	835 (272)	49	753 (379)	-103 (296)
Índice cardiaco, l/min/m ²	61	2.3 (0.4)	48	2.6 (0.6)	+0.3 (0.5)
mPAP, mmHg	61	51.8 (11.9)	49	49.7 (13.2)	-2.8 (8.8)
<p>* Números de pacientes para quienes están disponibles las mediciones.</p> <p>** Basal: último valor documentado mientras aún está recibiendo un inhibidor de PDE5; los datos son la media (SD).</p> <p>*** Cambio respecto a la basal para los pacientes con datos disponibles desde la basal y la Semana 24.</p>					

Seguridad a largo plazo en el tratamiento de la HAP y la HPTEC en un entorno del mundo real

El estudio de seguridad EXPERT posterior a la aprobación fue un estudio de cohortes, global, multicéntrico, prospectivo, no controlado y no intervencionista que incluyó a 1282 pacientes tratados con riociguat con HPTEC (n=956) y HAP (n=326) para investigar con más detalle la seguridad farmacológica a largo plazo en la práctica clínica del mundo real. La exposición total al fármaco fue de 1898 pacientes-año. Se reportó un periodo de observación de al menos 21 meses para 794/1282 pacientes (61.9%).

Estos resultados observados en el estudio EXPERT son congruentes con el perfil de seguridad existente de riociguat en estudios clínicos previos para HAP y HPTEC.

Efectos adversos en la hipertensión pulmonar asociada con neumonías intersticiales idiopáticas (Grupo 3 de la OMS)

Un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con hipertensión pulmonar sintomática asociado a neumonías intersticiales idiopáticas (HP-NII, grupo 3 de la OMS) comparó riociguat (73) con placebo (74). El estudio se terminó de manera prematura debido a un incremento en el riesgo de mortalidad y eventos adversos serios en pacientes

tratados con riociguat y la falta de eficacia. Más pacientes que tomaron riociguat murieron (11% vs. 4%) y tuvieron eventos adversos serios (37% vs. 23%) durante la fase principal. En la extensión a largo plazo, más pacientes que cambiaron del grupo de placebo a riociguat (21%) murieron en comparación con los que continuaron en el grupo de riociguat (3%) (ver "Contraindicaciones").

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

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

La ingesta de alimentos no afecta al ABC de riociguat. La $C_{m\acute{a}x}$ 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_{max}) 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 $\alpha 1$ 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 sistémica de aproximadamente 3 - 6 L/h, riociguat puede clasificarse como un fármaco con baja depuración. La semivida de eliminación es aproximadamente 7 horas en sujetos sanos, y aproximadamente 12 horas en pacientes.

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

Pacientes ancianos

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

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

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

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 ≥ 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.

Toma con o sin alimentos

Los comprimidos se pueden tomar generalmente con o sin alimentos. En los pacientes propensos a padecer hipotensión, como medida de precaución, no se recomienda alternar la toma de Adempas con alimentos o en ayunas debido al aumento de las concentraciones plasmáticas máximas de riociguat en ayunas, comparado con la toma tras la ingesta de alimentos.

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 puré de 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"*).

INFORMACIÓN ADICIONAL SOBRE POBLACIONES ESPECIALES

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

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) existe un mayor riesgo de hipotensión y, por tanto, se debe proceder con precaución durante la titulación individual de la dosis (ver “Propiedades Farmacocinéticas”).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) por lo que el uso de Adempas en estos pacientes está contraindicado (ver “Contraindicaciones”). Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) mostraron una exposición mayor a este medicamento (ver “Propiedades Farmacocinéticas”). Se debe proceder con precaución durante la titulación individual de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) son limitados y no se dispone de datos de pacientes en diálisis. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Adempas en estos pacientes (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (aclaramiento de creatinina < 80-30 ml/min) mostraron una exposición más elevada a este medicamento (ver “Propiedades Farmacocinéticas”). Existe un riesgo mayor de hipotensión en pacientes con insuficiencia renal, por lo que se debe proceder con precaución durante la titulación individual de la dosis.

Niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de riociguat en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos clínicos. Los datos no clínicos muestran reacciones adversas en el hueso en crecimiento. Hasta que no se conozca más sobre las implicaciones de estos datos se debe evitar el uso de riociguat en niños y en adolescentes en crecimiento.

Transición hacia y de Adempas

Discontinuar sildenafil al menos 24 horas antes de administrar Adempas (ver la sección “Contraindicaciones”, “Interacciones farmacodinámicas” y “Eficacia clínica”).

Discontinuar tadalafil al menos 48 horas antes de administrar Adempas. Se recomienda el monitoreo de signos y síntomas de hipotensión al iniciar (ver la sección “Contraindicaciones”, “Interacciones farmacodinámicas” y “Eficacia clínica”).

Discontinuar Adempas al menos 24 horas antes de administrar un inhibidor de la PDE5. Se recomienda el monitoreo de signos y síntomas de hipotensión al iniciar (ver la sección “Contraindicaciones”, “Interacciones farmacodinámicas” y “Eficacia clínica”).

Pacientes con dosis estables de inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP / glucoproteína-P (gp-P) y de la proteína con resistencia al cáncer de mama (BCRP)

La coadministración de Adempas con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP e inhibidores gp-P/BCRP como los azoles antimicóticos (p.ej., ketoconazol, itraconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p.ej., Ritonavir) aumenta la exposición a Adempas (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”). Al iniciar Adempas en pacientes en dosis estables de inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y de gp-P/BCRP, considerar una dosis inicial de 0.5 mg, tres veces por día para mitigar el riesgo de hipotensión. Monitorizar signos y síntomas de hipotensión al inicio y durante el tratamiento.

Considerar una reducción de la dosis de Adempas para pacientes con dosis de Adempas por arriba o iguales a 1.0 mg si el paciente desarrolla signos y síntomas de hipotensión (ver las secciones "Régimen de la dosis", "Advertencias y precauciones especiales de empleo", e "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

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").

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").

La administración conjunta de Adempas con otros estimuladores de la guanilato ciclasa soluble está contraindicada (véase el apartado "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Adempas está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

Adempas está contraindicado en pacientes con presión arterial sistólica < 95 mmHG al inicio del tratamiento.

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 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).

Insuficiencia renal

Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) son limitados y no se dispone de datos de pacientes en diálisis, por lo que no se recomienda el uso de riociguat en estos pacientes.

En los estudios pivotaes se incluyeron pacientes con insuficiencia renal leve y moderada. Se observó una exposición aumentada a riociguat en estos pacientes. Existe un mayor riesgo de hipotensión en estos pacientes, por lo que se debe tener cuidado durante la titulación individual de la dosis.

Insuficiencia hepática

No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C), por lo que riociguat está contraindicado en estos pacientes. Los datos farmacocinéticos muestran que hay una mayor exposición a riociguat en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B). Se debe tener especial cuidado durante la titulación individual de la dosis.

No existe experiencia clínica con riociguat en pacientes con niveles elevados de aminotransferasas hepáticas (> 3 veces el límite superior de la normalidad – LSN) o con la bilirrubina directa elevada (> 2 x LSN) antes de iniciar el tratamiento; por todo ello, no se recomienda el uso de riociguat en estos pacientes.

Embarazo/anticoncepción

Adempas está contraindicado durante el embarazo. Por lo tanto, las pacientes con riesgo potencial de embarazo deben utilizar un método anticonceptivo efectivo. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales.

Fumadores

Las concentraciones plasmáticas de riociguat en fumadores son menores en comparación con los no fumadores. Puede ser necesario un ajuste de la dosis en pacientes que empiecen o dejen de fumar durante el tratamiento con riociguat.

Uso concomitante con otros medicamentos

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), resulta en un marcado aumento en la exposición al riociguat (*véase el apartado "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"*).

Evaluar el riesgo – beneficio para cada paciente de manera individual antes de recetar Adempas a pacientes con una dosis estable de inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP. Considerar una dosis inicial de 0.5 mg de Adempas, tres veces al día para mitigar el riesgo de hipotensión. Monitorizar los signos y síntomas de hipotensión al inicio y durante el tratamiento y considerar una reducción de la dosis para los pacientes con una dosis de Adempas superior o igual a 1 mg si el paciente desarrolla signos o síntomas de hipotensión.

En pacientes con dosis estables de Adempas, no se recomienda el iniciar un tratamiento con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP ya que no se puede proporcionar una recomendación de posología debido a los limitados datos. Deben considerarse tratamientos alternos.

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.

Uso concomitante con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP

• Antimicóticos

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 $C_{m\acute{a}x}$. La vida media terminal aumentó desde 7.3 hasta 9.2 horas, y el depuración corporal total disminuyó desde 6.1 hasta 2.4 L/h.

Al iniciar la terapia de Adempas en pacientes con dosis estables de inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP (p.ej., ketoconazol o itraconazol), considerar una dosis inicial de 0.5 mg de riociguat, tres veces al día para mitigar el riesgo de hipotensión. Monitorizar los signos y síntomas de hipotensión al inicio y durante el tratamiento. Considerar una reducción de la dosis para los pacientes que estén tomando dosis de Adempas más altas o iguales a 1 mg si el paciente desarrolla signos o síntomas de hipotensión (ver "Posología y método de administración", "Advertencias y precauciones especiales de uso" y "Propiedades farmacocinéticas").

En pacientes con dosis estables de Adempas, no se recomienda iniciar el tratamiento con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP, ya que no se puede dar una recomendación de posología debido a los datos limitados. Se deben considerar tratamientos alternativos.

• Terapia antirretroviral altamente activa (HAART)

In vitro, el abacavir, rilpivirina, efavirenz, ritonavir, cobicistat y elvitegravir inhibieron el CYP1A1 y el metabolismo de riociguat en el orden listado con abacavir como el inhibidor más potente. Cobicistat, ritonavir, atazanavir y darunavir se clasificaron de manera adicional como inhibidores del CYP3A. Además, el ritonavir mostró inhibición de gp-P.

Se investigó el impacto de la HAART (incluidas diferentes combinaciones abacavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabina, lamivudina, rilpivirina, ritonavir, y tenofovir) en la exposición de riociguat en un estudio dedicado en pacientes con VIH. La administración concomitante de combinaciones de HAART llevó a un aumento de la AUC media de riociguat de aproximadamente 160% y de aproximadamente el 30% en la $C_{m\acute{a}x}$ media. Se observó que el perfil de seguridad en pacientes con VIH que tomaban una sola dosis de 0,5mg de riociguat junto con diferentes combinaciones de medicamentos para el VIH utilizados en HAART generalmente fue comparable con otras poblaciones de pacientes.

Al iniciar el tratamiento de Adempas en pacientes con dosis estables de inhibidores de múltiples vías metabólicas del CYP y gp-P, p.ej., como los contenidos en la terapia de HAART, considerar una dosis inicial de 0.5 mg de riociguat, tres veces al día para mitigar el riesgo de hipotensión. Monitorizar signos y síntomas de hipotensión al inicio y durante el tratamiento. Considerar una reducción de la dosis para pacientes con dosis de Adempas más altas o iguales a 1 mg si el paciente desarrolla signos o síntomas de hipotensión (ver "Posología y

método de administración”, “Advertencias y precauciones especiales de uso” y “Propiedades farmacocinéticas”).

En pacientes en dosis estables de Adempas, no se recomienda iniciar el tratamiento con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP, ya que no se puede dar una recomendación de posología debido a los datos limitados. Se deben considerar tratamientos alternativos.

Uso concomitante con otros inhibidores de CYP y gp-P/BCRP

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"*).

Uso concomitante con medicamentos que aumentan el pH gástrico

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®.

Uso concomitante con inductores del CYP3A4

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").

Estimuladores de la guanilato-ciclase soluble

La administración conjunta de Adempas con otros estimuladores de la guanilato ciclase soluble está contraindicada (véase el apartado "Contraindicaciones").

Warfarina / fenprocumon

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

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

Ácido acetilsalicílico

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

Alimentos y productos lácteos

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

INFORMACIÓN ADICIONAL SOBRE POBLACIONES ESPECIALES

La exposición a riociguat en los fumadores de cigarrillos se reduce en un 50 - 60% (*véase el apartado "Propiedades farmacocinéticas"*). Por consiguiente, se recomienda a 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 clínicos controlados con placebo de 12 y 16 semanas se presentan como frecuencias agrupadas en la tabla siguiente (véase la Tabla 14).

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 14: 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	

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

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.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por: Bayer AG, Leverkusen – Alemania.

Acondicionado por: Bayer AG, Leverkusen o Stegemann – 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 07

Fecha de última rev.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-69493892 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 30 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.01.04 18:18:23 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.04 18:18:24 -03:00

INFORMACIÓN AL PACIENTE

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® 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 está tomando otros **estimuladores de la guanilato-ciclase soluble**. Consulte con su médico si usted no sabe con certeza si está tomando estimuladores de la guanilato ciclase soluble.
- Si tiene **problemas graves del hígado** (insuficiencia hepática grave, Child Pugh C).
- Si tiene la **presión arterial baja** (presión arterial sistólica < 95 mmHg) antes de iniciar el tratamiento con este medicamento.

- 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).

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 cualquier síntoma de **presión arterial baja** (hipotensión) como mareos, vértigo o desmayos o si está tomando medicamentos para bajar la presión arterial o medicamentos que causan un aumento en la micción o si tiene problemas con el corazón o la circulación. Su médico puede decidir controlar su presión arterial. Si usted es mayor de 65 años, tiene un mayor riesgo de desarrollar presión arterial baja.
- 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., abacavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabina, lamivudina, rilpivirina, ritonavir y tenofovir). Su médico supervisará su estado de salud y debe considerar una dosis inicial reducida para Adempas (ver “Otros medicamentos y Adempas” y “¿Cómo tomar Adempas?”).
- 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 sus **riñones no funcionan correctamente** (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o si está **en diálisis**, ya que no se recomienda el uso de este medicamento.
- Si tiene **problemas de hígado moderados** (insuficiencia hepática Child Pugh B).
- Si empieza o deja de **fumar** durante el tratamiento con este medicamento, porque puede influir en el nivel de riociguar en sangre.

Informe a su médico si está en tratamiento con Adempas:

- Si él o ella deciden iniciar el tratamiento para **tratar infecciones por hongos** (p.ej., ketoconazol, itraconazol) o **por VIH** (p.ej., abacavir, atazanavir, cobicistat, darunavir,

dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabina, lamivudina, rilpivirina, ritonavir, y tenofovir), ya que deben considerarse opciones alternativas de tratamiento.

Informe a su médico 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.

Toma de Adempas® con otros medicamentos

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

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**)
- **estimuladores de la guanilato ciclasa soluble**

Use con precaución:

- medicamentos utilizados para **tratar las infecciones por VIH** (p.ej., abacavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, rilpivirina, y ritonavir) o **por hongos** (p.ej., ketoconazol, itraconazol). Informe a su médico si está tomando Adempas ya que él o ella pueden considerar opciones alternativas de tratamiento. Si usted está tomando alguno de estos medicamentos y comienza el tratamiento con Adempas, su doctor supervisará su estado de salud y debe considerar una dosis inicial reducida de Adempas (ver "Advertencias y precauciones" y "¿Cómo tomar Adempas?").
- **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.

Embarazo y lactancia

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

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

Conducción y uso de máquinas

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

Adempas® contiene lactosa

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

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.

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. Para algunos pacientes las dosis más bajas tres veces al día puede ser suficiente; su médico elegirá la mejor dosis.

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.

Los pacientes que hacen la transición entre sildenafil o tadalafil y Adempas

No tomar Adempas dentro de las 24 horas de haber tomado sildenafil. No tomar Adempas 24 horas antes o dentro de las 48 horas posteriores de haber tomado tadalafil.

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

- Informe a su médico si está tomando medicamentos utilizados para **tratar las infecciones por VIH** (p.ej., abacavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, rilpivirina, y ritonavir) o **por hongos** (p.ej., ketoconazol, itraconazol). Informe a su médico si está tomando Adempas ya que él o ella pueden considerar opciones alternativas de tratamiento. Si usted está tomando alguno de estos medicamentos y comienza el tratamiento con Adempas, su doctor supervisará su estado de salud y debe considerar una dosis inicial reducida de Adempas (ver "Advertencias y precauciones" y "¿Cómo tomar Adempas?").
- 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.

4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Al igual que todos los medicamentos, Adempas® puede producir efectos secundarios, aunque no todas 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)
- 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.

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, 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

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.

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 AG, Leverkusen – Alemania.

Acondicionado por: Bayer AG, Leverkusen o Stegemann – 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.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-69493892 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.01.04 18:18:07 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.04 18:18:08 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

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.

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 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.

Lote:

Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-69493892 ROT 0.5mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.01.04 18:17:35 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.04 18:17:38 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

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 mg de Riociguat (micronizado).

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.

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 AG, Leverkusen – Alemania.

Acondicionado por: Bayer AG, Leverkusen o Stegemann – 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.

Lote:

Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-69493892 ROT 1mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.01.04 18:17:15 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.04 18:17:15 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

Adempas® 1,5 mg

Riociguat 1,5 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Adempas® 1,5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio Activo: 1,5 mg de Riociguat (micronizado).

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.

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 AG, Leverkusen – Alemania.

Acondicionado por: Bayer AG, Leverkusen o Stegemann – 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

Lote:

Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-69493892 ROT 1.5mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.01.04 18:16:58 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.04 18:16:59 -03:00