



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-10072354-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-10072354-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 S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ADEMPAS / RIOCIGUAT, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / RIOCIGUAT 0,5 mg; aprobada por Certificado N° 57.814.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y 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 1°. – Autorízase a la firma BAYER S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ADEMPAS / RIOCIGUAT, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / RIOCIGUAT 0,5 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2019-38699318-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-38699821-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-38700224-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.814, 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-2019-10072354-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.05.23 11:57:16 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.23 11:57:23 -0300'

PROYECTO DE RÓTULO
PRODUCTO APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Adempas® 0,5 mg

Riociguat 0,5 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Adempas® 0.5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio Activo: 0,5 mg de Riociguat.

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Según prescripción médica.

PRESENTACIÓN

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

Este Medicamento es Libre de Gluten (Símbolo)

No debe utilizarse luego de la fecha de vencimiento.

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.

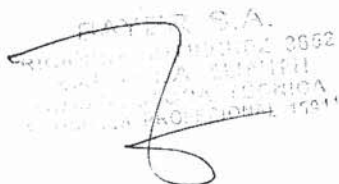
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

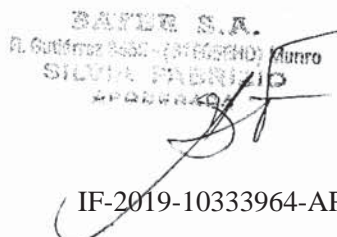
Certificado No. 57.814

Venta bajo receta archivada.

Lote:

Vencimiento:





IF-2019-10333964-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-10072354- Rotulo Adempas.

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.25 14:55:29 -03'00'

Digitally signed by GESTION
DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.04.25 14:55:32 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Adempas® 0,5mg
Riociguat 0,5 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.

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

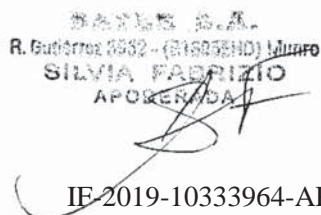
Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihipertensivos para la hipertensión pulmonar arterial.

Código ATC: C02KX05.


R. Gutiérrez 1532 - (E1605END) Mundo
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

Adempas - CCDS 05 + 06


R. Gutiérrez 1532 - (E1605END) Mundo
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

IE-2019-10333964-APN-DGA#ANMAT

Página 1 de 39

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 mejorías en la distancia caminada se añadieron las mejorías consistentes en los criterios de valoración secundarios clínicamente relevantes.

Adempas – CCDS 05 + 06

BAYER S.A.
R. GUTIÉRREZ 3652 - (5000) MONTEVIDEO
SILVANO LAZZARINI
FARMACIA PROFESIONALE 19941

BAYER S.A.
R. GUTIÉRREZ 3652 - (5000) MONTEVIDEO
SILVANO LAZZARINI
IF-2019-10383964-APN-DGA#ANMAT
APROBADA

Página 3 de 39

Página 217 de 331

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 ($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$)	791	-226	-246	de -303	< 0.0001

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.

Adempas (ADI) (n = 151)	(432)	(248)		a -190	
RVP (dyn*s*cm ⁻⁵)	779	23	-	-	-
Placebo (n = 82)	(401)	(274)			
NT-proBNP (ng/l)	1508	-291	-444	de -843	< 0.0001
Adempas (ADI) (n = 150)	(2338)	(1717)		a -45	
NT-proBNP (ng/l)	1706	76	-	-	-
Placebo (n = 73)	(2567)	(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		

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).

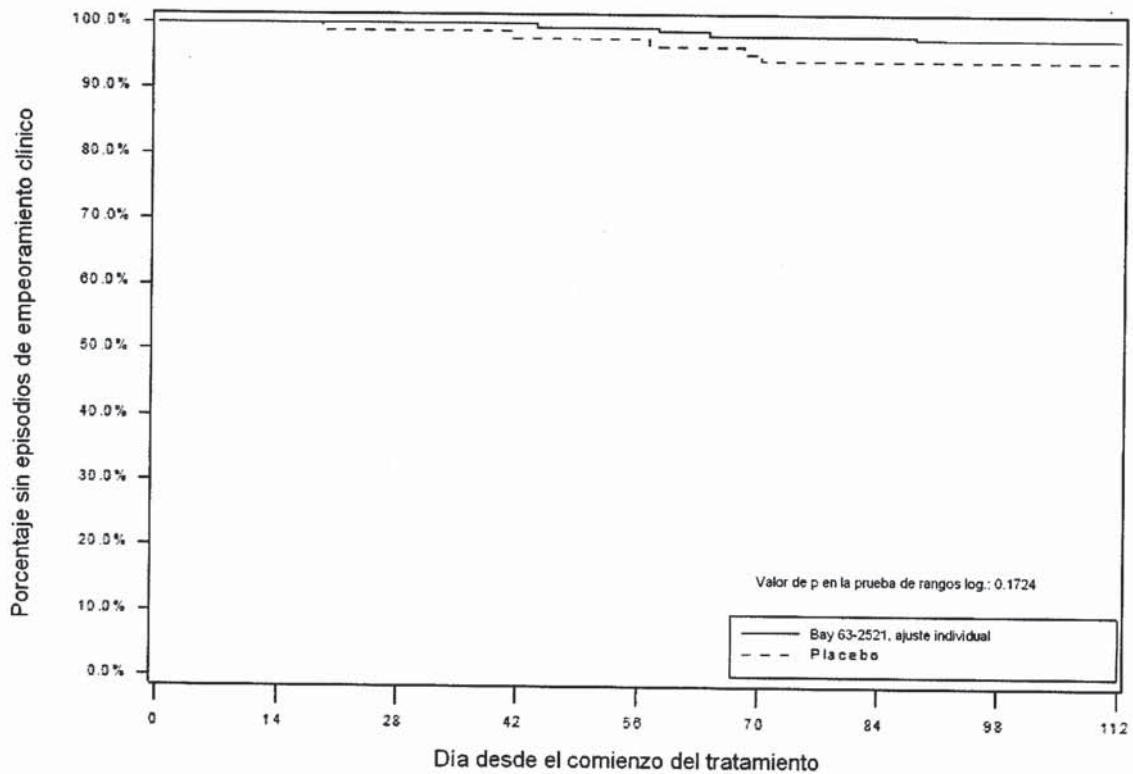
Nota: los pacientes pueden haber sufrido más de un evento de empeoramiento clínico.

BAYER S.A.
 CAROLINA GUTIERREZ 3652
 CAROLINA GUTIERREZ
 INGENIERA EN CIENCIAS DE LA TÉCNICA
 INGENIERA PROFESIONAL 19874

BAYER S.A.
 R. GUTIERREZ (INGENIERO) MENTRO
 SILVIA FABRIZIO
 APODERADA

IF-2019-10333964-APN-DGA#ANMAT

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 cardíaco 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 cardíaco (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.

BAYER S.A.
 R. Gutiérrez 3652
 MONTEVIDEO
 DIVISIÓN TÉCNICA
 REPRESENTACIÓN PROFESIONAL 1991

BAYER S.A.
 R. Gutiérrez 3652 (MONTEVIDEO) Montevideo
 SILVIA CASRIZIO
 APODERADA

IF-2019-10333964-APN-DGA#ANMAT

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

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

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

Tratamiento prolongado de la HPTEC

Un estudio abierto, ampliado (CHEST-2) incluyó a 237 pacientes que habían completado el estudio CHEST-1. La duración media del tratamiento en la fecha de corte fueron 1077 días, con una mediana de duración de 1071 días (intervalo: de 15 a 1953 días) y una exposición total al riociguat de 699 pacientes-año.

El perfil de seguridad en el estudio CHEST-2 fue similar al observado en los estudios pivotaes. Después de dos años de tratamiento con Adempas como monoterapia para 91% de la población del estudio, la 6MWT media mejoró 48 m (n=193) en comparación con la basal (ver la Figura 2). La clase funcional de la OMS mejoró en 39%, se mantuvo estable en 58% y empeoró en 2% de los pacientes (n=204) en comparación con la basal. La probabilidad de

BAYER S.A.
RICARDO INFANTEZ 3652
RAFAELA PUNINI
CO-DIRECTORA TÉCNICA
DE LA PRENSA

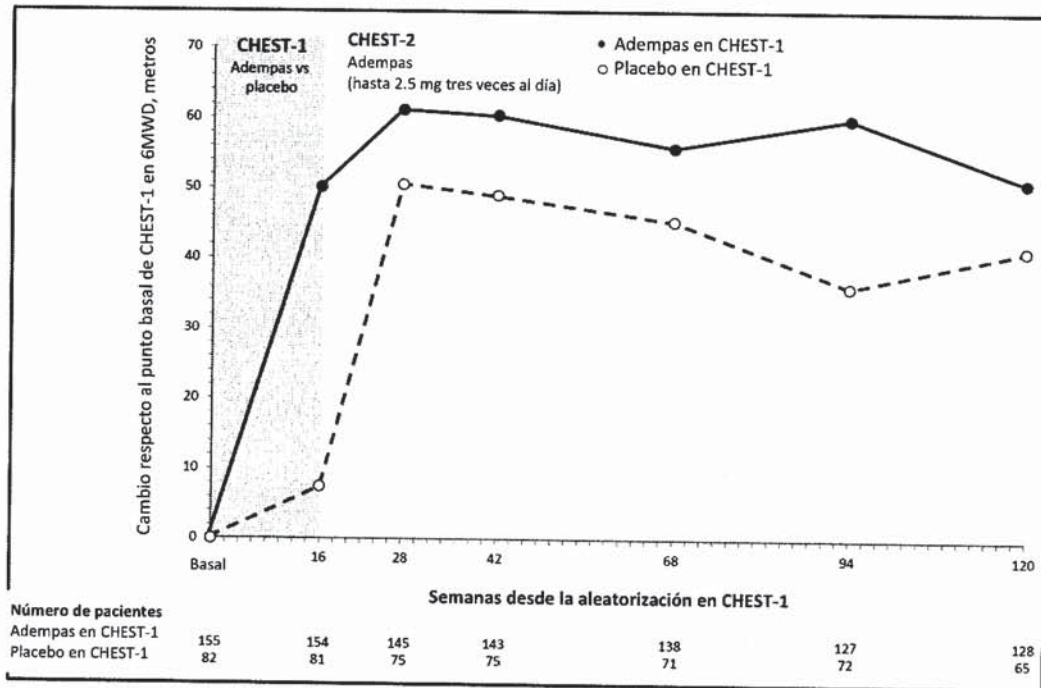
Adempas - CCDS 05 + 06

BAYER S.A.
R. Gutiérrez (Firma)
SILVIA GONZÁLEZ
11/2019-10333964-APN-DGA#ANMAT
APODERADA

Página 7 de 39

supervivencia fue 97% después de 1 año y 93% después de 2 años de tratamiento con Adempas.

Figura 2.



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 amfetaminas (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

BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3652
 CRISTINA ZUNINI
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 1993

R. Gutiérrez
 SILVIA PASINI
 APODERADA
 IR-2019/10333964-APN-DGA#ANMAT

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 6). 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 ($n = 27^2$) el efecto calculado del tratamiento fue de 101 m (IC del 95%: de 27 m a 176 m).

Tabla 6: 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)
Basal (m) (DT)	370 (66)	360 (80)

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

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

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

- Resistencia vascular pulmonar (RVP): RVP significativamente reducida ($p < 0.0001$, media del cambio desde la basal, corregida por placebo: $-226 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$; IC del 95%: de -281 a -170 ; $p < 0.0001$; véase la Tabla 7).
- NT-proBNP: niveles de NT-proBNP significativamente reducidos (cambio desde la basal, corregida por placebo: -432 ng/l , IC del 95%: de -782 a -82 ; véase la Tabla 7).
- Clase funcional de la OMS: se observó una mejoría significativa de por lo menos una clase funcional en el grupo de riociguat en la semana 12 (última visita) del 21%, en comparación con el 14% en el grupo placebo, y una disminución de por lo menos una clase funcional en el 4% de los pacientes en el grupo de riociguat, en comparación con el 14% en el grupo placebo ($p = 0.0033$; véase la Tabla 8). La clase funcional permaneció sin cambios en el 76% de los pacientes en el grupo de riociguat, en comparación con el 71% en el grupo placebo.
- Tiempo hasta el empeoramiento clínico: los pacientes tratados con 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 9, véase la Figura 3).
- Escala CR 10 de Borg: mejoría significativa en la escala CR 10 de Borg (-0.4 para riociguat en comparación con $+0.1$ para el placebo, $p = 0.0022$; véase la Tabla 7).

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

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

Tabla 7: Efectos de 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 8: 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		

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.

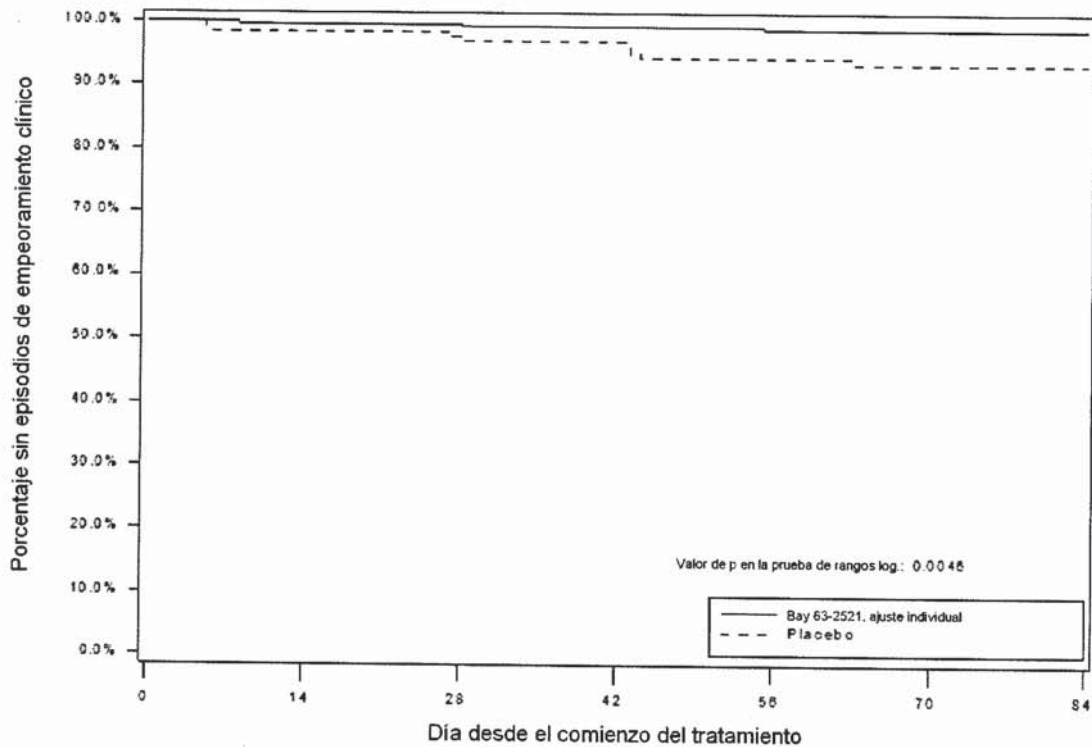
Tabla 9: Efectos de Adempas sobre los episodios de empeoramiento clínico (conjunto de análisis por ITT) en el estudio PATENT-1

Episodios de empeoramiento clínico	Adempas (ADI) (n = 254)	Placebo (n = 126)
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 3: 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:

BAXTER S.A.
RICARDO GUERRERO 2652
BAJO LA PLANTA
CALLE 100A TORREJA
SANTO DOMINGO DE LOS RÍOS

BAXTER S.A.
R. Gutiérrez M. SUSPENSO: Munro
S. 2019-10333964-APN-DGA#ANMAT
APODERADA

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

Se demostró una reducción estadísticamente significativa de la RVP (véase el apartado anterior) y de la presión media de la arteria pulmonar (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 10: Estudio PATENT-1; cambio en los parámetros hemodinámicos desde la basal hasta la última visita: comparación entre riociguat (RIO), de 1.0 a 2.5 mg, y placebo (PBO): conjunto de análisis por ITT

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

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

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

BAYER S.A.
 R. Gutiérrez 3552 - 4to. Piso
 Montevideo, Uruguay
 Teléfono: +598 2 222 1111
 Fax: +598 2 222 1112
 E-mail: bayer@bayer.com.uy
 bayer.com.uy

BAYER S.A.
 R. Gutiérrez 3552 - 4to. Piso
 Montevideo, Uruguay
 Teléfono: +598 2 222 1111
 Fax: +598 2 222 1112
 E-mail: bayer@bayer.com.uy
 bayer.com.uy

IF-2019-10333964-APN-DGA#ANMAT

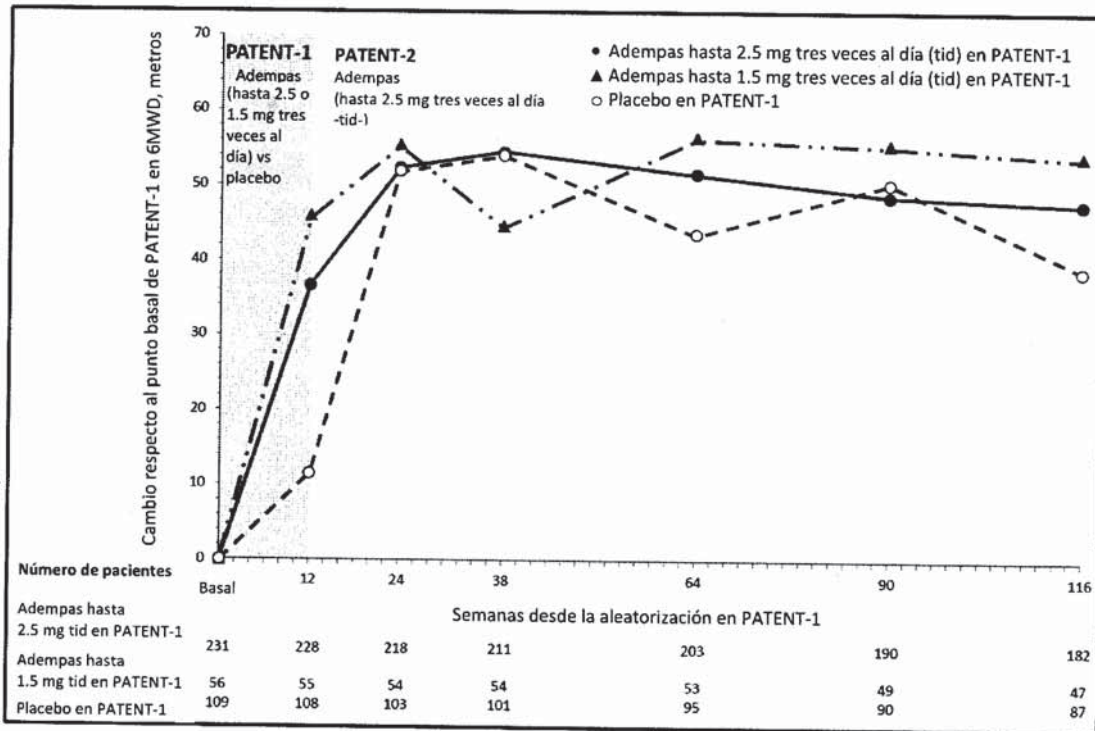
Tratamiento prolongado de la HAP

Un estudio abierto, ampliado (PATENT-2) incluyó a 396 pacientes que habían completado el estudio PATENT-1. La duración media del tratamiento en el estudio PATENT-2 en la fecha de corte fue de 1146 días, con una mediana de duración de 1188 días (intervalo: de 1 a 2010 días) y una exposición total al riociguat de 1242 pacientes-año.

El perfil de seguridad en el estudio PATENT-2 fue similar al observado en los estudios pivotales. Después de dos años de tratamiento con Adempas, la 6MWT media mejoró 46 m (n=316) en comparación con la basal (ver la Figura 4). La clase funcional de la OMS mejoró en 32%, se mantuvo estable en 59% y empeoró en 8% de los pacientes (n=327) en comparación con la basal.

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

Figura 4.



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

BOYER S.A. 3652
 R. GUERRA
 SILVIA FABRIZIO
 AFODERADA

R. Guerra
 SILVIA FABRIZIO
 AFODERADA

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 pivotaes. Los cambios observados en los pacientes que completaron el estudio después de 24 semanas se reportan en la Tabla 11. 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 11. Efectos de Adempas en pacientes que hicieron la transición de los inhibidores de PDE5

Parámetro, media (SD)	Basal**		Semana 24		Cambio desde la basal hasta la semana 24***
	n*	Valor	n*	Valor	
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)

* Números de pacientes para quienes están disponibles las mediciones.
 ** Basal: último valor documentado mientras aún está recibiendo un inhibidor de PDE5; los datos son la media (SD).
 *** Cambio respecto a la basal para los pacientes con datos disponibles desde la basal y la Semana 24.

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 α_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 sistémico 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

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

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").

Niños

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

Pacientes ancianos

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

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

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

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.

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"). Monitorizar signos y síntomas de hipotensión al inicio y durante el tratamiento. Considerar una reducción de la dosis para pacientes con dosis de Adempas por arriba o iguales a 1 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

PROFESIONAL 15941
ZUNZUN
R. Gutiérrez 2050 - 10333964
SILVIA G. GARCÍA
R. Gutiérrez 2050 - 10333964
SILVIA G. GARCÍA

"Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción", "Propiedades farmacocinéticas").

Género, diferencias entre razas y categorías de peso

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

Relación farmacocinética / farmacodinámica

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

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Adultos

Inicio del tratamiento

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

Dosis de mantenimiento

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

Comprimidos triturados

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

CONTRAINDICACIONES

Adempas – CCDS 05 + 06


R. Gutiérrez 2652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA
IE-2019-10333964-APN-DGA#ANMAT

Página 19 de 39

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto.

Adempas® está contraindicado durante el embarazo (*véase el apartado "Embarazo y lactancia"*).

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

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

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Enfermedad venooclusiva pulmonar

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

Hemorragia de las vías respiratorias

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

Acción vasodilatadora:

Adempas® tiene propiedades vasodilatadoras, que pueden dar lugar a una disminución de la presión arterial. Antes de recetar Adempas®, el médico debe sopesar cuidadosamente si los pacientes con ciertos trastornos subyacentes pueden verse perjudicado por dichos efectos vasodilatadores (p. ej., pacientes tratados con antihipertensivos, o que presentan hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción severa del flujo del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica).

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. 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**



BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3552 - (31005610) Muro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

IF-2019-10333964-APN-DGA#ANMAT

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

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), 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)*

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 aproximadamente el 20% en la C_{máx} 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, 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").

BAYER S.A.
R. Suárez (FABRIL) Munro
S. FABRIZIO
PROFESIONALE 1987

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

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"*).

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 12).

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

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

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 05 + 06

Fecha de última rev.

BAYER S.A.
R. GUTIERREZ 3652
MUNRO, PROV. DE BUENOS AIRES
ARGENTINA
1994

BAYER S.A.
R. GUTIERREZ 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

IF-2019-10333964-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-10072354- Prospecto Adempas

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.25 14:56:15 -03'00'

Digitally signed by GESTION
DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.04.25 14:56:21 -03:00

INFORMACIÓN AL PACIENTE
PRODUCTO APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Adempas® 0,5mg

Riociguat 0,5 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

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 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®.


BAYER S.A.
R. Rodríguez 702 - (GUAYAMA) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
R. Rodríguez 702 - (GUAYAMA) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

IF-2019-10333964-APN-DGA#ANMAT

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Adempas®

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

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.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA PARRON
Buenos Aires, Argentina

BAYER S.A.
R. GUTIERREZ 3652 - BUENOS AIRES
SILVIA PARRON

IF-2019-40333964-APN-DGA#ANMAT

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**)

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 – CCDS 05 + 06

BAFFI S.A.
R. GARCÍA DE...
SILVA...
ARGENTINA

IF-2019-10333964-APN-DGA#ANMAT

Página 33 de 39

Página 247 de 331

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

APROBADO POR LA COMISIÓN TÉCNICA PROFESIONAL 15941
FABRIL S.A.
SILVIA FERRIZZO
APODERADA
IF 2019-10333964-APN-DGA#ANMAT

(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 comfortable 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 toda las personas los presenten.

Los efectos secundarios más **graves** son **expectoración de sangre** (hemoptisis) y **sangrado de los pulmones** (hemorragia pulmonar), habiéndose observado casos mortales.

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

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

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

- Dolor de cabeza

Adempas – CCDS 05 + 06

R. Gutiérrez 2840
IF-2019-10353964-APN-DGA#ANMAT

AMODERADA

Página 36 de 39

- 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

Handwritten signature and official stamp of a pharmacist. The stamp includes the text: 'FARMACIA S.A.', 'CALLE 3052', 'CALLE 1', 'CALLE 2', 'CALLE 3', 'CALLE 4', 'CALLE 5', 'CALLE 6', 'CALLE 7', 'CALLE 8', 'CALLE 9', 'CALLE 10', 'CALLE 11', 'CALLE 12', 'CALLE 13', 'CALLE 14', 'CALLE 15', 'CALLE 16', 'CALLE 17', 'CALLE 18', 'CALLE 19', 'CALLE 20', 'CALLE 21', 'CALLE 22', 'CALLE 23', 'CALLE 24', 'CALLE 25', 'CALLE 26', 'CALLE 27', 'CALLE 28', 'CALLE 29', 'CALLE 30', 'CALLE 31', 'CALLE 32', 'CALLE 33', 'CALLE 34', 'CALLE 35', 'CALLE 36', 'CALLE 37', 'CALLE 38', 'CALLE 39', 'CALLE 40', 'CALLE 41', 'CALLE 42', 'CALLE 43', 'CALLE 44', 'CALLE 45', 'CALLE 46', 'CALLE 47', 'CALLE 48', 'CALLE 49', 'CALLE 50', 'CALLE 51', 'CALLE 52', 'CALLE 53', 'CALLE 54', 'CALLE 55', 'CALLE 56', 'CALLE 57', 'CALLE 58', 'CALLE 59', 'CALLE 60', 'CALLE 61', 'CALLE 62', 'CALLE 63', 'CALLE 64', 'CALLE 65', 'CALLE 66', 'CALLE 67', 'CALLE 68', 'CALLE 69', 'CALLE 70', 'CALLE 71', 'CALLE 72', 'CALLE 73', 'CALLE 74', 'CALLE 75', 'CALLE 76', 'CALLE 77', 'CALLE 78', 'CALLE 79', 'CALLE 80', 'CALLE 81', 'CALLE 82', 'CALLE 83', 'CALLE 84', 'CALLE 85', 'CALLE 86', 'CALLE 87', 'CALLE 88', 'CALLE 89', 'CALLE 90', 'CALLE 91', 'CALLE 92', 'CALLE 93', 'CALLE 94', 'CALLE 95', 'CALLE 96', 'CALLE 97', 'CALLE 98', 'CALLE 99', 'CALLE 100'.

Official stamp of the pharmacy. The stamp includes the text: 'FARMACIA S.A.', 'R. Gutiérrez 8002 - (CALLE) Munro', 'SILVA PATRIZIO', 'APROBADA'.

IF-2019-10333964-APN-DGA#ANMAT

Composición de Adempas®

- El principio activo es riociguat.

Cada comprimido recubierto contiene 0.5 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)

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.

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.

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

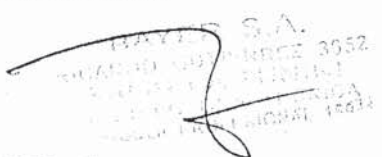
Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

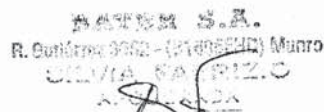
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No. 57.814

Venta bajo receta archivada



BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
Tel: 011 4700 1111



BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA PATRIZIO
ANMAT


IF-2019-10333964-APN-DGA#ANMAT

Adempas – CCDS 05 + 06

Página 38 de 39

Página 252 de 331

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.


BAYER S.A.
RICARDO BERNHARDT 3652
CALLE 12 N° 1000
CALLE 12 N° 1000
CALLE 12 N° 1000


BAYER S.A.
R. GUTIERREZ (GUTIERREZ) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

IF-2019-10333964-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-10072354- Inf pac Adempas.

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.25 14:56:58 -03'00'

Digitally signed by GESTION
DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.04.25 14:57:04 -03:00