

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Adempas 0,5 mg comprimidos recubiertos con película
Adempas 1 mg comprimidos recubiertos con película
Adempas 1,5 mg comprimidos recubiertos con película
Adempas 2 mg comprimidos recubiertos con película
Adempas 2,5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Adempas 0,5 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 0,5 mg de riociguat.

Adempas 1 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 1 mg de riociguat.

Adempas 1,5 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 1,5 mg de riociguat.

Adempas 2 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de riociguat.

Adempas 2,5 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 2,5 mg de riociguat.

Excipientes con efecto conocido

Adempas 0,5 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto de 0,5 mg contiene 37,8 mg de lactosa (como monohidrato).

Adempas 1 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto de 1 mg contiene 37,2 mg de lactosa (como monohidrato).

Adempas 1,5 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto de 1,5 mg contiene 36,8 mg de lactosa (como monohidrato).

Adempas 2 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto de 2 mg contiene 36,3 mg de lactosa (como monohidrato).

Adempas 2,5 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto de 2,5 mg contiene 35,8 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

- *Comprimido de 0,5 mg:* comprimidos de 6 mm, blancos, redondos, biconvexos, marcados con la cruz de Bayer en un lado y 0,5 y una "R" en el otro.
- *Comprimido de 1 mg:* comprimidos de 6 mm, amarillo pálido, redondos, biconvexos, marcados con la cruz de Bayer en un lado y 1 y una "R" en el otro.
- *Comprimido de 1,5 mg:* comprimidos de 6 mm, amarillo anaranjado, redondos, biconvexos, marcados con la cruz de Bayer en un lado y 1,5 y una "R" en el otro.

- *Comprimido de 2 mg*: comprimidos de 6 mm, naranja pálido, redondos, biconvexos, marcados con la cruz de Bayer en un lado y 2 y una "R" en el otro.
- *Comprimido de 2,5 mg*: comprimidos de 6 mm, rojo anaranjado, redondos, biconvexos, marcados con la cruz de Bayer en un lado y 2,5 y una "R" en el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)

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

- HPTEC inoperable,
- HPTEC persistente o recurrente después de tratamiento quirúrgico, para mejorar la capacidad para realizar ejercicio (ver sección 5.1).

Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

Además, en monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina, está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) en Clase Funcional (CF) II a III de la OMS para mejorar la capacidad para realizar ejercicio.

Se ha demostrado eficacia en una población con HAP incluyendo etiologías de HAP idiopática o heredable, o bien HAP asociada a trastornos del tejido conjuntivo (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento solo debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la HPTEC o la HAP.

Posología

Titulación de la dosis

La dosis inicial recomendada es de 1 mg tres veces al día durante 2 semanas. Los comprimidos se deben tomar tres veces al día, cada 6 – 8 horas aproximadamente (ver sección 5.2).

La dosis se debe aumentar con incrementos de 0,5 mg tres veces al día cada dos semanas hasta un máximo de 2,5 mg tres veces al día, si la presión arterial sistólica es ≥ 95 mm Hg y el paciente no muestra signos o síntomas de hipotensión. En algunos pacientes con HAP se puede alcanzar una respuesta adecuada de la prueba de la marcha de los 6 minutos (PM6M) con una dosis de 1,5 mg tres veces al día (ver sección 5.1). Si la presión arterial sistólica cae por debajo de 95 mm Hg, se debe mantener la dosis, siempre que el paciente no muestre signos o síntomas de hipotensión. Si en cualquier momento, durante la fase de incremento de la dosis, la presión arterial sistólica es inferior a 95 mm Hg y el paciente muestra signos o síntomas de hipotensión, se debe reducir la dosis actual en 0,5 mg tres veces al día.

Dosis de mantenimiento

Se debe mantener la dosis individual establecida, a menos que se produzcan signos y síntomas de hipotensión. La dosis diaria máxima total es 7,5 mg, es decir 2,5 mg tres veces al día. Si se olvida una dosis, se debe continuar el tratamiento con la dosis siguiente, según lo previsto.

Si no se tolera, se debe considerar una reducción de la dosis 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 (ver sección 5.2).

Interrupción del tratamiento

En caso de que se tenga que interrumpir el tratamiento durante 3 días o más, el tratamiento se debe reanudar con una dosis de 1 mg tres veces al día durante 2 semanas y se continuará con la pauta de titulación de la dosis descrita anteriormente.

Transición entre inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE5) y riociguat

Sildenafil se debe interrumpir al menos 24 horas antes de la administración de riociguat.

Tadalafil se debe interrumpir al menos 48 horas antes de la administración de riociguat.

Riociguat se debe interrumpir al menos 24 horas antes de la administración de un inhibidor PDE5.

Se recomienda vigilar los signos y síntomas de hipotensión después de cualquier transición (ver las secciones 4.3, 4.5 y 5.1).

Poblaciones especiales

La titulación individual de la dosis al inicio del tratamiento permite el ajuste de la dosis según 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 sección 5.2).

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 sección 4.3). Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) mostraron una exposición mayor a este medicamento (ver sección 5.2). 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 sección 4.4).

Los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (aclaramiento de creatinina <80-30 ml/min) mostraron una exposición más elevada a este medicamento (ver sección 5.2). 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.

Pacientes con dosis estable de inhibidores potentes a través de múltiples vías del CYP/glucoproteína-P (P-gp) y proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP)

Cuando se inicie el tratamiento con Adempas en pacientes con dosis estable de inhibidores potentes de múltiples vías CYP y P-gp/BCRP tales como antimicóticos tipo azol (p. ej. ketoconazol, posaconazol, itraconazol) o inhibidores de la proteasa VIH (p.ej. ritonavir), considerar una dosis inicial de 0,5 mg, tres veces al día para mitigar el riesgo de hipotensión. Vigilar los signos y síntomas de hipotensión al inicio y durante el tratamiento. Considerar una disminución de la dosis en pacientes tratados con Adempas con dosis iguales o superiores a 1 mg si el paciente desarrolla signos o síntomas de hipotensión (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Población pediátrica

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 (ver sección 5.3). 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.

Fumadores

Se aconseja a los pacientes fumadores que dejen de fumar por el riesgo de tener una menor respuesta. Las concentraciones plasmáticas de riociguat en fumadores están reducidas en comparación con los no fumadores. Puede ser necesario un incremento de la dosis hasta que se alcance la dosis máxima diaria de 2,5 mg tres veces al día en pacientes fumadores o que empiecen a fumar durante el tratamiento (ver las secciones 4.5 y 5.2).

Puede ser necesaria una reducción de la dosis en los pacientes que dejen de fumar.

Forma de administración

Vía oral.

Comprimidos triturados

Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de Adempas se puede triturar y mezclar con agua o con alimentos blandos, como por ejemplo con compota de manzana, inmediatamente antes de su uso, y ser administrados por vía oral (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

- Administración concomitante con inhibidores de la PDE5 (tales como sildenafil, tadalafilo, vardenafilo) (ver las secciones 4.2 y 4.5).
- Insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo (ver las secciones 4.4, 4.5 y 4.6).
- Administración concomitante con nitratos o con dadores de óxido nítrico (por ejemplo, nitrito de amilo) en cualquier forma, incluidas las drogas recreativas conocidas como “poppers” (ver sección 4.5).
- Uso concomitante con otros estimuladores de la guanilato-ciclasa soluble.
- Pacientes con presión arterial sistólica < 95 mm Hg al inicio del tratamiento.
- Pacientes con hipertensión pulmonar asociada a neumonía intersticial idiopática (HP-NII) (ver sección 5.1).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En hipertensión arterial pulmonar, los estudios con riociguat se han realizado principalmente en formas relacionadas con la HAP idiopática o heredable y HAP asociada a trastornos del tejido conjuntivo. No se recomienda el uso de riociguat en otras formas no estudiadas de HAP (ver sección 5.1).

En la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, el tratamiento de elección es la endarterectomía pulmonar, ya que es una opción potencialmente curativa. De acuerdo con la práctica médica habitual, se realizará una valoración por expertos de la opción quirúrgica antes de iniciar el tratamiento con riociguat.

Enfermedad veno-oclusiva pulmonar

Los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar de forma significativa el estado cardiovascular de los pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EVOP). Por tanto, no se recomienda la administración de riociguat a estos pacientes. Si aparecieran signos de edema pulmonar, se debe considerar la posibilidad de EVOP asociada y se debe interrumpir el tratamiento con riociguat.

Hemorragia de las vías respiratorias

Los pacientes con hipertensión pulmonar tienen una mayor probabilidad de padecer hemorragias de las vías respiratorias, en especial aquellos que reciben tratamiento anticoagulante. Se recomienda realizar una monitorización cuidadosa de los pacientes en tratamiento con anticoagulantes, conforme a la práctica médica habitual.

El riesgo de hemorragia de las vías respiratorias grave o mortal se puede incrementar durante el tratamiento con riociguat, en especial en presencia de factores de riesgo, como episodios recientes de hemoptisis grave, incluidos los tratados mediante embolización arterial bronquial. Se debe evitar el uso de riociguat en pacientes con antecedentes de hemoptisis grave o a los que se haya realizado anteriormente una embolización arterial bronquial. En caso de hemorragia de las vías respiratorias, el médico prescriptor debe evaluar periódicamente la relación beneficio-riesgo de la continuación del tratamiento.

Se produjo hemorragia grave en el 2,4 % (12/490) de los pacientes que tomaban riociguat, comparado con 0/214 de los pacientes tratados con placebo. Se produjo hemoptisis grave en el 1 % (5/490) de los pacientes que tomaban riociguat comparado con 0/214 en los pacientes tratados con placebo, incluyendo un evento con desenlace mortal. Los eventos hemorrágicos graves también incluyeron 2 pacientes con hemorragia vaginal, 2 con hemorragia en el lugar de inserción del catéter, y 1 con hematoma subdural, 1 con hematemesis y otro con hemorragia intra-abdominal.

Hipotensión

Riociguat tiene propiedades vasodilatadoras que pueden ocasionar una disminución de la presión arterial. Antes de prescribir riociguat, los médicos deben considerar con cuidado si los efectos vasodilatadores podrían afectar de forma negativa a los pacientes con ciertas enfermedades subyacentes (p. ej., pacientes en tratamiento antihipertensivo o con hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción grave de la salida del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica).

No se debe usar riociguat en pacientes con una presión arterial sistólica inferior a 95 mm Hg (ver sección 4.3). Los pacientes mayores de 65 años presentan un riesgo aumentado de hipotensión. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre riociguat a estos pacientes.

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 (ver sección 5.2). 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 (ver sección 4.3). Los datos farmacocinéticos muestran que hay una mayor exposición a riociguat en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) (ver sección 5.2). 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

Además está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Por 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 (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Uso concomitante con otros medicamentos

- El uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes a través de múltiples vías CYP y P-gp / BCRP, tales como antimicóticos tipo azol (p. ej., ketoconazol, posaconazol, itraconazol) o inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (p. ej., ritonavir) produce un incremento pronunciado en la exposición a riociguat (ver las secciones 4.5 y 5.2).
- Evaluar el beneficio-riesgo para cada paciente individualmente antes de prescribir Adempas en pacientes con dosis estable de inhibidores potentes de múltiples vías CYP y P-gp/ BCRP. Para mitigar el riesgo de hipotensión, considerar la disminución de la dosis y vigilar los signos y síntomas de hipotensión (ver las secciones 4.2 y 4.5).
- En pacientes con dosis estable de Adempas, no se recomienda el inicio de tratamiento con inhibidores potentes de múltiples vías CYP y P-gp/ BCRP ya que no se puede recomendar una dosis debido a la disponibilidad de datos limitados. Se deben considerar tratamientos alternativos.
- El uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes de la CYP1A1, tales como el inhibidor de la tirosina-cinasa erlotinib, y con inhibidores potentes de la glicoproteína-P (P-gp) / proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), tales como el agente inmunosupresor ciclosporina A, pueden aumentar la exposición a riociguat (ver las secciones 4.5 y 5.2). Estos medicamentos se deben utilizar con precaución. Se debe controlar la presión arterial y considerar la reducción de la dosis de riociguat.

Adempas contiene lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Adempas contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones de tipo farmacodinámico

Nitratos

En un ensayo clínico la dosis más alta de Adempas (comprimidos de 2,5 mg tres veces al día) potenció el efecto hipotensor de la nitroglicerina sublingual (0,4 mg) tomada 4 y 8 horas después de la administración. Por lo tanto, está contraindicada la administración concomitante de Adempas con nitratos o dadores de óxido nítrico (tales como el nitrito de amilo) en cualquier forma, incluidas las drogas recreativas conocidas como “poppers” (ver sección 4.3).

Inhibidores de la PDE5

Los estudios no-clínicos en modelos animales mostraron un efecto hipotensor sistémico adicional cuando riociguat se combinó con sildenafil o con vardenafilo. Con dosis superiores, se observaron efectos aditivos sobre la presión arterial sistémica en algunos casos.

En un estudio de interacción exploratorio en 7 pacientes con HAP en tratamiento estable con sildenafil (20 mg tres veces al día) la administración de dosis únicas de riociguat (0,5 mg y 1 mg secuencialmente) mostraron efectos hemodinámicos aditivos. En este estudio no se estudiaron dosis superiores a 1 mg de riociguat.

Se realizó un estudio de combinación de 12 semanas de duración, en 18 pacientes con HAP en tratamiento estable de 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 parte de extensión a largo plazo de este estudio (no controlado) el uso concomitante de sildenafil y riociguat dio lugar a una alta tasa de interrupción del tratamiento, debido principalmente a hipotensión. No se evidenció un efecto clínico favorable de la combinación en la población estudiada.

El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5 (como sildenafil, tadalafilo, vardenafilo) está contraindicado (ver las secciones 4.2 y 4.3).

RESPITE es un estudio no controlado de 24 semanas, diseñado para investigar el cambio de inhibidores PDE5 a riociguat en 61 pacientes adultos con HAP con una dosis estable de inhibidores PDE5. Todos los pacientes pertenecían a la clase funcional III de la OMS y el 82% de estos pacientes recibieron tratamiento de base con un antagonista de los receptores de la endotelina (ARE). Para la transición de inhibidores PDE5 a riociguat, el tiempo medio sin tratamiento para sildenafil fue de 1 día y para tadalafilo de 3 días. En general, el perfil de seguridad observado en el estudio fue comparable con el observado en los ensayos pivotaes y no se notificaron efectos adversos graves durante el periodo de transición. Seis pacientes (10%) experimentaron al menos un evento de empeoramiento clínico, incluyendo 2 muertes no relacionadas con el medicamento del estudio. Los cambios en los valores basales indicaron efectos beneficiosos en pacientes seleccionados, p. ej. mejoría en PM6M (+31 min), niveles Pro-hormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) (-347 pg/mL) y CF I/II/III/IV de la OMS % (2/52/46/0), índice cardíaco (+0.3 L/min/m²).

Estimuladores de la guanilato-ciclasa soluble

El uso concomitante de riociguat con otros estimuladores de la guanilato-ciclasa soluble está contraindicado (ver sección 4.3).

Warfarina/fenprocumon

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

Se demostró una falta de interacción farmacocinética *in vivo* entre riociguat y el sustrato de CYP2C9 warfarina.

Ácido acetilsalicílico

Riociguat no aumentó el tiempo de sangrado causado por el ácido acetilsalicílico ni afectó a la agregación plaquetaria en humanos.

Efectos de otras sustancias en riociguat

Riociguat se elimina principalmente por metabolismo oxidativo mediado por el citocromo P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), excreción biliar/fecal directa del medicamento inalterado y excreción renal del fármaco inalterado por filtración glomerular.

Administración concomitante con inhibidores potentes a través de múltiples vías del CYP y P-gp/BCRP

Terapia antiretroviral altamente activa (HAART)

In vitro, abacavir, rilpivirina, efavirenz, ritonavir, cobicistat y elvitegravir inhibieron el CYP1A1 y el metabolismo de riociguat en el orden listado siendo abacavir el inhibidor más potente. Cobicistat,

ritonavir, atazanavir y darunavir se clasifican además como inhibidores de la CYP3A. Además, ritonavir mostró inhibición de la P-gp.

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

Para mitigar el riesgo de hipotensión cuando se inicia el tratamiento con Adempas en pacientes con dosis estables de inhibidores potentes a través de múltiples vías del CYP (especialmente CYP1A1 y CYP3A4) y P-gp/BCRP, tal y como está contenido en HAART, considerar una dosis inicial reducida. Se recomienda vigilar los signos y síntomas de hipotensión en estos pacientes (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Antifúngicos

In vitro, se ha demostrado que ketoconazol, clasificado como un inhibidor potente del CYP3A4 y de la glicoproteína-P (P-gp) es un inhibidor mediante múltiples vías del CYP y la P-gp/proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) para el metabolismo y eliminación de riociguat (ver sección 5.2). La administración concomitante de 400 mg una vez al día de ketoconazol produjo un incremento del 150 % (intervalo hasta el 370 %) en la media del AUC de riociguat y un incremento del 46 % en la $C_{m\acute{a}x}$ media. La semivida terminal aumentó de 7,3 a 9,2 horas y el aclaramiento total se redujo de 6,1 a 2,4 l/h.

Para mitigar el riesgo de hipotensión cuando se inicia el tratamiento con Adempas en pacientes con dosis estable de inhibidores potentes a través de múltiples vías del CYP (especialmente CYP1A1 y CYP3A4) y P-gp/BCRP tales como ketoconazol, posaconazol o itraconazol considerar una dosis inicial reducida. Se recomienda vigilar los signos y síntomas de hipotensión en estos pacientes (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Administración concomitante con otros inhibidores CYP y P-gp/BCRP

Los medicamentos que inhiben de forma potente la P-gp/BCRP, como el inmunosupresor ciclosporina A, deben usarse con precaución (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Los inhibidores de las UDP-Glicosiltransferasas (UGT) 1A1 y 1A9 pueden aumentar potencialmente la exposición del metabolito M-1 de riociguat, que es farmacológicamente activo (actividad farmacológica: 1/10 a 1/3 de riociguat). Para la administración junto con estas sustancias seguir la recomendación sobre titulación de la dosis (ver sección 4.2).

Entre las isoformas del CYP recombinantes investigadas *in vitro*, CYP1A1 catalizó la formación del metabolito principal de riociguat de forma más efectiva. Se identificó la clase de los inhibidores de la tirosina-cinasa como inhibidores potentes del CYP1A1 y la potencia inhibitoria más elevada *in vitro* correspondió a erlotinib y gefitinib. Por tanto, las interacciones farmacológicas por inhibición de CYP1A1 podrían dar lugar a un aumento en la exposición a riociguat, especialmente en pacientes fumadores (ver sección 5.2). Los inhibidores potentes de CYP1A1 se deben utilizar con precaución (ver sección 4.4).

Administración concomitante de medicamentos que incrementan el pH gástrico

Riociguat muestra una solubilidad reducida a pH neutro frente a un medio ácido. La administración concomitante de medicamentos que incrementan el pH en la parte superior del tubo digestivo puede ocasionar una disminución de la biodisponibilidad por vía oral.

La administración concomitante de los antiácidos hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio redujo el AUC media de riociguat en un 34 % y la $C_{\text{máx}}$ media en un 56 % (ver sección 4.2). Los antiácidos deben tomarse como mínimo 2 horas antes o 1 hora después de riociguat.

Administración concomitante de inductores de CYP3A4

Bosentán, descrito como un inductor moderado de CYP3A4, dio lugar a una reducción del 27 % de las concentraciones plasmáticas de riociguat en estado estacionario en pacientes con HAP (ver las secciones 4.1 y 5.1). Para la administración junto con bosentán seguir la recomendación sobre titulación de la dosis (ver sección 4.2).

El uso concomitante de riociguat con inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) también puede originar una reducción de las concentraciones plasmáticas de riociguat. Para la administración junto con inductores potentes de CYP3A4 seguir la recomendación sobre titulación de la dosis (ver sección 4.2).

Tabaquismo

En fumadores de cigarrillos, la exposición a riociguat se reduce en un 50 % - 60 % (ver sección 5.2), por lo que se aconseja a los pacientes que dejen de fumar (ver sección 4.2).

Efectos de riociguat sobre otras sustancias

Riociguat y su metabolito principal son inhibidores potentes de la CYP1A1 *in vitro*. Por lo tanto, no se pueden descartar interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con la administración concomitante de medicamentos que se eliminan de manera significativa mediante biotransformación mediada por CYP1A1, tales como erlotinib o granisetron.

Riociguat y su metabolito principal no son inhibidores ni inductores de las principales isoformas de CYP (incluida la CYP 3A4) ni transportadores (p. ej., P-gp/BCRP) *in vitro* a concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Las pacientes no se deben quedar embarazadas durante el tratamiento con Adempas (ver sección 4.3). Riociguat (2,5 mg tres veces al día) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones plasmáticas de anticonceptivos orales combinados que contienen levonorgestrel y etinilestradiol, cuando se administraron de forma concomitante a mujeres sanas. Teniendo en cuenta este estudio, y debido a que riociguat no es un inductor de ninguna enzima metabólica relevante, tampoco se espera una interacción farmacocinética con otros anticonceptivos hormonales.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Adempas.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de riociguat en mujeres embarazadas. Los estudios en animales muestran toxicidad para la reproducción y transferencia placentaria (ver sección 5.3). Por tanto, Adempas está

contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales.

Lactancia

No se dispone de datos sobre el uso de riociguat en mujeres en periodo de lactancia. Los datos obtenidos en animales indican que riociguat se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, no se debe administrar Adempas durante la lactancia. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con este medicamento.

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos para evaluar los efectos de riociguat en la fertilidad en humanos. En un estudio de toxicidad para la reproducción en ratas, se observó una reducción del peso de los testículos, pero no se observaron efectos en la fertilidad (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia de estos resultados en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Adempas sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Se han notificado mareos, que pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8). Los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a este medicamento antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Adempas se ha evaluado en estudios de fase III que incluyeron 681 pacientes con HPTEC y HAP que han recibido al menos una dosis de riociguat (ver sección 5.1). En una observación más prolongada en estudios de extensión a largo plazo no controlados, el perfil de seguridad fue similar al observado en los ensayos de fase III controlados con placebo.

La mayoría de las reacciones adversas están causadas por la relajación de las células musculares lisas de la vasculatura o del tracto gastrointestinal.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, observadas en $\geq 10\%$ de los pacientes en tratamiento con Adempas (hasta 2,5 mg tres veces al día), fueron cefalea, mareo, dispepsia, edema periférico, náuseas, diarrea y vómitos.

Se han observado episodios de hemoptisis grave y hemorragia pulmonar, incluidos casos con desenlace mortal en pacientes con HPTEC o HAP tratados con Adempas (ver sección 4.4).

El perfil de seguridad de Adempas en pacientes con HPTEC y HAP pareció ser similar, por lo que las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos de 12 y 16 semanas de duración, controlados con placebo, se presentan en forma de frecuencia combinada en la tabla incluida a continuación (ver tabla 1).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con Adempas se incluyen en la tabla siguiente, mediante el sistema de clasificación de órganos MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/100$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas con Adempas en los ensayos clínicos de fase III

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones		Gastroenteritis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia (incl. los parámetros de laboratorio respectivos)	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea		
Trastornos cardíacos		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 Dolor gastrointestinal y abdominal Estreñimiento Distensión abdominal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico		

* Se notificó hemorragia pulmonar mortal en estudios de extensión a largo plazo no controlados

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Se ha notificado sobredosis involuntaria con dosis diarias totales de 9 a 25 mg de riociguat entre 2 y 32 días. Las reacciones adversas fueron similares a las observadas con dosis inferiores (ver sección 4.8).

En caso de sobredosis, se deben adoptar las medidas de soporte habituales, según sea necesario. En caso de hipotensión acusada, podría ser necesario soporte cardiovascular activo. Teniendo en cuenta la alta capacidad de fijación de riociguat a las proteínas plasmáticas, este medicamento no se espera que sea dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihipertensivos (antihipertensivos en hipertensión arterial pulmonar)
Código ATC: C02KX05

Mecanismo de acción

Riociguat es un estimulador de la guanilato-ciclasa soluble (GCs), un enzima presente en el sistema cardiopulmonar y el receptor del óxido nítrico (NO). Cuando el NO se une a la GCs, el enzima cataliza la síntesis de la molécula señalizadora monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). El GMPc intracelular desempeña un papel importante en el proceso de regulación que influye en el tono vascular, la proliferación, la fibrosis y la inflamación.

La hipertensión pulmonar está asociada a disfunción endotelial, síntesis alterada de NO y estimulación insuficiente de la vía NO-GCs-GMPc.

Riociguat tiene un doble mecanismo de acción. Sensibiliza la GCs al NO endógeno mediante la estabilización de la unión de NO-GCs. Riociguat también estimula directamente la GCs independientemente del NO.

Riociguat restablece la vía NO-GCs-GMPc y da lugar a un aumento en la generación de GMPc.

Efectos farmacodinámicos

Riociguat restablece la vía NO-GCs-GMPc, lo que da lugar a una mejoría significativa de la hemodinámica vascular pulmonar y a un incremento en la capacidad de ejercicio.

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

Eficacia clínica y seguridad

Eficacia en pacientes con HPTEC

Se realizó un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, multinacional y controlado con placebo (CHEST-1) en 261 pacientes adultos con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) inoperable (72 %) o HPTEC persistente o recurrente tras endarterectomía pulmonar (EAP; 28 %).

Durante las primeras 8 semanas, se realizó una titulación de la dosis de riociguat cada 2 semanas en función de la presión arterial sistólica del paciente y de los signos o síntomas de hipotensión hasta alcanzar la dosis óptima individual (intervalo de 0,5 mg a 2,5 mg tres veces al día), la cual se mantuvo durante 8 semanas adicionales. La variable principal del estudio fue el cambio en la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M) en la última visita (semana 16) respecto al valor basal y ajustado con placebo.

En la última visita, el aumento en la PM6M en los pacientes tratados con riociguat fue de 46 m (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 25 m a 67 m; $p < 0,0001$), comparado con placebo. Los resultados fueron coherentes en los subgrupos principales evaluados (análisis en la población ITT, ver tabla 2).

Tabla 2. Efectos de riociguat en la PM6M en el estudio CHEST-1 en la última visita

Población de pacientes completa	Riociguat (n = 173)	Placebo (n = 88)
Valor basal (m) [DE]	342 [82]	356 [75]
Cambio medio respecto al valor basal (m) [DE]	39 [79]	-6 [84]
Diferencia ajustada con placebo (m) IC del 95 %, [valor de p]	46 25 a 67 [$< 0,0001$]	
Población de pacientes en CF III	Riociguat (n = 107)	Placebo (n = 60)
Valor basal (m) [DE]	326 [81]	345 [73]
Cambio medio respecto al valor basal (m) [DE]	38 [75]	-17 [95]
Diferencia ajustada con placebo (m) IC del 95 %	56 29 a 83	
Población de pacientes en CF II	Riociguat (n = 55)	Placebo (n = 25)
Valor basal (m) [DE]	387 [59]	386 [64]
Cambio medio respecto al valor basal (m) [DE]	45 [82]	20 [51]
Diferencia ajustada con placebo (m) IC del 95 %	25 -10 a 61	
Población de pacientes inoperables	Riociguat (n = 121)	Placebo (n = 68)
Valor basal (m) [DE]	335 [83]	351 [75]
Cambio medio respecto al valor basal (m) [DE]	44 [84]	-8 [88]
Diferencia ajustada con placebo (m) IC del 95 %	54 29 a 79	
Población de pacientes con HPTEC después de EAP	Riociguat (n = 52)	Placebo (n = 20)
Valor basal (m) [DE]	360 [78]	374 [72]
Cambio medio respecto al valor basal (m) [DE]	27 [68]	1,8 [73]
Diferencia ajustada con placebo (m) IC del 95 %	27 -10 a 63	

La mejoría en la capacidad para realizar ejercicio se acompañó de una mejoría en múltiples variables secundarias clínicamente relevantes. Estos resultados estuvieron en consonancia con las mejorías observadas en parámetros hemodinámicos adicionales.

Tabla 3. Efectos de riociguat en el estudio CHEST-1, en la RVP, NT-proBNP y clase funcional de la OMS en la última visita

RVP	Riociguat (n = 151)	Placebo (n = 82)
Valor basal (dyn·s·cm ⁻⁵) [DE]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Cambio medio respecto al valor basal (dyn·s·cm ⁻⁵) [DE]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Diferencia ajustada con placebo (dyn·s·cm ⁻⁵) IC del 95 %, [valor de p]	-246,4 -303,3 a -189,5 [$< 0,0001$]	
NT-proBNP	Riociguat (n = 150)	Placebo (n = 73)
Valor basal (ng/l) [DE]	1508,3 [2.337,8]	1705,8 [2.567,2]
Cambio medio respecto al valor basal (ng/l) [DE]	-290,7 [1.716,9]	76,4 [1.446,6]
Diferencia ajustada con placebo (ng/l) IC del 95 %, [valor de p]	-444,0 -843,0 a -45,0 [$< 0,0001$]	
Cambio en la clase funcional de la OMS	Riociguat (n = 173)	Placebo (n = 87)
Mejoría	57 (32,9 %)	13 (14,9 %)
Estabilización	107 (61,8 %)	68 (78,2 %)
Empeoramiento	9 (5,2 %)	6 (6,9 %)
Valor de p	0,0026	

RVP = resistencia vascular pulmonar

Los acontecimientos adversos que provocaron la interrupción del tratamiento se produjeron con una frecuencia similar en ambos grupos de tratamiento (riociguat, titulación individual de la dosis (TID) 1,0-2,5 mg, 2,9%; placebo, 2,3%).

Tratamiento a largo plazo de HPTEC

Un estudio de extensión abierto (CHEST-2) incluyó 237 pacientes que ya habían finalizado el estudio CHEST-1. Al final del estudio, la duración media (DE) del tratamiento en el grupo total fue de 1.285 (709) días y la duración media fue de 1.174 días (con un rango de 15 a 3.512 días). En total, 221 pacientes (93,2%) tuvieron una duración de tratamiento de aproximadamente 1 año (al menos 48 semanas), 205 pacientes (86,5%) de aproximadamente 2 años (al menos 96 semanas) y 142 pacientes (59,9%) de aproximadamente 3 años (al menos 144 semanas). La exposición al tratamiento fue de 834 personas-año en total.

El perfil de seguridad en CHEST-2 fue similar al observado en los ensayos pivotaes. Tras el tratamiento con riociguat, la media de la PM6M mejoró en la población general en 53 m 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 el valor basal. Las mejoras en la PM6M se mantuvieron hasta el final del estudio.

La tabla 4 muestra la proporción de pacientes* con cambios en la clase funcional de la OMS durante el tratamiento con riociguat en comparación con el momento basal.

Tabla 4: CHEST-2: Cambios en la Clase Funcional de la OMS

Duración de Tratamiento en CHEST-2	Cambios en la Clase Funcional de la OMS (n (%) de pacientes)		
	Mejoría	Estable	Empeoramiento
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 medicamento fue aprobado y comercializado en sus países.			

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

Eficacia en pacientes con HAP

Se realizó un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, multinacional y controlado con placebo (PATENT-1) en 443 pacientes adultos con HAP (titulación individualizada de la dosis de riociguat hasta 2,5 mg tres veces al día: $n = 254$, placebo: $n = 126$, titulación “limitada” (TL) de la dosis de riociguat hasta 1,5 mg [brazo de dosis exploratoria, sin realización de pruebas estadísticas; $n = 63$]). Se incluyeron tanto pacientes no tratados previamente (50 %) como pre-tratados con ARE (43 %) o un análogo de la prostaciclina (inhalaado (iloprost), oral (beraprost) o subcutáneo (teprostnil); 7 %) y con diagnóstico de HAP idiopática o heredable (63,4 %), HAP asociada a enfermedad del tejido conjuntivo (25,1 %), y cardiopatía congénita (7,9 %).

Durante las primeras 8 semanas, se realizó una titulación de la dosis de riociguat cada 2 semanas, en función de la presión arterial sistólica del paciente y de los signos o síntomas de hipotensión hasta alcanzar la dosis óptima individual (intervalo de 0,5 mg a 2,5 mg tres veces al día), la cual se mantuvo durante 4 semanas adicionales. La variable principal del estudio fue el cambio en la PM6M en la última visita (semana 12) respecto al valor basal y ajustado con placebo.

En la última visita, el aumento en la PM6M con la titulación individual de la dosis (TID) de riociguat fue de 36 m (IC del 95 %: 20 m a 52 m; $p < 0,0001$) en comparación con placebo. Los pacientes no tratados previamente ($n = 189$) mejoraron en 38 m y los pacientes tratados previamente ($n = 191$), en 36 m (análisis por ITT, ver tabla 5). Análisis adicionales de subgrupos exploratorios revelaron un efecto del tratamiento de 26 m (IC del 95 %: 5 m a 46 m) en los pacientes pre-tratados con ARE ($n = 167$) y un efecto del tratamiento de 101 m (IC del 95 %: 27 m a 176 m) en los pacientes pre-tratados con análogos de la prostaciclina ($n = 27$).

Tabla 5: Efectos de riociguat en la PM6M en el estudio PATENT-1 en la última visita

Población de pacientes completa	Riociguat TID (n = 254)	Placebo (n = 126)	Riociguat TL (n = 63)
Valor basal (m) [DE]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Cambio medio respecto al valor basal (m) [DE]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Diferencia ajustada con placebo (m) IC del 95%, [valor de p]	36 20 a 52 [<0.0001]		
Población de pacientes en CF III	Riociguat TID (n = 140)	Placebo (n = 58)	Riociguat TL (n = 39)
Valor basal (m) [DE]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Cambio medio respecto al valor basal (m) [DE]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Diferencia ajustada con placebo (m) 95 % IC	58 35 a 81		
Población de pacientes en CF II	Riociguat TID (n = 108)	Placebo (n = 60)	Riociguat TL (n = 19)
Valor basal (m) [DE]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Cambio medio respecto al valor basal (m) [DE]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Diferencia ajustada con placebo (m) IC del 95%	10 -11 a 31		
Población de pacientes no tratados previamente	Riociguat TID (n = 123)	Placebo (n = 66)	Riociguat TL (n = 32)
Valor basal (m) [DE]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Cambio medio respecto al valor basal (m) [DE]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Diferencia ajustada con placebo (m) IC del 95%	38 14 a 62		
Población de pacientes tratados previamente	Riociguat TID (n = 131)	Placebo (n = 60)	Riociguat TL (n = 31)
Valor basal (m) [DE]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Cambio medio respecto al valor basal (m) [DE]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Diferencia ajustada con placebo (m) IC del 95%	36 15 a 56		

La mejoría en la capacidad para realizar ejercicio se acompañó de una mejoría consistente en múltiples criterios secundarios clínicamente relevantes. Estos resultados estuvieron en consonancia con las mejorías observadas en parámetros hemodinámicos adicionales (ver tabla 6).

Tabla 6: Efectos de riociguat en el estudio PATENT-1 en la RVP y NT-proBNP en la última visita

RVP	Riociguat TID (n = 232)	Placebo (n = 107)	Riociguat TL (n = 58)
Valor basal (dyn·s·cm ⁻⁵) [DE]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Cambio medio respecto a la RVP basal (dyn·s·cm ⁻⁵) [DE]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Diferencia ajustada con placebo (dyn·s·cm ⁻⁵) IC del 95 %, [valor de p]	-225,7 -281,4 a -170,1 [$< 0,0001$]		
NT-proBNP	Riociguat TID (n = 228)	Placebo (n = 106)	Riociguat TL (n = 54)
Valor basal (ng/l) [DE]	1.026,7 [1.799,2]	1.228,1 [1.774,9]	1.189,7 [1.404,7]
Cambio medio respecto al valor basal (ng/l) [DE]	-197,9 [1.721,3]	232,4 [1.011,1]	-471,5 [913,0]
Diferencia ajustada con placebo (ng/l) IC del 95 %, [valor de p]	-431,8 -781,5 a -82,1 [$< 0,0001$]		
Cambio en la clase funcional de la OMS	Riociguat TID (n = 254)	Placebo (n = 125)	Riociguat TL (n = 63)
Mejoría	53 (20,9 %)	18 (14,4 %)	15 (23,8%)
Estabilización	192 (75,6 %)	89 (71,2 %)	43 (68,3%)
Empeoramiento	9 (3,6 %)	18 (14,4 %)	5 (7,9%)
Valor de p	0,0033		

Los pacientes tratados con riociguat presentaron un retraso significativo en el tiempo hasta el empeoramiento clínico en comparación con los pacientes tratados con placebo ($p=0,0046$; prueba logarítmica estratificada) (ver tabla 7).

Tabla 7: Efectos de riociguat en el estudio PATENT-1 sobre los acontecimientos de empeoramiento clínico

Acontecimientos de empeoramiento clínico	Riociguat TID (n = 254)	Placebo (n = 126)	Riociguat TL (n = 63)
Pacientes con cualquier empeoramiento clínico	3 (1,2 %)	8 (6,3 %)	2 (3,2 %)
Muerte	2 (0,8 %)	3 (2,4 %)	1 (1,6 %)
Hospitalizaciones debidas a HP	1 (0,4 %)	4 (3,2 %)	0
Reducción en la PM6M debido a HP	1 (0,4 %)	2 (1,6 %)	1 (1,6 %)
Empeoramiento persistente de la clase funcional debido a HP	0	1 (0,8 %)	0
Inicio de un nuevo tratamiento para la HP	1 (0,4 %)	5 (4,0 %)	1 (1,6 %)

Los pacientes tratados con riociguat mostraron una mejoría significativa en la puntuación de la escala de disnea de Borg CR 10 (cambio medio con respecto al valor basal [DE]: riociguat -0,4 (2), placebo 0,1 (2); $p = 0,0022$).

Los acontecimientos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento ocurrieron con menor frecuencia en los dos grupos de tratamiento con riociguat que en el grupo de placebo (riociguat TID 1,0-2,5 mg, 3,1 %; riociguat TL 1,6 %; placebo, 7,1 %).

Tratamiento a largo plazo de HAP

Un estudio de extensión abierto (PATENT-2) incluyó 396 pacientes que ya habían finalizado el estudio PATENT-1.

En el estudio PATENT-2, la duración media (DE) del tratamiento en el grupo total (sin incluir la exposición en PATENT-1) fue de 1.375 (772) días y la duración media fue de 1.331 días (con un rango de 1 a 3.565 días). En total, la exposición al tratamiento fue de aproximadamente 1 año (al menos 48 semanas) para el 90%, 2 años (al menos 96 semanas) para el 85% y 3 años (al menos 144 semanas) para el 70% de los pacientes. La exposición al tratamiento fue de 1.491 personas-año en total.

El perfil de seguridad de PATENT-2 fue similar al observado en los ensayos pivotaes. Tras el tratamiento con riociguat, la media de la PM6M mejoró en la población general en 50 m 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 el valor basal. Las mejoras en la PM6M se mantuvieron hasta el final del estudio.

La Tabla 8 muestra la proporción de pacientes* con cambios en la clase funcional de la OMS durante el tratamiento con riociguat en comparación con el valor basal.

Tabla 8: PATENT-2: Cambios en la Clase Funcional de la OMS

Duración de Tratamiento en PATENT-2	Cambios en la Clase Funcional de la OMS (n(%) de pacientes)		
	Mejoría	Estable	Empeoramiento
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 medicamento del estudio fue aprobado y comercializado en sus países.			

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

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

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo en fase II (RISE-IIP) para evaluar la eficacia y seguridad de riociguat en pacientes con hipertensión pulmonar sintomática asociada con neumonía intersticial idiopática (HP-NII) finalizó de modo precoz debido a un mayor riesgo de mortalidad y de reacciones adversas graves en pacientes tratados con riociguat y a una falta de eficacia. Más pacientes que tomaban riociguat fallecieron (11% vs 4%) y tuvieron reacciones adversas graves (37% vs 23%) durante la fase principal. En la parte de extensión a largo plazo, fallecieron más pacientes que cambiaron del grupo placebo al grupo riociguat (21%) que los que continuaron con el grupo riociguat (3%).

Por tanto, riociguat está contraindicado en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a neumonía intersticial idiopática (ver sección 4.3).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con riociguat en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de riociguat es alta (94 %). Riociguat se absorbe rápidamente, apareciendo las concentraciones máximas ($C_{m\acute{a}x}$) 1 - 1,5 horas después de la toma del comprimido. La toma con alimentos reduce ligeramente el AUC de riociguat, y la $C_{m\acute{a}x}$ se redujo en un 35 %.

La biodisponibilidad (AUC y $C_{m\acute{a}x}$) de riociguat es comparable cuando se administra por vía oral, ya sea el comprimido entero o bien triturado y mezclado con compota de manzana o con agua (ver sección 4.2).

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas en humanos es alta, de aproximadamente el 95 %, siendo la albúmina sérica y la alfa-1-glicoproteína ácida los principales componentes de unión. El volumen de distribución es moderado, con un volumen de distribución en estado estacionario de aproximadamente 30 l.

Biotransformación

La N-desmetilación, catalizada por CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 y CYP2J2, es la vía de biotransformación principal de riociguat, que da lugar a su principal metabolito activo circulante M-1 (actividad farmacológica: 1/10 a 1/3 de riociguat), el cual se metaboliza posteriormente a N-glucurónido inactivo farmacológicamente.

CYP1A1 cataliza la formación del metabolito principal de riociguat en el hígado y los pulmones y se sabe que es inducible por hidrocarburos aromáticos policíclicos, los cuales, por ejemplo, están presentes en el humo del tabaco.

Eliminación

Riociguat se elimina totalmente (compuesto original y metabolitos) por vía renal (33 % - 45 %) y por vía biliar/fecal (48 % - 59 %). Aproximadamente del 4 % al 19 % de la dosis administrada se eliminó como riociguat inalterado a través de los riñones. Aproximadamente del 9 % al 44 % de la dosis administrada se encontró en forma de riociguat inalterado en las heces.

Según los datos *in vitro*, riociguat y su metabolito principal son sustratos de las proteínas transportadoras P-gp (glicoproteína P) y BCRP (proteína de resistencia del cáncer de mama). Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 3 - 6 l/h, riociguat se puede clasificar como un fármaco con un aclaramiento bajo. La semivida de eliminación es de unas 7 horas en sujetos sanos y de unas 12 horas en pacientes.

Linealidad

La farmacocinética de riociguat es lineal de 0,5 a 2,5 mg. La variabilidad entre pacientes (CV) de la exposición a riociguat (AUC) entre todas las dosis es del 60 %, aproximadamente.

Poblaciones especiales

Sexo

Los datos farmacocinéticos no muestran diferencias significativas por sexo en la exposición a riociguat.

Población pediátrica

No se han realizado estudios para investigar la farmacocinética de riociguat en pacientes pediátricos.

Población de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada (65 años o mayores) mostraron concentraciones plasmáticas más elevadas que los pacientes de menor edad, con valores medios del AUC aproximadamente un 40 % mayores en la población de edad avanzada, principalmente debido a la reducción (aparente) del aclaramiento total y renal.

Diferencias entre grupos étnicos

Los datos farmacocinéticos no muestran diferencias relevantes entre grupos étnicos.

Peso

Los datos farmacocinéticos no muestran diferencias relevantes debido al peso en la exposición a riociguat.

Insuficiencia hepática

En pacientes cirróticos (no fumadores) con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A), el AUC media de riociguat se incrementó en un 35 % en comparación con los controles sanos, lo que está dentro de la variabilidad intraindividual normal. En pacientes cirróticos (no fumadores) con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el AUC media de riociguat se incrementó en un 51 % en comparación con los controles sanos. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificados como Child Pugh C).

Los pacientes con ALT > 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) y bilirrubina > 2 x LSN no han sido estudiados (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

En general, los valores medios de exposición normalizados por peso y dosis de riociguat fueron superiores en los pacientes con insuficiencia renal en comparación con los sujetos con una función renal normal. Los valores correspondientes para el metabolito principal fueron mayores en los pacientes con insuficiencia renal en comparación con los sujetos sanos. En los pacientes no fumadores con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 80 - 50 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina < 50 - 30 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), se observó un incremento en las concentraciones plasmáticas de riociguat (AUC) del 53 %, 139 % o 54 %, respectivamente.

Los datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min son escasos y no existen datos sobre pacientes en diálisis.

Debido a la alta fijación a las proteínas plasmáticas, riociguat no se espera que sea dializable.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos específicos para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis únicas, fototoxicidad, genotoxicidad y carcinogenicidad.

Los efectos observados en estudios de toxicidad a dosis repetidas son debidos principalmente a la actividad farmacodinámica exagerada de riociguat (efectos hemodinámicos y de relajación del músculo liso).

En ratas jóvenes y adolescentes en crecimiento, se observaron efectos en la formación ósea. En ratas jóvenes, los cambios consistieron en un engrosamiento del hueso trabecular e hiperostosis y remodelación del hueso de la metáfisis y la diafisis, mientras que en ratas adolescentes se observó un aumento global de la masa ósea. No se observaron tales efectos en ratas adultas.

En un estudio de fertilidad en ratas, se produjo una reducción del peso de los testículos con una exposición sistémica aproximadamente 7 veces mayor que la exposición en humanos, aunque no se observaron efectos en la fertilidad de las ratas macho y hembra. Se observó que riociguat atravesaba moderadamente la barrera placentaria. En estudios de toxicidad para el desarrollo realizados en ratas y conejos, se observó la toxicidad para la reproducción de riociguat. En ratas, se observó un aumento de

la tasa de malformaciones cardíacas, así como una reducción de la tasa de gestación debido a una reabsorción prematura con una exposición sistémica materna aproximadamente 7 veces mayor que la exposición en humanos (2,5 mg tres veces al día). En conejos, comenzando con una exposición sistémica aproximadamente 3 veces superior a la exposición en humanos (2,5 mg tres veces al día), se observaron abortos y toxicidad fetal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

celulosa microcristalina
crospovidona (tipo B)
hipromelosa 5 cP
estearato de magnesio
lactosa monohidrato
laurilsulfato de sodio

Recubrimiento con película:

hidroxipropilcelulosa
hipromelosa 3 cP
propilenglicol (E 1520)
dióxido de titanio (E171)
óxido de hierro amarillo (E 172) (sólo en comprimidos de 1 mg, 1,5 mg, 2 mg y 2,5 mg)
óxido de hierro rojo (E 172) (sólo en comprimidos de 2 mg y 2,5 mg)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase blíster de PP/Aluminio
Tamaño de envases: 42, 84, 90 ó 294 comprimidos recubiertos con película.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Adempas 0,5 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/13/907/001
EU/1/13/907/002
EU/1/13/907/003
EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/13/907/004
EU/1/13/907/005
EU/1/13/907/006
EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/13/907/007
EU/1/13/907/008
EU/1/13/907/009
EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/13/907/010
EU/1/13/907/011
EU/1/13/907/012
EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/13/907/013
EU/1/13/907/014
EU/1/13/907/015
EU/1/13/907/020

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27/marzo/2014

Fecha de la última renovación: 18/enero/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Adempas 0,5 mg comprimidos recubiertos con película
Adempas 1 mg comprimidos recubiertos con película
Adempas 1,5 mg comprimidos recubiertos con película
Adempas 2 mg comprimidos recubiertos con película
Adempas 2,5 mg comprimidos recubiertos con película
riociguat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg o 2,5 mg de riociguat.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

42 comprimidos recubiertos con película
84 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
294 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

Bayer (logo)

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Adempas 0,5 mg - envase de 42 comprimidos recubiertos con película - EU/1/13/907/001
Adempas 0,5 mg - envase de 84 comprimidos recubiertos con película - EU/1/13/907/002
Adempas 0,5 mg - envase de 90 comprimidos recubiertos con película - EU/1/13/907/003
Adempas 0,5 mg - envase de 294 comprimidos recubiertos con película - EU/1/13/907/016
Adempas 1 mg - envase de 42 comprimidos recubiertos con película - EU/1/13/907/004
Adempas 1 mg - envase de 84 comprimidos recubiertos con película - EU/1/13/907/005
Adempas 1 mg - envase de 90 comprimidos recubiertos con película - EU/1/13/907/006
Adempas 1 mg - envase de 294 comprimidos recubiertos con película - EU/1/13/907/017
Adempas 1,5 mg - envase de 42 comprimidos recubiertos con película - EU/1/13/907/007
Adempas 1,5 mg - envase de 84 comprimidos recubiertos con película - EU/1/13/907/008
Adempas 1,5 mg - envase de 90 comprimidos recubiertos con película - EU/1/13/907/009
Adempas 1,5 mg - envase de 294 comprimidos recubiertos con película - EU/1/13/907/018
Adempas 2 mg - envase de 42 comprimidos recubiertos con película - EU/1/13/907/010
Adempas 2 mg - envase de 84 comprimidos recubiertos con película - EU/1/13/907/011
Adempas 2 mg - envase de 90 comprimidos recubiertos con película - EU/1/13/907/012
Adempas 2 mg - envase de 294 comprimidos recubiertos con película - EU/1/13/907/019
Adempas 2,5 mg - envase de 42 comprimidos recubiertos con película - EU/1/13/907/013
Adempas 2,5 mg - envase de 84 comprimidos recubiertos con película - EU/1/13/907/014
Adempas 2,5 mg - envase de 90 comprimidos recubiertos con película - EU/1/13/907/015
Adempas 2,5 mg - envase de 294 comprimidos recubiertos con película - EU/1/13/907/020

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Además 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg o 2,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER – ENVASES DE 42, 84, 90, 294 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Adempas 0,5 mg comprimidos
Adempas 1 mg comprimidos
Adempas 1,5 mg comprimidos
Adempas 2 mg comprimidos
Adempas 2,5 mg comprimidos
riociguat

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer (logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

LUN
MAR
MIÉ
JUE
VIE
SÁB
DOM



B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Adempas 0,5 mg comprimidos recubiertos con película
Adempas 1 mg comprimidos recubiertos con película
Adempas 1,5 mg comprimidos recubiertos con película
Adempas 2 mg comprimidos recubiertos con película
Adempas 2,5 mg comprimidos recubiertos con película
riociguat

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Adempas y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Adempas
3. Cómo tomar Adempas
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Adempas
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Adempas y para qué se utiliza

Adempas contiene el principio activo riociguat. Riociguat es un estimulador de la guanilato-ciclasa (GCs) que actúa ensanchando las arterias pulmonares (los vasos sanguíneos que conectan el corazón con los pulmones) facilitando al corazón el bombeo de sangre a los pulmones. Adempas se utiliza en el tratamiento de ciertas formas de hipertensión pulmonar en adultos, una enfermedad en la que estos vasos sanguíneos se estrechan haciendo más difícil para el corazón el bombeo de sangre a través de ellos y provoca un aumento de la presión arterial en estos vasos. Debido a que el corazón necesita esforzarse más de lo normal, las personas con hipertensión pulmonar se sienten cansadas, mareadas y con dificultad para respirar. Al ensanchar las arterias estrechadas, Adempas mejora su capacidad para realizar actividad física.

Adempas se utiliza en estos dos tipos de hipertensión pulmonar:

- **Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)**
En la HPTEC, los vasos sanguíneos del pulmón se bloquean o estrechan con coágulos sanguíneos. Adempas se puede usar en pacientes con HPTEC en los que no se puede realizar una intervención quirúrgica o tras cirugía en aquellos pacientes en los que persiste la hipertensión pulmonar o ésta vuelve a producirse.
- **Ciertos tipos de Hipertensión arterial pulmonar (HAP)**
En la HAP, la pared de los vasos sanguíneos de los pulmones está engrosada y los vasos se han estrechado. Adempas solo está indicado en algunas formas de HAP, como por ejemplo la HAP idiopática (en la que se desconoce la causa de la HAP), HAP hereditaria y HAP causada por trastornos del tejido conjuntivo. Su médico comprobará estos aspectos. Adempas puede tomarse solo o junto con otros medicamentos utilizados en el tratamiento de la HAP.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Adempas

No tome Adempas:

- si está tomando determinados medicamentos denominados **inhibidores de la PDE5** (por ejemplo, sildenafil, tadalafil, vardenafil). Estos medicamentos se utilizan para tratar la presión arterial elevada en los vasos sanguíneos pulmonares (HAP) o la disfunción eréctil.
- si tiene **problemas graves de hígado** (insuficiencia hepática grave, Child Pugh C).
- si es **alérgico** a riociguat o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está **embarazada**.
- si está tomando **nitratos** o **dadores de óxido nítrico** (tales como nitrito de amilo) en cualquier forma, medicamentos frecuentemente utilizados para tratar la presión arterial elevada, el dolor en el pecho o enfermedades del corazón. Esto también incluye las drogas recreativas conocidas como “poppers”.
- si está tomando otros **estimuladores de la guanilato-ciclasa soluble**. Consulte a su médico si no está seguro si está tomando un estimulador de la guanilato-ciclasa soluble.
- si tiene la **presión arterial baja** (presión arterial sistólica <95 mm Hg) antes de iniciar el tratamiento con este medicamento.
- Si presenta un aumento de la presión en la circulación pulmonar asociada a cicatrices pulmonares, de causa desconocida (neumonía pulmonar idiopática).

Si le aplica alguna de estas circunstancias, **hable primero con su médico** y no tome Adempas.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Adempas si:

- ha padecido recientemente una **hemorragia pulmonar** grave o si ha recibido tratamiento para detener una **tos con sangre** (embolización arterial bronquial)
- está tomando **medicamentos para hacer la sangre menos espesa** (anticoagulantes) ya que esto puede causar un sangrado en los pulmones. Su médico le realizará un seguimiento de forma periódica.
- siente **dificultad para respirar** durante el tratamiento con este medicamento, ya que puede estar causada por una acumulación de líquido en los pulmones. Hable con su médico si le ocurre esto.
- 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.
- está tomando medicamentos para **tratar infecciones fúngicas** (p.ej. ketoconazol, posaconazol, itraconazol) o medicamentos para el **tratamiento de infección por VIH** (p.ej. abacavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabina, lamivudina, rilpivirina, ritonavir y tenofovir). Su médico vigilará su estado de salud y podrá considerar una dosis inicial reducida de Adempas.
- 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.
- tiene **problemas de hígado moderados** (insuficiencia hepática Child Pugh B).
- empieza o deja de **fumar** durante el tratamiento con este medicamento, porque puede influir en el nivel de riociguat en sangre.

Adempas solo está indicado en determinados tipos de hipertensión arterial pulmonar (HAP), ver sección 1. No hay experiencia del uso de Adempas en otros tipos de HAP, por lo que no se recomienda su uso en otros tipos de HAP. Su médico determinará si Adempas es adecuado para usted.

Niños y adolescentes

El uso de Adempas no está recomendado en niños y adolescentes (menores de 18 años) porque no se ha establecido la seguridad y eficacia para este grupo de edad.

Otros medicamentos y Adempas

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, en particular, medicamentos utilizados para el tratamiento de:

- Presión arterial elevada o enfermedades del corazón (como los nitratos y nitrito de amilo en cualquier forma u otros estimuladores de la guanilato-ciclasa soluble), ya que no debe tomar estos medicamentos junto con Adempas.
- Presión arterial elevada en los vasos sanguíneos de los pulmones (las arterias pulmonares) ya que no debe tomar ciertos medicamentos (sildenafil o tadalafilo) junto con Adempas. Otros medicamentos para la presión arterial elevada en los vasos sanguíneos pulmonares (HAP) como bosentán e iloprost pueden utilizarse con Adempas, pero debe informar de ello a su médico.
- Disfunción eréctil (como sildenafil, tadalafilo, vardenafilo) ya que no debe tomar estos medicamentos junto con Adempas.
- Infecciones por hongos (como ketoconazol, posaconazol, itraconazol) o infección por VIH (como abacavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabina, rilpivirina o ritonavir) porque se pueden considerar opciones de tratamiento alternativas. Si usted ya toma uno de estos medicamentos y comienza el tratamiento con Adempas, su médico controlará su estado de salud y podrá considerar una dosis inicial reducida de Adempas.
- Epilepsia (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital).
- Depresión (hierba de San Juan).
- Prevención del rechazo de órganos trasplantados (ciclosporina).
- Dolor muscular o articular (ácido niplúmico).
- Cáncer (como erlotinib, gefitinib).
- Molestias del estómago o acidez (antiácidos, como el hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio). Estos medicamentos antiácidos deben tomarse, al menos, dos horas antes o una hora después de la toma de Adempas.
- Náuseas, vómitos (como granisetron).

Tabaquismo

Si usted fuma, es recomendable que deje de hacerlo porque el fumar reduce la eficacia de estos comprimidos. Informe a su médico si fuma o si deja de fumar durante el tratamiento.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No tome Adempas durante el embarazo. Si existe la posibilidad de que pueda quedarse embarazada, utilice métodos anticonceptivos efectivos mientras tome estos comprimidos. Es también aconsejable realizar pruebas de embarazo mensuales. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Lactancia

Si está dando el pecho o tiene intención de dar el pecho, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento, ya que podría perjudicar a su bebé. No debe dar el pecho mientras esté tomando este medicamento. Su médico decidirá si debe interrumpir la lactancia o bien interrumpir el tratamiento con Adempas.

Conducción y uso de máquinas

Adempas influye de forma moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Puede causar efectos adversos como mareo. Antes de conducir o de usar máquinas debe conocer los efectos adversos de este medicamento (ver sección 4).

Adempas contiene lactosa

Si un médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Adempas contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Adempas

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

El tratamiento solo debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de la HPTEC o la HAP. Durante las primeras semanas de tratamiento, será necesario que el médico le controle la presión arterial a intervalos regulares. Adempas está disponible en diferentes dosis y, mediante la comprobación de su presión arterial al principio del tratamiento, su médico se asegurará de que está tomando la dosis adecuada.

Comprimidos triturados:

Si tiene dificultad para tragar el comprimido entero, consulte a su médico sobre otras formas de tomar Adempas. El comprimido puede triturarse y mezclarse con agua o con un alimento blando, como por ejemplo, la compota de manzana, inmediatamente antes de tomarlo.

Dosis

La dosis inicial recomendada es 1 comprimido de 1 mg, 3 veces al día durante 2 semanas. Los comprimidos deben tomarse 3 veces al día, aproximadamente cada 6 u 8 horas. Pueden tomarse generalmente con o sin alimentos. Sin embargo, si usted es propenso a tener la presión arterial baja (hipotensión) no debe alternar la toma de Adempas con o sin alimentos porque ello puede afectar a la forma en que usted reaccione a este medicamento.

Su médico aumentará la dosis cada 2 semanas hasta un máximo de 2,5 mg 3 veces al día (dosis máxima diaria de 7,5 mg), a menos que experimente algún efecto adverso o presión arterial muy baja. En este caso, su médico le recetará la dosis más elevada de Adempas con la que se encuentre bien. Para algunos pacientes, dosis inferiores tomadas tres veces al día puede ser suficiente; su médico determinará la dosis óptima.

Consideraciones especiales para los pacientes con problemas renales o hepáticos

Debe informar a su médico si padece problemas renales o hepáticos. Podría necesitar un ajuste de la dosis.

Si tiene problemas graves de hígado (Child Pugh C), no tome Adempas.

Pacientes de 65 años y mayores

Si tiene 65 años o más, su médico ajustará con más precisión la dosis que debe tomar de Adempas ya que tiene un mayor riesgo de presentar presión arterial baja.

Consideraciones especiales para los pacientes que fuman

Debe informar a su médico si empieza a fumar o deja de hacerlo durante el tratamiento con este medicamento, ya que puede necesitar un ajuste de la dosis.

Si toma más Adempas del que debe

Si toma más comprimidos de los que debe y experimenta algún efecto adverso (ver sección 4) informe a su médico. Si se produce una caída brusca de la presión arterial (que puede hacer que se sienta mareado), podría necesitar atención médica inmediata.

Si olvidó tomar Adempas

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si olvida tomar una dosis, continúe con la dosis siguiente, según lo previsto.

Si interrumpe el tratamiento con Adempas

No deje de tomar este medicamento sin comentarlo antes con su médico, ya que este medicamento previene la progresión de la enfermedad. Si se tiene que interrumpir el tratamiento durante 3 días o más, informe a su médico antes de reanudar el tratamiento.

Si cambia el tratamiento entre sildenafil o tadalafilo y Adempas

- Si deja de tomar sildenafil, debe esperar al menos 24 horas antes de tomar Adempas.
- Si deja de tomar tadalafilo, debe esperar al menos 48 horas antes de tomar Adempas.
- Si deja de tomar Adempas para cambiar a otro medicamento llamado inhibidor PDE5 (p. ej. sildenafil o tadalafilo) debe esperar al menos 24 horas desde su última toma de Adempas antes de tomar el inhibidor PDE5.

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos más **graves** son:

- **tos con sangre** (hemoptisis) (efecto adverso frecuente, puede afectar hasta 1 de cada 10 personas),
- **sangrado pulmonar agudo** (hemorragia pulmonar) que puede provocar una tos con sangre, se han observado casos con desenlace mortal (efecto adverso poco frecuente, puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).

Si esto sucede, **contacte con su médico inmediatamente**, ya que podría necesitar tratamiento médico urgente.

Listado general de posibles efectos adversos:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- dolor de cabeza
- mareo
- indigestión (dispepsia)
- hinchazón de las extremidades (edema periférico)
- diarrea
- sentirse o encontrarse mal (náuseas o vómitos)

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- inflamación del estómago (gastritis)
- inflamación en el sistema digestivo (gastroenteritis)
- disminución del número de glóbulos rojos (anemia) que se traduce en palidez cutánea, debilidad o dificultad para respirar
- sensación de latido cardíaco irregular, fuerte o acelerado (palpitación)
- presión arterial baja (hipotensión)
- hemorragia nasal (epistaxis)
- dificultad para respirar por la nariz (congestión nasal)
- dolor en el estómago, el intestino o el abdomen (dolor gastrointestinal y abdominal)
- ardor de estómago (enfermedad de reflujo gastroesofágico)
- dificultad para tragar (disfagia)
- estreñimiento
- hinchazón abdominal (distensión abdominal)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos

directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Adempas

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en el envase después de "CAD". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Adempas

- El **principio activo** es riociguat.
Adempas 0,5 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido contiene 0,5 mg de riociguat.
Adempas 1 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido contiene 1 mg de riociguat.
Adempas 1,5 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido contiene 1,5 mg de riociguat.
Adempas 2 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido contiene 2 mg de riociguat.
Adempas 2,5 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido contiene 2,5 mg de riociguat.
- Los **demás componentes** son:
Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, crospovidona (tipo B), hipromelosa 5 cP, lactosa monohidrato, estearato de magnesio y laurilsulfato de sodio (ver la parte final de la sección 2 para más información sobre la lactosa).
Recubrimiento con película: hidroxipropilcelulosa, hipromelosa 3 cP, propilenglicol (E1520) y dióxido de titanio (E171).

Los comprimidos de Adempas 1 mg y 1,5 mg también contienen óxido de hierro amarillo (E172)

Los comprimidos de Adempas 2 mg y 2,5 mg también contienen óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E 172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Adempas es un comprimido recubierto con película:

Adempas 0,5 mg comprimidos recubiertos con película

- *Comprimido de 0,5 mg:* comprimidos redondos y biconvexos de color blanco, de 6 mm, marcados con la cruz de Bayer en un lado y 0,5 y una "R" en el otro.

Adempas 1 mg comprimidos recubiertos con película

- *Comprimido de 1 mg:* comprimidos redondos y biconvexos de color amarillo pálido, de 6 mm, marcados con la cruz de Bayer en un lado y 1 y una "R" en el otro.

Adempas 1,5 mg comprimidos recubiertos con película

- *Comprimido de 1,5 mg:* comprimidos redondos y biconvexos de color amarillo anaranjado, de 6 mm, marcados con la cruz de Bayer en un lado y 1,5 y una "R" en el otro.

Adempas 2 mg comprimidos recubiertos con película

- *Comprimido de 2 mg:* comprimidos redondos y biconvexos de color naranja pálido, de 6 mm, marcados con la cruz de Bayer en un lado y 2 y una "R" en el otro.

Adempas 2,5 mg comprimidos recubiertos con película

- *Comprimido de 2,5 mg:* comprimidos redondos y biconvexos de color rojo anaranjado, de 6 mm, marcados con la cruz de Bayer en un lado y 2,5 y una "R" en el otro.

Están disponibles en envases de:

- 42 comprimidos: dos blísters con calendario transparentes de 21 comprimidos cada uno.
- 84 comprimidos: cuatro blísters con calendario transparentes de 21 comprimidos cada uno.
- 90 comprimidos: cinco blísters transparentes de 18 comprimidos cada uno.
- 294 comprimidos: catorce blísters con calendario transparentes de 21 comprimidos cada uno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

Responsable de la fabricación

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België / Belgique / Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 37 37
info-msdbg@merck.com

Luxembourg / Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 888-5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
email@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673
(+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: + 351 214465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: + 421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Limited Ireland (Human
Health)
Tel: +35-3 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Fecha de la última revisión de este prospecto: 10/2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.