

**ADEMPAS. Adempas®1 mg/ Adempas®1,5 mg/ Adempas®2 mg/ Adempas®2,5 mg Riociguat 1 mg – 1,5 mg- 2 mg- 2,5 mg. Producto aprobado bajo condiciones especiales.** Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta archivada. Industria Alemana. **COMPOSICIÓN: Adempas®1 mg** Cada comprimido recubierto contiene: Principio Activo: 1 mg de Riociguat y **Adempas®1,5 mg** Cada comprimido recubierto contiene: Principio Activo: 1,5 mg de Riociguat y excipientes; **Adempas®2 mg** Cada comprimido recubierto contiene: Principio Activo: 2 mg de Riociguat y excipientes; **Adempas®2,5 mg** Cada comprimido recubierto contiene: Principio Activo: 2,5 mg de Riociguat. y excipientes. **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, e 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 prostanooides. 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. **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION Adultos: Inicio del tratamiento** La dosis inicial recomendada es 1 mg tres veces al día. La dosis debe aumentarse mediante incrementos de 0.5 mg tres veces al día hasta un máximo de 2.5 mg tres veces al día, si la presión arterial sistólica es  $\geq 95$  mmHg y el paciente no presenta signos ni síntomas de hipotensión. Los aumentos de la dosis deben realizarse como mínimo con 2 semanas de diferencia. Si la presión sistólica desciende por debajo de 95 mmHg debe mantenerse la dosis, siempre que el paciente no presente signos ni síntomas de hipotensión. Si en algún momento durante la fase de aumento de la dosis la presión arterial sistólica desciende por debajo de 95 mmHg y el paciente presenta signos o síntomas de hipotensión, la dosis en cuestión deberá reducirse por 0.5 mg 3 v/d. **Dosis de mantenimiento** La dosis individual establecida debe mantenerse, a no ser que aparezcan signos o síntomas de hipotensión. La dosis diaria total máxima de Adempas® es de 7.5 mg. En el caso que se omita una dosis, debe continuarse el tratamiento con la dosis siguiente, como estaba previsto. Si la dosis no se tolera, puede considerarse una reducción de la misma en cualquier momento. **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. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto. Adempas® está contraindicado durante el embarazo. La administración conjunta de Adempas® con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicado en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a neumonía intersticial idiopática. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO. Enfermedad venooclusiva pulmonar:** Los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar significativamente el estado cardiovascular de los pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP). Por consiguiente, no se recomienda la administración de Adempas® a dichos pacientes. En el caso de que aparezcan signos de edema pulmonar, debe considerarse la posibilidad de que exista una EVOP concomitante, por lo que debe suspenderse el tratamiento con Adempas®. **Hemorragia de las vías respiratorias:** En los pacientes con hipertensión pulmonar es más probable que aparezcan hemorragias de las vías respiratorias, especialmente en aquellos que reciben tratamiento con anticoagulantes. El riesgo de hemorragias graves o mortales de las vías respiratorias puede aumentar aún más con el tratamiento con Adempas®, especialmente cuando hay factores de riesgo, tales como episodios recientes de hemoptisis grave, incluidos los episodios tratados por embolización de arterias bronquiales. El profesional encargado debe valorar de forma periódica la relación riesgo-beneficio en cada paciente individual. **Acción vasodilatadora:** Adempas® tiene propiedades vasodilatadoras, que pueden dar lugar a una disminución de la presión arterial. Antes de recetar Adempas®, el médico debe sopesar cuidadosamente si los pacientes con ciertos trastornos subyacentes pueden verse perjudicados por dichos efectos vasodilatadores (p. ej., pacientes tratados con antihipertensivos, o que presentan hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción severa del flujo del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica). **Insuficiencia renal:** Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min) son limitados y no se dispone de datos de pacientes en diálisis, por lo que no se recomienda el uso de riociguat en estos pacientes. En los estudios pivotales se incluyeron pacientes con insuficiencia renal leve y moderada. Se observó una exposición aumentada a riociguat en estos pacientes. Existe un mayor riesgo de hipotensión en estos pacientes, por lo que se debe tener cuidado durante la titulación individual de la dosis. **Insuficiencia hepática:** No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C), por lo que riociguat está contraindicado en estos pacientes. Los datos farmacocinéticos muestran que hay una mayor exposición a riociguat en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B). Se debe tener especial cuidado durante la titulación individual de la dosis. No existe experiencia clínica con riociguat en pacientes con niveles elevados de aminotransferasas hepáticas ( $> 3$  veces el límite superior de la normalidad – LSN) o con la bilirrubina directa elevada ( $> 2 \times$  LSN) antes de iniciar el tratamiento; por todo ello, no se recomienda el uso de riociguat en estos pacientes. **Embarazo/anticoncepción:** Adempas® está contraindicado durante el embarazo. Por lo tanto, las pacientes con riesgo potencial de embarazo deben utilizar un método anticonceptivo efectivo. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales. **Fumadores:** Las concentraciones plasmáticas de riociguat en fumadores son menores en comparación con los no fumadores. Puede ser necesario un ajuste de la dosis en pacientes que empiecen o dejen de fumar durante el tratamiento con riociguat. **Uso concomitante con otros medicamentos:** No se recomienda el uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP, tales como los antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol) o los inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir), resulta en debido a un marcado aumento en la exposición al riociguat. 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. 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. **EVENTOS ADVERSOS: Lista completa de eventos adversos al medicamento surgidos durante el tratamiento y reportados en pacientes en los estudios de fase III. Infecciones e infestaciones:** frecuentes: gastroenteritis. **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** frecuentes: anemia. **Trastornos del sistema nervioso:** muy frecuentes: mareo, cefalea. **Trastornos cardiacos:** frecuentes: palpitaciones. **Trastornos vasculares:** frecuentes: hipotensión. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** frecuentes: hemoptisis, epistaxis, congestión nasal; poco frecuentes: hemorragia pulmonar (se reportó hemorragia pulmonar mortal en los estudios de extensión a largo plazo, no controlados). **Trastornos gastrointestinales:** muy frecuentes: dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos; frecuentes: gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, disfgia, dolores gastrointestinales y abdominales, estreñimiento, distensión abdominal. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: muy frecuentes: edema periférico. **PRESENTACIÓN: Adempas®** ®: envases calendario con 42, 84 o 90 comprimidos recubiertos. **Este medicamento es Libre de Gluten.** Fabricado por: Bayer Pharma AG, Leverkusen – Alemania. Importado y distribuido por BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) – Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina. Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado No. 57814. Para más información consulte el prospecto más detallado. Versión CCDS 05-06