

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)

Adempas 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)

Adultos

Adempas, en monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina, está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos con Clase Funcional (CF) II a III de la OMS para mejorar la capacidad para realizar ejercicio (ver sección 5.1).

Pacientes pediátricos

Adempas, en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina, está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes pediátricos de entre 6 y menos de 18 años de edad con Clase Funcional (CF) II a III de la OMS (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

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada es de 1 mg 3 veces al día durante 2 semanas. Los comprimidos se deben tomar 3 veces al día, cada 6-8 horas aproximadamente (ver sección 5.2).

Titulación

Pacientes adultos

La dosis se debe aumentar en intervalos de 2 semanas con incrementos de 0,5 mg 3 veces al día hasta un máximo de 2,5 mg 3 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 3 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 3 veces al día.

Pacientes pediátricos con HAP de edades comprendidas entre 6 y < 18 años con un peso corporal ≥ 50 kg

Adempas está disponible para uso pediátrico en forma de comprimido para pacientes de peso corporal ≥ 50 kg.

La titulación de la dosis de riociguat se realizará en función de la presión arterial sistólica y la tolerabilidad general del paciente, a juicio del médico/profesional sanitario responsable del tratamiento. Si el paciente no presenta signos ni síntomas de hipotensión y tiene una presión arterial sistólica ≥ 90 mm Hg en el grupo de entre 6 y < 12 años de edad o ≥ 95 mm Hg en el grupo de entre 12 y < 18 años de edad, la dosis se debe aumentar en intervalos de 2 semanas con incrementos de 0,5 mg 3 veces al día hasta una dosis diaria máxima de 2,5 mg 3 veces al día.

Si la presión arterial sistólica cae por debajo de estos niveles especificados, se debe mantener la pauta posológica mientras 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 disminuye por debajo de los niveles especificados y el paciente muestra signos o síntomas de hipotensión, se debe reducir la dosis actual en 0,5 mg 3 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 3 veces al día) para los adultos y los pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 50 kg.

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.

Pacientes pediátricos con HAP con un peso inferior a 50 kg

Adempas está disponible en forma de granulado para suspensión oral para tratar a pacientes pediátricos con HAP de al menos 6 años de edad y que pesen menos de 50 kg (ver la ficha técnica o resumen de las características del producto de Adempas granulado para suspensión oral para más información). Los pacientes pueden cambiar entre los comprimidos y la suspensión oral durante el tratamiento debido a cambios en el peso corporal.

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 3 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 en los adultos y en los niños al menos 24 horas antes de la administración de riociguat.

Tadalafil se debe interrumpir al menos 48 horas en los adultos y 72 horas en los niños antes de la administración de riociguat.

Riociguat se debe interrumpir en los adultos y en los niños 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).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) por lo que el uso de riociguat 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.

No se dispone de datos clínicos en niños y adolescentes menores de 18 años de edad con insuficiencia hepática.

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 riociguat 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.

No se dispone de datos clínicos en niños y adolescentes menores de 18 años de edad con insuficiencia renal.

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)

La administración concomitante de riociguat con inhibidores potentes de múltiples vías CYP y P-gp/BCRP tales como antimicóticos tipo azol (p. ej., ketoconazol, itraconazol) o inhibidores de la proteasa VIH (p. ej., ritonavir) aumenta la exposición a riociguat (ver sección 4.5). Cuando se inicie el tratamiento con riociguat en pacientes con dosis estable de inhibidores potentes de múltiples vías CYP y P-gp/BCRP, considerar una dosis inicial de 0,5 mg 3 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 riociguat con dosis iguales o superiores a 1 mg si el paciente desarrolla signos o síntomas de hipotensión (ver sección 4.5).

No se dispone de datos clínicos en niños y adolescentes menores de 18 años de edad que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes de CYP y P-gp/BCRP.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de riociguat en las siguientes poblaciones pediátricas:

- niños < 6 años de edad (ver sección 4.1), por motivos de seguridad. Los datos preclínicos muestran reacciones adversas en el hueso en crecimiento (ver sección 5.3)
- niños con HAP de 6 a < 12 años de edad con presión arterial sistólica < 90 mm Hg al inicio del tratamiento (ver sección 4.3)
- niños y adolescentes con HAP de 12 a < 18 años de edad con presión arterial sistólica < 95 mm Hg al inicio del tratamiento (ver sección 4.3)
- niños y adolescentes con HPTEC < 18 años de edad (ver sección 4.1).

No se dispone de datos de ensayos clínicos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de riociguat en estas poblaciones.

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 3 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.

Alimentos

Riociguat se puede tomar generalmente con o sin alimentos. En los pacientes propensos a padecer hipotensión, como medida de precaución, no se recomienda alternar la toma de riociguat 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).

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 inmediatamente antes de su uso y ser administrado por vía oral (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

- Administración concomitante con inhibidores de la PDE5 (tales como sildenafil, tadalafil, vardenafil) (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.
- Inicio del tratamiento para
 - niños de 6 a < 12 años de edad con presión arterial sistólica < 90 mm Hg,
 - pacientes ≥ 12 años de edad con presión arterial sistólica < 95 mm Hg.
- 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 venooclusiva pulmonar

Los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar de forma significativa el estado cardiovascular de los pacientes con enfermedad venooclusiva 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 intraabdominal.

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 adultos 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 adultos 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 x 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

Riociguat 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).

Excipientes con efecto conocido

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 comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos. Por consiguiente, se desconoce el alcance absoluto de las interacciones en la población pediátrica. Se deben tener en cuenta los datos de interacciones obtenidos en los adultos y las advertencias incluidas en la sección 4.4 para la población pediátrica.

Interacciones de tipo farmacodinámico

Nitratos

En un ensayo clínico la dosis más alta de riociguat (comprimidos de 2,5 mg 3 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 riociguat 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 vardenafil. 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 3 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 3 veces al día) y riociguat (de 1,0 mg a 2,5 mg 3 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, tadalafil, vardenafil) 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 tadalafil 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 reacciones adversas 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 de prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) (-347 pg/ml), distribución porcentual de CF I/II/III/IV de la OMS (2 %/52 %/46 %/0 %) e 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

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: 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_{max}. 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. 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_{max} 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.

Evaluar el beneficio-riesgo para cada paciente individualmente antes de prescribir riociguat en pacientes con dosis estable de inhibidores potentes de múltiples vías CYP y P-gp/ BCRP.

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

En pacientes con dosis estable de riociguat, 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.

Administración concomitante con inhibidores CYP1A1, UGT1A1 y UGT1A9

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. 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).

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 sección 5.2).

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_{max} 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 riociguat (ver sección 4.3). Riociguat (2,5 mg 3 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 voluntarias 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 y las adolescentes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con riociguat.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de riociguat en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales muestran toxicidad para la reproducción y transferencia placentaria (ver sección 5.3). Por tanto, riociguat 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 riociguat 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 riociguat sobre la capacidad para montar en bicicleta, 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 montar en bicicleta, conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de riociguat en los adultos se ha evaluado en estudios de fase III que incluyeron 650 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 ≥ 10 % de los pacientes en tratamiento con riociguat (hasta 2,5 mg 3 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 riociguat (ver sección 4.4).

El perfil de seguridad de riociguat 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 riociguat se incluyen en la tabla siguiente, mediante la clasificación por órganos y sistemas de 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 $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas con riociguat en los pacientes adultos de los ensayos clínicos de fase III (datos combinados de CHEST 1 y PATENT 1)

Clasificación por órganos y sistemas de 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

Pacientes pediátricos

La seguridad de riociguat se ha investigado en 24 pacientes pediátricos de 6 a menos de 18 años de edad a lo largo de 24 semanas en un ensayo abierto no controlado (PATENT-CHILD) que consistió en una fase de titulación individual de la dosis, comenzando con 1 mg (ajustada al peso corporal), durante 8 semanas y una fase de mantenimiento de hasta 16 semanas de duración (ver sección 4.2), seguida de una fase opcional de extensión a largo plazo. Las reacciones adversas más frecuentes, incluida la fase de extensión a largo plazo, fueron hipotensión y cefalea, que aparecieron en 4/24 y 2/24 pacientes, respectivamente.

En general, los datos de seguridad concuerdan con el perfil de seguridad observado en adultos.

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 nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En los adultos, 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 adultos 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 3 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 <i>p</i>]	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 mejoras 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

Las reacciones adversas 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 adultos 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 adultos 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 3 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 pretratados 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 3 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 pretratados con ARE ($n = 167$) y un efecto del tratamiento de 101 m (IC del 95 %: 27 m a 176 m) en los pacientes pretratados 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 <i>p</i>]	-225,7 -281,4 a -170,1 [<i>p</i> < 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 <i>p</i>]	-431,8 -781,5 a -82,1 [<i>p</i> < 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 <i>p</i>	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).

Las reacciones adversas 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 adultos 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 pivotales. 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.

Eficacia en pacientes pediátricos con HAP

PATENT-CHILD

La seguridad y tolerabilidad de riociguat 3 veces al día durante 24 semanas se evaluó en un estudio abierto no controlado en 24 pacientes pediátricos con HAP de 6 a menos de 18 años de edad (mediana de edad: 9,5 años). Solo se reclutaron pacientes que estaban recibiendo dosis estables de ARE (n = 15, 62,5 %) o ARE + análogos de la prostaciclina (APC) (n = 9, 37,5 %), que continuaron con su tratamiento para la HAP durante el estudio. La variable principal exploratoria de la eficacia del estudio fue la capacidad de ejercicio (PM6M).

Las etiologías de la HAP eran idiopática (n = 18, 75,0 %), HAP congénita persistente a pesar del cierre del cortocircuito (n = 4, 16,7 %), hereditaria (n = 1, 4,2 %) e hipertensión pulmonar asociada a anomalías del desarrollo (n = 1, 4,2 %). Se incluyeron dos grupos de edad diferenciados (≥ 6 a < 12 años [n = 6] y ≥ 12 a < 18 años [n = 18]).

En la situación basal, la mayoría de los pacientes estaban en clase funcional II de la OMS (n = 18, 75 %), un paciente (4,2 %) estaba en clase funcional I de la OMS y cinco pacientes (20,8 %) estaban en clase funcional III de la OMS. La PM6M media basal era de 442,12 m.

21 pacientes finalizaron el periodo de tratamiento de 24 semanas, mientras que 3 pacientes se retiraron del estudio debido a reacciones adversas.

En los pacientes con evaluaciones basales y en la semana 24:

- cambio medio en la PM6M con respecto al valor basal +23,01 m (DE 68,8) (n = 19)
- la clase funcional de la OMS permaneció estable con respecto al valor basal (n = 21)

- la mediana del cambio en el NT-proBNP fue de $-12,05$ pg/ml ($n = 14$)
- Dos pacientes fueron hospitalizados por insuficiencia cardíaca derecha.

Los datos a largo plazo se generaron a partir de 21 pacientes que finalizaron las primeras 24 semanas de tratamiento del estudio PATENT-CHILD. Todos los pacientes siguieron recibiendo riociguat en combinación con ARE o con ARE + APC. La duración global media de la exposición al tratamiento con riociguat fue de $109,79 \pm 80,38$ semanas (hasta un máximo de 311,9 semanas), con un 37,5 % ($n = 9$) de los pacientes tratados durante al menos 104 semanas y un 8,3 % ($n = 2$) durante al menos 208 semanas.

Durante la fase de extensión a largo plazo (ELP) se mantuvieron las mejorías o la estabilización en la PM6M en los pacientes en tratamiento, con cambios medios observados con respecto al valor basal (antes del inicio del tratamiento [PATENT-CHILD]) de $+5,86$ m en el mes 6, $-3,43$ m en el mes 12, $+28,98$ m en el mes 18 y $-11,80$ m en el mes 24.

Una mayoría de los pacientes permanecieron estables en cuanto a la clase funcional II de la OMS entre la situación basal y el mes 24. Se observó empeoramiento clínico en 8 (33,3 %) pacientes en total, incluida la fase principal. Se notificó la hospitalización por insuficiencia cardíaca derecha en 5 pacientes (20,8 %). No se produjeron muertes durante el periodo de observación.

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 adultos 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).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Adultos

La biodisponibilidad absoluta de riociguat es alta (94 %). Riociguat se absorbe rápidamente, apareciendo las concentraciones máximas (C_{\max}) 1-1,5 horas después de la toma del comprimido. La toma con alimentos redujo ligeramente el AUC de riociguat, y la C_{\max} se redujo en un 35 %. La biodisponibilidad (AUC y C_{\max}) de riociguat es comparable cuando se administra por vía oral, ya sea el comprimido entero o bien triturado y mezclado con agua o con alimentos blandos (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Los niños recibieron el comprimido o la suspensión oral de riociguat acompañados o no de la toma de alimentos. Los modelos de farmacocinética poblacional han mostrado que riociguat se absorbe fácilmente en los niños, al igual que en los adultos, tras la administración oral en forma de comprimido o de suspensión oral. No se observaron diferencias en la velocidad de absorción ni en el grado de absorción entre las formulaciones de comprimido y de suspensión oral.

Distribución

Adultos

La unión a proteínas plasmáticas en adultos 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.

Población pediátrica

No se dispone de datos específicos para los niños sobre la unión a proteínas plasmáticas de riociguat. El volumen en estado estacionario (Vss, por sus siglas en inglés) estimado mediante modelos farmacocinéticos poblacionales en niños (intervalo de edad de 6 a < 18 años) tras la administración oral de riociguat es de un promedio de 26 l.

Biotransformación

Adultos

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.

Población pediátrica

No se dispone de datos específicos sobre el metabolismo en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Eliminación

Adultos

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 voluntarios sanos y de unas 12 horas en pacientes.

Población pediátrica

No se dispone de estudios de balance de masas ni de datos de metabolismo específicos en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. El aclaramiento (CL) estimado mediante modelos farmacocinéticos poblacionales en niños (intervalo de edad de 6 a < 18 años de edad) tras la administración oral de riociguat es de un promedio de 2,48 l/h. El valor geométrico medio de las semividas ($t_{1/2}$) estimado mediante modelos farmacocinéticos poblacionales fue de 8,24 h.

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. El perfil farmacocinético es similar en niños y adultos.

Poblaciones especiales

Sexo

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

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

En los adultos, los datos farmacocinéticos no muestran diferencias relevantes entre grupos étnicos.

Peso

En los adultos, los datos farmacocinéticos no muestran diferencias relevantes debido al peso en la exposición a riociguat.

Insuficiencia hepática

En pacientes cirróticos adultos (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).

No se dispone de datos clínicos en niños y adolescentes menores de 18 años de edad con insuficiencia hepática.

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 pacientes con una función renal normal. Los valores correspondientes para el metabolito principal fueron mayores en los pacientes con insuficiencia renal en comparación con los voluntarios 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.

No se dispone de datos clínicos en niños y adolescentes menores de 18 años de edad con insuficiencia renal.

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 diáfisis, mientras que en ratas adolescentes se observó un aumento global de la masa ósea con dosis 10 veces el AUC del fármaco libre en la población pediátrica. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. No se observaron tales efectos en ratas jóvenes con dosis ≤ 2 veces el AUC del fármaco libre en la población pediátrica ni en ratas adultas. No se identificaron nuevos órganos diana.

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 8 veces mayor que la exposición en humanos (2,5 mg 3 veces al día). En conejos, comenzando con una exposición sistémica aproximadamente 4 veces superior a la exposición en humanos (2,5 mg 3 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
lactosa monohidrato
estearato de magnesio
laurilsulfato de sodio

Recubrimiento del comprimido:

hidroxipropilcelulosa
hipromelosa 3 cP
propilenglicol (E 1520)
dióxido de titanio (E 171)
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 o 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

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Adempas 0,15 mg/ml granulado para suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tras la reconstitución con agua, la suspensión oral contiene 0,15 mg de riociguat por mililitro.

Excipientes con efecto conocido

Cada mililitro de suspensión oral contiene 1,8 mg de benzoato de sodio (E 211), (ver sección 4.4).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para suspensión oral

Granulado de color entre blanco y blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Adempas, en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina, está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes pediátricos de entre 6 y menos de 18 años de edad con Clase Funcional (CF) II a III de la OMS (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 HAP. Se deben vigilar el peso y la presión arterial sistólica del niño y se debe comprobar periódicamente la dosis.

Posología

Pacientes pediátricos con HAP (de entre 6 y menos de 18 años de edad, con un peso inferior a 50 kg)

Dosis inicial

Los pacientes comenzarán con una dosis de riociguat ajustada en función del peso corporal administrada en forma de suspensión oral (ver tabla 1) para conseguir una exposición sistémica equivalente a la dosis inicial en adultos (1,0 mg 3 veces al día en adultos). La suspensión oral se debe tomar 3 veces al día, cada 6-8 horas aproximadamente.

Titulación

Pauta de titulación

La titulación de la dosis de riociguat se realizará en función de la presión arterial sistólica a juicio del profesional sanitario responsable del tratamiento.

La dosis se debe aumentar en un equivalente ajustado en función del peso corporal a 0,5 mg 3 veces al día para la suspensión oral en intervalos de 2 semanas hasta una dosis máxima, un equivalente

ajustado en función del peso corporal a 2,5 mg 3 veces al día, si el paciente no presenta signos ni síntomas de hipotensión y si la presión arterial sistólica es

- ≥ 90 mm Hg en el grupo de entre 6 y < 12 años de edad,
- ≥ 95 mm Hg en el grupo de entre 12 y < 18 años de edad.

Si la presión arterial sistólica cae por debajo de estos niveles especificados, se debe mantener la pauta posológica mientras 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 disminuye por debajo de los niveles especificados y el paciente muestra signos o síntomas de hipotensión, se debe reducir la dosis actual de forma escalonada en un equivalente ajustado en función del peso corporal a 0,5 mg 3 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 máxima depende del peso corporal y se muestra en la tabla 1.

Si no se tolera, se debe considerar una reducción de la dosis en cualquier momento.

Tabla 1: Dosis de Adempas ajustada en función del peso corporal en pacientes pediátricos con un peso corporal inferior a 50 kg para conseguir una exposición equivalente a adultos

Peso corporal (kg)	Equivalente a 1,0 mg* (ml)	Equivalente a 1,5 mg* (ml)	Equivalente a 2,0 mg* (ml)	Equivalente a 2,5 mg* (ml)
De 12 kg a < 14 kg	1,8	2,6	3,4	4,2
De 14 kg a < 16 kg	1,8	2,8	3,8	4,6
De 16 kg a < 18 kg	2,0	3,2	4,2	5,0
De 18 kg a < 20 kg	2,2	3,4	4,4	5,5
De 20 kg a < 25 kg	2,6	3,8	5,0	6,5
De 25 kg a < 30 kg	3,0	4,4	6,0	7,5
De 30 kg a < 35 kg	3,4	5,0	6,5	8,5
De 35 kg a < 40 kg	3,8	5,5	7,5	9,5
De 40 kg a < 50 kg	4,4	6,5	9,0	11,0

* dosis única (ml) para administrar 3 veces al día

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, se debe continuar el tratamiento con la dosis siguiente, según lo previsto.

Interrupción del tratamiento

En caso de que se tenga que interrumpir el tratamiento durante 3 días o más, el tratamiento se debe reanudar con un equivalente ajustado en función del peso corporal a 1 mg 3 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 72 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).

Pacientes con HAP con un peso igual o superior a 50 kg

Adempas también está disponible en forma de comprimidos para tratar a pacientes pediátricos que pesen 50 kg o más (ver la ficha técnica o resumen de las características del producto de Adempas comprimidos para más información). Los pacientes pueden cambiar entre los comprimidos y la suspensión oral durante el tratamiento debido a cambios en el peso corporal.

Poblaciones especiales

La titulación individual de la dosis al inicio del tratamiento permite el ajuste de la dosis según las necesidades del paciente.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) por lo que el uso de riociguat 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 especial precaución durante la titulación individual de la dosis. No se dispone de datos clínicos en niños y adolescentes menores de 18 años de edad con insuficiencia hepática.

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 riociguat 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.

No se dispone de datos clínicos en niños y adolescentes menores de 18 años de edad con insuficiencia renal.

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)

La administración concomitante de riociguat con inhibidores potentes de múltiples vías CYP y P-gp/BCRP tales como antimicóticos tipo azol (p. ej., ketoconazol, itraconazol) o inhibidores de la proteasa VIH (p. ej., ritonavir) aumenta la exposición a riociguat (ver sección 4.5). Cuando se inicie el tratamiento con riociguat en pacientes con dosis estable de inhibidores potentes de múltiples vías CYP y P-gp/BCRP, considerar una dosis inicial de un equivalente ajustado en función del peso corporal a 0,5 mg de la suspensión oral 3 veces al día (ver tabla 2) 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 riociguat con dosis iguales o superiores a un equivalente ajustado en función del peso corporal a 1,0 mg de la suspensión oral (ver tabla 2) si el paciente desarrolla signos o síntomas de hipotensión (ver sección 4.5).

No se dispone de datos clínicos en niños y adolescentes menores de 18 años de edad que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes de CYP y P-gp/BCRP.

Tabla 2: Dosis de Adempas ajustada en función del peso corporal en pacientes pediátricos con un peso corporal inferior a 50 kg para conseguir una exposición equivalente a 0,5 mg en adultos

Peso corporal	12 kg a < 20 kg	20 kg a < 25 kg	25 kg a < 30 kg	30 kg a < 40 kg	40 kg a < 50 kg
Equivalente a 0.5 mg (ml)*	1,0	1,2	1,4	1,8	2,2

*dosis única (ml) para administrar 3 veces al día

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 un equivalente ajustado en función del peso corporal a 2,5 mg 3 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.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de riociguat en las siguientes poblaciones pediátricas:

- niños < 6 años de edad (ver sección 4.1), por motivos de seguridad. Los datos preclínicos muestran reacciones adversas en el hueso en crecimiento (ver sección 5.3)
- niños con HAP de 6 a < 12 años de edad con presión arterial sistólica < 90 mm Hg al inicio del tratamiento (ver sección 4.3)
- niños y adolescentes con HAP de 12 a < 18 años de edad con presión arterial sistólica < 95 mm Hg al inicio del tratamiento (ver sección 4.3)
- niños y adolescentes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) < 18 años de edad (ver sección 4.1).

Forma de administración

Vía oral.

El profesional sanitario debe indicar la dosis individual en “ml” en el envase exterior después de “Dosis:”.

Para garantizar una dosificación exacta, el profesional sanitario debe indicar al paciente o cuidador qué jeringa azul (dispositivo de dosificación de líquidos sin conector Luer) usar:

- Dosis hasta 5 ml se deben administrar utilizando la jeringa de 5 ml.
- Dosis de más de 5 ml se deben administrar utilizando la jeringa de 10 ml
- Dosis de 11 ml se deben administrar utilizando la jeringa de 10 ml (2x5,5 ml)

Para instrucciones sobre la reconstitución antes de la administración, ver sección 6.6.

Se debe indicar a los pacientes, padres y/o cuidadores que lean atentamente las “Instrucciones de uso” antes de utilizar Adempas por primera vez y antes de administrar cada dosis. El paciente debe tomar la dosis completa del medicamento.

Al final del prospecto se incluyen las “Instrucciones de uso” detalladas.

Alimentos

Riociguat se puede tomar generalmente con o sin alimentos. En los pacientes propensos a padecer hipotensión, como medida de precaución, no se recomienda alternar la toma de riociguat 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).

4.3 Contraindicaciones

- Administración concomitante con inhibidores de la PDE5 (tales como sildenafil, tadalafil, vardenafil) (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.
- Inicio del tratamiento para
 - niños de 6 a < 12 años de edad con presión arterial sistólica < 90 mm Hg,
 - pacientes ≥ 12 años a < 18 años de edad con presión arterial sistólica < 95 mm Hg.
- 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).

Enfermedad venooclusiva pulmonar

Los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar de forma significativa el estado cardiovascular de los pacientes con enfermedad venooclusiva 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 intraabdominal.

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).

Insuficiencia renal

Los datos de pacientes adultos 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

Adempas 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).

Excipientes con efecto conocido

Adempas contiene benzoato de sodio

El granulado para suspensión oral contiene 1,8 mg de benzoato de sodio (E 211) en cada mililitro de suspensión oral.

Adempas contiene sodio

El granulado para suspensión oral contiene 0,5 mg de sodio en cada mililitro de suspensión oral. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por mililitro de suspensión oral; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos. Por consiguiente, se desconoce el alcance absoluto de las interacciones en la población pediátrica. Se deben tener en cuenta los datos de

interacciones obtenidos en los adultos y las advertencias incluidas en la sección 4.4 para la población pediátrica.

Interacciones de tipo farmacodinámico

Nitratos

En un ensayo clínico la dosis más alta de riociguat (comprimidos de 2,5 mg 3 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 riociguat 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 vardenafil. 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 3 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 3 veces al día) y riociguat (de 1,0 mg a 2,5 mg 3 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, tadalafil, vardenafil) 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 tadalafil 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 reacciones adversas 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 de prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) (–347 pg/ml), distribución porcentual de CF I/II/III/IV de la OMS (2 %/52 %/46 %/0 %) e 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 de riociguat inalterado y excreción renal de riociguat inalterado por filtración glomerular.

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

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: 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_{max}. 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. 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_{max} 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.

Evaluar el beneficio-riesgo para cada paciente individualmente antes de prescribir riociguat en pacientes con dosis estable de inhibidores potentes de múltiples vías CYP y P-gp/ BCRP.

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

En pacientes con dosis estable de riociguat, 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.

Administración concomitante con inhibidores CYP1A1, UGT1A1 y UGT1A9

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. 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)

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 sección 5.2).

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_{max} 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 riociguat (ver sección 4.3). Riociguat (2,5 mg 3 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 voluntarias 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 y las adolescentes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con riociguat.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de riociguat en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales muestran toxicidad para la reproducción y transferencia placentaria (ver sección 5.3). Por tanto, riociguat 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 riociguat 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 riociguat sobre la capacidad para montar en bicicleta, 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 montar en bicicleta, conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de riociguat en los adultos se ha evaluado en estudios de fase III que incluyeron 650 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 riociguat (hasta 2,5 mg 3 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 riociguat (ver sección 4.4).

El perfil de seguridad de riociguat 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 3).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con riociguat se incluyen en la tabla siguiente, mediante la clasificación por órganos y sistemas de 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 $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas con riociguat en los pacientes adultos de los ensayos clínicos de fase III (datos combinados de CHEST 1 y PATENT 1)

Clasificación por órganos y sistemas de 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

Pacientes pediátricos

La seguridad de riociguat se ha investigado en 24 pacientes pediátricos de 6 a menos de 18 años de edad a lo largo de 24 semanas en un ensayo abierto no controlado (PATENT-CHILD) que consistió en una fase de titulación individual de la dosis, comenzando con 1 mg (ajustada al peso corporal), durante 8 semanas y una fase de mantenimiento de hasta 16 semanas de duración (ver sección 4.2), seguida de una fase opcional de extensión a largo plazo. Las reacciones adversas más frecuentes, incluida la fase de extensión a largo plazo, fueron hipotensión y cefalea, que aparecieron en 4/24 y 2/24 pacientes, respectivamente.

En general, los datos de seguridad concuerdan con el perfil de seguridad observado en adultos.

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 nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En los adultos, 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 adultos 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 3 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 pretratados con ARE (43 %) o un análogo de la prostaciclina (inhulado [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 3 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 4). Análisis adicionales de subgrupos exploratorios revelaron un efecto del tratamiento de 26 m (IC del 95 %: 5 m a 46 m) en los pacientes pretratados con ARE ($n = 167$) y un efecto del tratamiento de 101 m (IC del 95 %: 27 m a 176 m) en los pacientes pretratados con análogos de la prostaciclina ($n = 27$).

Tabla 4: 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 5).

Tabla 5: 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 <i>p</i>]	-225,7 -281,4 a -170,1 [<i>p</i> < 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 <i>p</i>]	-431,8 -781,5 a -82,1 [<i>p</i> < 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 <i>p</i>	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 6).

Tabla 6: 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).

Las reacciones adversas 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 adultos 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 1375 (772) días y la duración media fue de 1331 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 1491 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 7 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 7: 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.

Eficacia en pacientes pediátricos con HAP

PATENT-CHILD

La seguridad y tolerabilidad de riociguat 3 veces al día durante 24 semanas se evaluó en un estudio abierto no controlado en 24 pacientes pediátricos con HAP de 6 a menos de 18 años de edad (mediana de edad: 9,5 años). Solo se reclutaron pacientes que estaban recibiendo dosis estables de ARE (n = 15, 62,5 %) o ARE + análogos de la prostaciclina (APC) (n = 9, 37,5 %), que continuaron con su tratamiento para la HAP durante el estudio. La variable principal exploratoria de la eficacia del estudio fue la capacidad de ejercicio (PM6M).

Las etiologías de la HAP eran idiopática (n = 18, 75,0 %), HAP congénita persistente a pesar del cierre del cortocircuito (n = 4, 16,7 %), hereditaria (n = 1, 4,2 %) e hipertensión pulmonar asociada a anomalías del desarrollo (n = 1, 4,2 %). Se incluyeron dos grupos de edad diferenciados (≥ 6 a < 12 años [n = 6] y ≥ 12 a < 18 años [n = 18]).

En la situación basal, la mayoría de los pacientes estaban en clase funcional II de la OMS (n = 18, 75 %), un paciente (4,2 %) estaba en clase funcional I de la OMS y cinco pacientes (20,8 %) estaban en clase funcional III de la OMS. La PM6M media basal era de 442,12 m.

21 pacientes finalizaron el periodo de tratamiento de 24 semanas, mientras que 3 pacientes se retiraron del estudio debido a reacciones adversas.

En los pacientes con evaluaciones basales y en la semana 24:

- cambio medio en la PM6M con respecto al valor basal +23,01 m (DE 68,8) (n = 19)
- la clase funcional de la OMS permaneció estable con respecto al valor basal (n = 21)
- la mediana del cambio en el NT-proBNP fue de -12,05 pg/ml (n = 14)

Dos pacientes fueron hospitalizados por insuficiencia cardíaca derecha.

Los datos a largo plazo se generaron a partir de 21 pacientes que finalizaron las primeras 24 semanas de tratamiento del estudio PATENT-CHILD. Todos los pacientes siguieron recibiendo riociguat en combinación con ARE o con ARE + APC. La duración global media de la exposición al tratamiento con riociguat fue de $109,79 \pm 80,38$ semanas (hasta un máximo de 311,9 semanas), con un 37,5 % (n = 9) de los pacientes tratados durante al menos 104 semanas y un 8,3 % (n = 2) durante al menos 208 semanas.

Durante la fase de extensión a largo plazo (ELP) se mantuvieron las mejorías o la estabilización en la PM6M en los pacientes en tratamiento, con cambios medios observados con respecto al valor basal (antes del inicio del tratamiento [PATENT-CHILD]) de +5,86 m en el mes 6, -3,43 m en el mes 12, +28,98 m en el mes 18 y -11,80 m en el mes 24.

Una mayoría de los pacientes permanecieron estables en cuanto a la clase funcional II de la OMS entre la situación basal y el mes 24. Se observó empeoramiento clínico en 8 (33,3 %) pacientes en total, incluida la fase principal. Se notificó la hospitalización por insuficiencia cardíaca derecha en 5 pacientes (20,8 %). No se produjeron muertes durante el periodo de observación.

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 adultos 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).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Adultos

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

La biodisponibilidad (AUC y C_{\max}) de riociguat es comparable cuando se administra por vía oral, ya sea el comprimido entero o bien triturado y mezclado con alimentos blandos o con agua (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Los niños recibieron el comprimido o la suspensión oral de riociguat acompañados o no de la toma de alimentos. Los modelos de farmacocinética poblacional han mostrado que riociguat se absorbe fácilmente en los niños, al igual que en los adultos, tras la administración oral en forma de comprimido o de suspensión oral. No se observaron diferencias en la velocidad de absorción ni en el grado de absorción entre las formulaciones de comprimido y de suspensión oral.

Distribución

Adultos

La unión a proteínas plasmáticas en adultos 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.

Población pediátrica

No se dispone de datos específicos para los niños sobre la unión a proteínas plasmáticas de riociguat. El volumen en estado estacionario (Vss, por sus siglas en inglés) estimado mediante modelos farmacocinéticos poblacionales en niños (intervalo de edad de 6 a < 18 años) tras la administración oral de riociguat es de un promedio de 26 l.

Biotransformación

Adultos

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.

Población pediátrica

No se dispone de datos específicos sobre el metabolismo en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Eliminación

Adultos

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 voluntarios sanos y de unas 12 horas en pacientes.

Población pediátrica

No se dispone de estudios de balance de masas ni de datos de metabolismo específicos en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. El aclaramiento (CL) estimado mediante modelos farmacocinéticos poblacionales en niños (intervalo de edad de 6 a < 18 años de edad) tras la administración oral de riociguat es de un promedio de 2,48 l/h. El valor geométrico medio de las semividas ($t_{1/2}$) estimado mediante modelos farmacocinéticos poblacionales fue de 8,24 h.

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. El perfil farmacocinético es similar en niños y adultos.

Poblaciones especiales

Sexo

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

Diferencias entre grupos étnicos

En los adultos, los datos farmacocinéticos no muestran diferencias relevantes entre grupos étnicos.

Peso

En los adultos, los datos farmacocinéticos no muestran diferencias relevantes debido al peso en la exposición a riociguat.

Insuficiencia hepática

En pacientes cirróticos adultos (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).

No se dispone de datos clínicos en niños y adolescentes menores de 18 años de edad con insuficiencia hepática.

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 pacientes con una función renal normal. Los valores correspondientes para el metabolito principal fueron mayores en los pacientes con insuficiencia renal en comparación con los voluntarios 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 limitados y no existen datos sobre pacientes en diálisis.

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

No se dispone de datos clínicos en niños y adolescentes menores de 18 años de edad con insuficiencia renal.

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 diáfisis, mientras que en ratas adolescentes se observó un aumento global de la masa ósea con dosis 10 veces el AUC del fármaco libre en la población pediátrica. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. No se observaron tales efectos en ratas

jóvenes con dosis ≤ 2 veces el AUC del fármaco libre en la población pediátrica ni en ratas adultas. No se identificaron nuevos órganos diana.

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 8 veces mayor que la exposición en humanos (2,5 mg 3 veces al día). En conejos, comenzando con una exposición sistémica aproximadamente 4 veces superior a la exposición en humanos (2,5 mg 3 veces al día), se observaron abortos y toxicidad fetal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

- ácido cítrico anhidro (E 330)
- saborizante de fresa: constituido por maltodextrina, propilenglicol (E 1520), citrato de trietilo (E 1505), sustancias saborizantes y preparados saborizantes.
- hipromelosa
- manitol (E 421)
- celulosa microcristalina y carmelosa sódica
- benzoato de sodio (E 211)
- sucralosa (E 955)
- goma xantana (E 415)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

Tras reconstitución

Tras la reconstitución la suspensión es estable durante 14 días a temperatura ambiente. Conservar la suspensión reconstituida en posición vertical.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada envase contiene:

- Un frasco de vidrio ámbar (tipo III) de 250 ml con un cierre de rosca de seguridad a prueba de niños (polipropileno).
- Una jeringa (polipropileno) para agua de 100 ml
- Un adaptador para frascos (polipropileno/polietileno/silicona).
- Dos jeringas azules de 5 ml graduadas (polipropileno) para administrar por vía oral. La escala de la jeringa azul de 5 ml comienza con 1 ml. Las marcas de graduación corresponden a incrementos de 0,2 ml.

- Dos jeringas azules de 10 ml (polipropileno) para administrar por vía oral. La escala de la jeringa azul de 10 ml comienza con 2 ml. Las marcas de graduación corresponden a incrementos de 0,5 ml.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los detalles sobre la manipulación, preparación y administración de la suspensión oral se indican en las “Instrucciones de uso” al final del prospecto.

Instrucciones para la reconstitución

Antes de la preparación, el paciente, los padres y/o el cuidador deben lavarse bien las manos con jabón y secárselas después.

Antes de la administración, el granulado debe reconstituirse con agua potable sin gas hasta obtener una suspensión homogénea. Para más detalles, ver “Instrucciones de uso” al final del prospecto.

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

EU/1/13/907/021

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

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://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

Adempas 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 BLÍSTERES 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



INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR PARA FRASCO DE VIDRIO (GRANULADO)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Adempas 0,15 mg/ml granulado para suspensión oral
riociguat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Tras la reconstitución, 1 ml de suspensión oral contiene 0,15 mg de riociguat.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene benzoato de sodio (E 211). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado para suspensión oral

El frasco contiene 10,5 g de granulado o 208 ml tras la reconstitución.

1 jeringa para agua de 100 ml
2 jeringas azules de 5 ml
2 jeringas azules de 10 ml
1 adaptador para el frasco

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Pida a su farmacéutico o médico que rellene los siguientes datos:

Dosis:ml

3 veces al día

Para niños menores de 50 kg

Agitar durante la reconstitución durante al menos 60 segundos.

Agitar antes de cada uso durante al menos 10 segundos.



Vía oral solo tras la reconstitución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

Tras la reconstitución, la suspensión es estable durante 14 días a temperatura ambiente.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C. No congelar. Conservar la suspensión preparada en posición vertical.

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/907/021

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Adempas 0,15 mg/ml

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 QUE DEBE FIGURAR EN LA ETIQUETA DEL FRASCO

ETIQUETA PARA EL FRASCO DE VIDRIO (GRANULADO)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Adempas 0,15 mg/ml granulado para suspensión oral
riociguat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

El frasco contiene 10,5 g de granulado para ser reconstituido en 200 ml de agua. Tras la reconstitución, 1 ml de la suspensión oral contiene 0,15 mg de riociguat.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene benzoato de sodio (E 211). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado para suspensión oral

El frasco contiene 10,5 g de granulado o 208 ml tras la reconstitución

1 jeringa para agua de 100 ml
2 jeringas azules de 5 ml
2 jeringas azules de 10 ml
1 adaptador para el frasco

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral solo tras la reconstitución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Agitar durante la reconstitución durante al menos 60 segundos.

Agitar antes de cada uso durante al menos 10 segundos.



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**

Fecha de caducidad (fecha de reconstitución + 14 días):

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C. No congelar. Conservar la suspensión preparada en posición vertical.

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/907/021

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

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.
- Este prospecto se ha escrito como si lo estuviese leyendo la persona que toma el medicamento. Si le está administrando este medicamento a su hijo/a, por favor sustituya “usted” por “hijo/a” en todo el prospecto.

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, un estimulador de la guanilato-ciclasa (GCs).

Se utiliza para tratar a adultos y niños a partir de los 6 años de edad con ciertos tipos de hipertensión pulmonar:

- **Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC).**
Adempas se utiliza para tratar a pacientes adultos con HPTEC. En pacientes con HPTEC, los vasos sanguíneos del pulmón se bloquean o estrechan por coágulos sanguíneos. El medicamento se puede usar en pacientes con HPTEC en los que no se puede realizar una intervención quirúrgica o en aquellos pacientes en los que persiste la hipertensión pulmonar o ésta vuelve a producirse tras cirugía.
- **Hipertensión arterial pulmonar (HAP).**
Adempas se utiliza para tratar a adultos y niños de 6 años de edad o mayores con hipertensión arterial pulmonar. En estos pacientes, la pared de los vasos sanguíneos de los pulmones está engrosada y los vasos se han estrechado. En pacientes con HAP, Adempas se toma junto con otros medicamentos (denominado antagonistas de los receptores de la endotelina). En adultos, el medicamento también se puede tomar sólo (monoterapia).

En los pacientes con hipertensión pulmonar, los vasos sanguíneos que llevan la sangre del corazón a los pulmones se estrechan, lo que dificulta al corazón el bombeo de sangre a los pulmones y provoca hipertensión arterial en los vasos. Como el corazón debe trabajar más de lo normal, las personas con hipertensión pulmonar se sienten cansadas, mareadas y sin aliento. Adempas ensancha los vasos

sanguíneos que van del corazón a los pulmones, lo que reduce los síntomas de la enfermedad y permite a los pacientes realizar mejor la actividad física.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Adempas

No tome Adempas si

- toma **inhibidores de la PDE5** tales como sildenafil, tadalafil, vardenafil. Estos son medicamentos para tratar la presión arterial elevada en las arterias pulmonares o la disfunción eréctil;
- tiene una **función hepática gravemente reducida**;
- es **alérgico** a riociguat o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- está **embarazada**;
- toma **nitratos** o **dadores de óxido nítrico** tales como nitrito de amilo. Estos medicamentos se utilizan frecuentemente para tratar la presión arterial elevada, el dolor en el pecho o enfermedades del corazón. Esto también incluye las drogas recreativas conocidas como “poppers”;
- toma otros medicamentos similares a Adempas denominados **estimuladores de la guanilato-ciclase soluble**, como vericiguat. Consulte a su médico si no está seguro;
- tiene la **presión arterial baja** antes de tomar Adempas por primera vez. Para empezar el tratamiento con Adempas su presión arterial sistólica debe ser de
 - 90 mm Hg o más si tiene entre 6 y 12 años de edad,
 - 95 mm Hg o más si tiene 12 años de edad o más.
- presenta un **aumento de la presión arterial** en los pulmones asociado a cicatrices pulmonares, de causa desconocida denominada neumonía pulmonar idiopática.

Si en su caso se da 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 usar Adempas**, si

- tiene **enfermedad venoclusiva pulmonar**, una enfermedad que provoca **dificultad para respirar** debido a la acumulación de líquido en los pulmones. Es posible que decida proporcionarle un medicamento alternativo.
- ha tenido recientemente una **hemorragia grave de los pulmones y las vías respiratorias**;
- ha recibido tratamiento para detener una **tos con sangre** (embolización arterial bronquial);
- está tomando **medicamentos que previenen la coagulación de la sangre**, ya que esto puede causar un sangrado en los pulmones. Su médico le realizará análisis de sangre y mediciones de la presión arterial de forma periódica;
- es posible que el médico decida vigilar su presión arterial si usted
 - tiene síntomas de **presión arterial baja** tales como mareo, sensación de mareo o desmayo, o
 - está tomando medicamentos para reducir la presión arterial o para aumentar la orina, o
 - tiene problemas de corazón o de circulación.
 - es mayor de 65 años, ya que la presión arterial baja es más probable en este grupo de edad.

Informe a su médico si

- está en **diálisis** o si sus **riñones no funcionan correctamente**, ya que no se recomienda el uso de este medicamento;
- su hígado no funciona correctamente.

Durante el uso de Adempas, informe a su médico si

- tiene **dificultad para respirar** durante el tratamiento con este medicamento. Esto puede estar causado por la acumulación de líquido en los pulmones. Si esto es debido a una enfermedad venoclusiva pulmonar su médico puede que interrumpa el tratamiento con Adempas.
- empieza o deja de **fumar** durante el tratamiento con este medicamento, porque puede influir en el nivel de riociguat en sangre.

Niños y adolescentes

- **Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)**
 - No se recomienda el uso de Adempas en pacientes con HPTEC menores de 18 años de edad.
- **Hipertensión arterial pulmonar (HAP)**
 - Se le ha prescrito Adempas comprimidos. Para pacientes con HAP de 6 años de edad y mayores que pesan menos de 50 kg, Adempas también está disponible en granulado para suspensión oral. Los pacientes pueden cambiar entre comprimidos y suspensión oral durante el tratamiento debido a un cambio de peso corporal. No se ha demostrado la eficacia y seguridad en las siguientes poblaciones pediátricas:
 - Niños menores de 6 años de edad, por motivos de seguridad.

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:

- **No tome medicamentos utilizados para el tratamiento de**
 - Presión arterial elevada o enfermedades del corazón como los **nitratos y nitrito de amilo** u otros **estimuladores de la guanilato-ciclasa soluble** como **vericiguat**. No tome estos medicamentos junto con Adempas.
 - Presión arterial elevada en las arterias pulmonares, ya que no debe tomar ciertos medicamentos como **sildenafil, tadalafilo** junto con Adempas. Otros medicamentos para la presión arterial elevada en las arterias pulmonares como **bosentán e iloprost** pueden utilizarse con Adempas, pero debe informar de ello al médico.
 - Disfunción eréctil como **sildenafil, tadalafilo vardenafilo**. No tome estos medicamentos junto con Adempas.
- **Los siguientes medicamentos pueden incrementar el nivel de Adempas en la sangre lo que aumenta el riesgo de reacciones adversas**
 - Infecciones por hongos como **ketoconazol, posaconazol, itraconazol**.
 - Infección por VIH como **abacavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabina, rilpivirina, ritonavir**.
 - Epilepsia como **fenitoína, carbamazepina, fenobarbital**.
 - Depresión como **hierba de San Juan**.
 - Prevención del rechazo de órganos trasplantados como **ciclosporina**.
 - Cáncer como **erlotinib, gefitinib**.
 - Náuseas, vómitos como **granisetron**.
 - Para tratar molestias o ardor de estómago denominados **antiácidos** como **hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio**. Tome los antiácidos al menos 2 horas antes o 1 hora después de usar Adempas.

Adempas con alimentos

En general, Adempas puede tomarse con o sin alimentos.

Sin embargo, si su tensión arterial tiende a ser baja, tome Adempas siempre con alimentos o siempre sin alimentos.

Embarazo y lactancia

- **Control del embarazo:** Las mujeres y las adolescentes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Adempas. Hable con su médico sobre los métodos anticonceptivos adecuados que puede usar para prevenir el embarazo. Además, debe hacerse una prueba de embarazo una vez al mes.
- **Embarazo:** No use Adempas durante el embarazo.
- **Lactancia:** No se recomienda la lactancia durante el uso de este medicamento, ya que podría perjudicar al bebé. Informe a su médico antes de usar este medicamento si está dando el pecho o tiene previsto dar el pecho. Su médico decidirá si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Adempas.

Conducción y uso de máquinas

Adempas influye moderadamente en la capacidad para montar en bicicleta, conducir y utilizar máquinas. Puede causar efectos adversos como mareo. Antes de montar en bicicleta, 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 comprimido; 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.

Adempas está disponible en forma de comprimido o de granulado para suspensión oral.

Los comprimidos están disponibles para adultos y niños que pesen al menos 50 kg. El granulado para suspensión oral está disponible para niños que pesen menos de 50 kg.

El tratamiento solo debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la presión arterial elevada en las arterias pulmonares quien le controlará durante el tratamiento. 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.

Cómo iniciar el tratamiento:

Su médico le dirá qué dosis de Adempas debe tomar.

- El tratamiento suele iniciarse con una dosis baja.
- Su médico le aumentará lentamente la dosis en función de cómo responda al tratamiento.
- Durante las primeras semanas de tratamiento, el médico tendrá que medir su presión arterial al menos cada dos semanas. Esto es necesario para decidir la dosis correcta del medicamento.

Cómo tomar el medicamento

Adempas se administra por vía oral. Los comprimidos deben tomarse 3 veces al día, cada 6-8 horas.

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 inmediatamente antes de tomarlo.

Qué cantidad debe tomar

La dosis inicial recomendada es 1 comprimido de 1 mg, 3 veces al día durante 2 semanas. 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 presión arterial muy baja. En este caso, su médico le recetará la dosis más elevada de Adempas con la que se encuentre bien. Su médico determinará la mejor dosis. Para algunos pacientes, dosis inferiores tomadas 3 veces al día puede ser suficiente.

Si tiene 65 años de edad o más

Puede tener un mayor riesgo de presentar presión arterial baja. Su médico podría ajustarle la dosis.

Si fuma Si fuma, se recomienda que deje de hacerlo antes de iniciar el tratamiento, ya que fumar puede reducir la efectividad de estos comprimidos. Informe a su médico si fuma o deja de fumar durante el tratamiento. Su médico podría necesitar ajustar su dosis.

Si toma más Adempas del que debe

Informe al médico si ha tomado más Adempas del que debe y si nota algún efecto adverso (ver sección 4). 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. Si interrumpe el tratamiento con este medicamento, su enfermedad puede empeorar. Si no ha tomado este medicamento durante 3 días o más, informe a su médico antes de empezar a tomarlo de nuevo.

Si cambia el tratamiento entre Adempas y sildenafil o tadalafilo

Para evitar interacciones, Adempas y los inhibidores PDE5 (sildenafil, tadalafilo) no deben tomarse al mismo tiempo.

- Si cambia a Adempas
 - no tome Adempas durante al menos 24 horas después de su última dosis de sildenafil y durante al menos 48 horas después de su última dosis de tadalafilo.
- Si cambia desde Adempas
 - deje de usar Adempas al menos 24 horas antes de empezar a usar sildenafil o tadalafilo

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 en los adultos** son:

- **tos con sangre** (hemoptisis) (frecuente, puede afectar a hasta 1 de cada 10 personas),
- **sangrado pulmonar agudo** (hemorragia pulmonar) que puede provocar una tos con sangre y poder tener un desenlace mortal (poco frecuente, puede afectar a 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 (en pacientes adultos)

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

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

Frecuentes: pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas

- inflamación en el sistema digestivo (gastroenteritis)
- niveles bajos de glóbulos rojos (anemia). Los síntomas son palidez cutánea, debilidad o dificultad para respirar
- latido cardíaco irregular, fuerte o acelerado (palpitación)
- presión arterial baja (hipotensión)
- hemorragia nasal (epistaxis)
- dificultad para respirar por la nariz (congestión nasal)
- inflamación del estómago (gastritis)
- ardor de estómago (enfermedad de reflujo gastroesofágico)
- dificultad para tragar (disfagia)
- dolor en el estómago, el intestino o el abdomen (dolor gastrointestinal y abdominal)
- estreñimiento

hinchazón abdominal (distensión abdominal)

Efectos adversos en los niños

En general, los efectos adversos observados en los **niños de entre 6 y menos de 18 años de edad** tratados con Adempas fueron similares a los observados en los adultos. Los efectos adversos más **frecuentes en los niños** fueron:

- **presión arterial baja** (hipotensión) (**muy frecuente:** puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- **dolor de cabeza** (**frecuente:** puede afectar a hasta 1 de cada 10 personas)

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 nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). 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 y el sodio).
Recubrimiento del comprimido: hidroxipropilcelulosa, hipromelosa 3 cP, propilenglicol (E 1520) y dióxido de titanio (E 171).
Los comprimidos de Adempas 1 mg y 1,5 mg también contienen óxido de hierro amarillo (E 172).
Los comprimidos de Adempas 2 mg y 2,5 mg también contienen óxido de hierro amarillo (E 172) y óxido de hierro rojo (E 172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Adempas es un comprimido recubierto con película (comprimido):

Adempas 0,5 mg comprimidos recubiertos con película

- 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

- 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

- 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

- 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

- 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 cajas de:

- 42 comprimidos: 2 blísteres con calendario transparentes de 21 comprimidos cada uno.
- 84 comprimidos: 4 blísteres con calendario transparentes de 21 comprimidos cada uno.
- 90 comprimidos: 5 blísteres transparentes de 18 comprimidos cada uno.
- 294 comprimidos: 14 blísteres 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@msd.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.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@msd.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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg / Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.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 67025300
dpoc.latvia@msd.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@msd.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

Prospecto: información para el usuario

Adempas 0,15 mg/ml granulado para suspensión oral

riociguat

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al 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.
- Este prospecto se ha escrito como si lo estuviese leyendo la persona que toma el medicamento. Si le está administrando este medicamento a su hijo/a, por favor sustituya “usted” por “hijo/a” en todo el prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Adempas y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Adempas
3. Cómo usar 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, un estimulador de la guanilato-ciclasa (GCs).

- **Hipertensión arterial pulmonar (HAP).**

Adempas se utiliza para tratar a niños a partir de 6 años de edad con hipertensión arterial pulmonar.

En estos pacientes, la pared de los vasos sanguíneos de los pulmones está engrosada y, por tanto, los vasos se estrechan.

Adempas se toma junto con otros medicamentos (denominados antagonistas de los receptores de endotelina)

En los pacientes con hipertensión pulmonar, los vasos sanguíneos que llevan la sangre del corazón a los pulmones se estrechan, lo que dificulta al corazón el bombeo de sangre a los pulmones y provoca hipertensión arterial en los vasos. Como el corazón tiene que trabajar más de lo normal, las personas con hipertensión pulmonar se sienten cansadas, mareadas y sin aliento. Adempas ensancha los vasos sanguíneos que van del corazón a los pulmones, lo que reduce los síntomas de la enfermedad y permite a los pacientes realizar mejor la actividad física.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Adempas

No use Adempas si

- usa **inhibidores de la PDE5** tales como sildenafil, tadalafil o vardenafil. Estos son medicamentos para tratar la presión arterial elevada en las arterias pulmonares o la disfunción eréctil;
- tiene una **función hepática gravemente reducida**;

- es **alérgico** a riociguat o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- está **embarazada**;
- usa **nitratos** o **dadores de óxido nítrico** tales como nitrito de amilo. Estos medicamentos se utilizan frecuentemente para tratar la presión arterial elevada, el dolor en el pecho o enfermedades del corazón. Esto también incluye las drogas recreativas conocidas como “poppers”;
- usa otros medicamentos similares a Adempas denominados **estimuladores de la guanilato-ciclase soluble**, como **vericiguat**. Consulte a su médico si no está seguro.
- tiene la **presión arterial baja** antes de tomar Adempas por primera vez. Para empezar el tratamiento con Adempas su presión arterial sistólica debe ser de
 - 90 mm Hg o más si tiene entre 6 y 12 años de edad,
 - 95 mm Hg o más si tiene entre más de 12 años y menos de 18 años de edad.
- presenta un **aumento de la presión arterial** en los pulmones asociada a cicatrices pulmonares, de causa desconocida denominada neumonía pulmonar idiopática.

Si en su caso se da alguna de estas circunstancias, **hable primero con su médico** y no use Adempas.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Adempas, si

- tiene **enfermedad venooclusiva pulmonar**, una enfermedad que provoca **dificultad para respirar** debido a la acumulación de sangre en los pulmones. Es posible que decida proporcionarle un medicamento alternativo.
- ha tenido recientemente una **hemorragia grave de los pulmones y las vías respiratorias**;
- ha recibido tratamiento para detener una **tos con sangre** (embolización arterial bronquial);
- está tomando medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre, ya que esto puede causar un sangrado en los pulmones. Su médico le realizará análisis de sangre y mediciones de la presión arterial de forma periódica;
- es posible que el médico decida vigilar su presión arterial si usted
 - tiene síntomas de **presión arterial baja** tales como mareo, sensación de mareo o desmayo, o
 - está tomando medicamentos para reducir la presión arterial o aumentar la orina, o
 - tiene **problemas de corazón o de circulación**.
- tiene más de 65 años, ya que la presión arterial baja es más probable en este grupo de edad.

Informe a su médico si

- está en **diálisis** o si sus **riñones no funcionan correctamente**, ya que no se recomienda el uso de este medicamento;
- su **hígado no funciona correctamente**

Durante el uso de Adempas, informe a su médico si

- tiene **dificultad para respirar** durante el tratamiento con este medicamento. Esto puede estar causado por la acumulación de líquido en los pulmones. Si es debido a una enfermedad venooclusiva pulmonar su médico puede interrumpir el tratamiento con Adempas.
- empieza o deja de **fumar** durante el tratamiento con este medicamento, porque puede influir en el nivel de riociguat en su sangre.

Niños y adolescentes

Se le ha prescrito Adempas granulado para suspensión oral. Para los pacientes con HAP de 6 años de edad o mayores que pesan 50 kg o más, Adempas también está disponible en comprimidos. Los pacientes se pueden cambiar entre granulado para suspensión oral y comprimidos durante el tratamiento debido a cambios en el peso corporal.

No se ha desmotrado la eficacia y seguridad en las siguientes poblaciones pediátricas:

- Niños menores de 6 años de edad, por motivos de seguridad.

Otros medicamentos y Adempas

Informe a su médico o farmacéutico si está usando, ha usado recientemente o pudiera tener que usar cualquier otro medicamento, en particular:

- **No tome medicamentos utilizados para el tratamiento de**
 - Presión arterial elevada o enfermedades del corazón como los **nitratos y nitrito de amilo** u otros **estimuladores de la guanilato-ciclasa soluble** como **vericiguat**. No tome estos medicamentos junto con Adempas.
 - Presión arterial elevada en las arterias pulmonares, ya que no debe tomar ciertos medicamentos como **sildenafil** o **tadalafilo** junto con Adempas. Otros medicamentos para la presión arterial elevada en las arterias pulmonares como **bosentán** e **iloprost** pueden utilizarse con Adempas, pero debe informar de ello al médico.
 - Disfunción eréctil como **sildenafil**, **tadalafilo**, **vardenafilo**. No tome estos medicamentos junto con Adempas.
- **Los siguientes medicamentos pueden aumentar el nivel de Adempas en sangre lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.. Medicamentos para tratar**
 - Infecciones por hongos como **ketoconazol**, **posaconazol**, **itraconazol**.
 - Infección por VIH como **abacavir**, **atazanavir**, **cobicistat**, **darunavir**, **dolutegravir**, **efavirenz**, **elvitegravir**, **emtricitabina**, **rilpivirina**, **ritonavir**.
 - Epilepsia como **fenitoína**, **carbamazepina**, **fenobarbital**.
 - Depresión como **hierba de San Juan**.
 - Prevención del rechazo de órganos trasplantados como **ciclosporina**.
 - Cáncer como **erlotinib**, **gefitinib**.
 - Náuseas, vómitos como **granisetron**.
 - Molestias o ardor de estómago denominados **antiácidos** como **hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio**. Tome los antiácidos al menos 2 horas antes o 1 hora después de usar Adempas.

Adempas con alimentos

En general, Adempas puede tomarse con o sin alimentos.

Sin embargo, si su tensión arterial tiende a ser baja, tome Adempas siempre con alimentos o siempre sin alimentos.

Embarazo y lactancia

- **Control del embarazo:** Las mujeres y las adolescentes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Adempas. Hable con su médico sobre los métodos anticonceptivos adecuados que puede usar para prevenir el embarazo. Además, debe hacerse una prueba de embarazo una vez al mes.
- **Embarazo:** No use Adempas durante el embarazo.
- **Lactancia:** No se recomienda la lactancia durante el uso de este medicamento, ya que podría perjudicar al bebé. Informe a su médico antes de usar este medicamento si está dando el pecho o tiene previsto dar el pecho. Su médico decidirá si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Adempas.

Conducción y uso de máquinas

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

Adempas contiene benzoato de sodio

Este medicamento contiene 1,8 mg de benzoato de sodio (E 211) en cada mililitro de suspensión oral.

Adempas contiene sodio

Este medicamento contiene 0,5 mg de sodio en cada mililitro de suspensión oral. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por mililitro de suspensión oral; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar 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.

Adempas está disponible en forma de comprimidos o granulado para suspensión oral.

Los comprimidos están disponibles para adultos y niños que pesen al menos 50 kg. El granulado para suspensión oral está disponible para niños que pesen menos de 50 kg.

Cómo iniciar el tratamiento

Su médico le dirá qué dosis de Adempas debe tomar.

- El tratamiento suele iniciarse con una dosis baja.
- Su médico le aumentará lentamente la dosis en función de cómo responda al tratamiento.
- Durante las primeras semanas de tratamiento, el médico tendrá que medir su presión arterial al menos cada dos semanas. Esto es necesario para decidir la dosis correcta del medicamento.

Su médico calculará y le indicará la cantidad de suspensión oral en mililitros (ml) que necesita tomar.

No ajuste la dosis usted mismo. La cantidad en ml debe medirse con una de las jeringas azules incluidas en la caja de Adempas. Su médico o farmacéutico le indicará qué jeringa azul debe usar (5 ml o 10 ml).

Antes del uso

- Asegúrese de que está anotada la dosis correcta en la caja. Si no es así, pida a su farmacéutico o médico que se la facilite. Conserve la caja hasta que se acabe el granulado para suspensión oral.
- Siga cuidadosamente las instrucciones de uso incluidas en la caja acerca de cómo preparar y usar Adempas suspensión oral para evitar cualquier problema en la manipulación, p.e..grumos o sedimentación en suspensión.

Todos los materiales para preparar y tomar la suspensión oral se proporcionan con el medicamento.

Utilice únicamente agua sin gas para evitar burbujas. **Utilice únicamente las jeringas suministradas** para administrar Adempas para garantizar una dosificación correcta. No utilice ningún otro método para tomar la suspensión, como otra jeringa, una cuchara, etc.

Cómo tomar el medicamento

Adempas se administra por vía oral. Cada dosis de Adempas debe tragarse. El paciente debe tomar la dosis completa del medicamento. Utilice Adempas 3 veces al día, aproximadamente cada 6-8 horas.

Qué cantidad debe usar

Durante la fase inicial, su médico decidirá la dosis de suspensión oral cada 2 semanas. El médico ajustará la dosis en función del peso corporal y de la presión arterial. La dosis máxima depende del peso corporal. Su médico decidirá si y cuándo cambiar entre los comprimidos y la suspensión oral durante el tratamiento debido a cambios en el peso corporal.

Si fuma

Si fuma, se recomienda que deje de hacerlo antes de iniciar el tratamiento, ya que fumar puede reducir la efectividad de este medicamento. Informe a su médico si fuma o deja de fumar durante el tratamiento. Es posible que su médico pueda necesitar ajustar su dosis.

Si usa más Adempas del que debe

Informe al médico si ha usado más Adempas del que debe y si nota algún efecto adverso (ver sección 4). Si se produce una caída brusca de la presión arterial (que puede causar mareo), podría ser necesaria atención médica inmediata.

Si olvidó usar Adempas

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

Si interrumpe el tratamiento con Adempas

No deje de usar este medicamento sin comentarlo antes con su médico. Si interrumpe el tratamiento con este medicamento, su enfermedad puede empeorar. Si no ha tomado este medicamento durante 3 días o más, informe a su médico antes de empezar a tomarlo de nuevo.

Si cambia el tratamiento entre Adempas y sildenafil o tadalafilo

Para evitar interacciones, Adempas y los inhibidores de PDE5 (sildenafil y tadalafilo) no deben tomarse al mismo tiempo.

- Si cambia a Adempas
 - no empiece Adempas durante al menos 24 horas después de su última dosis de sildenafil y durante al menos 48 horas después de su última dosis de tadalafilo.
- Si cambia desde Adempas
 - deje de usar Adempas al menos 24 horas antes de empezar a usar sildenafil o tadalafilo.

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. Algunos de ellos pueden ser graves. Si esto sucede, **contacte con su médico inmediatamente**, ya que podría necesitar tratamiento médico urgente.

Efectos adversos en los niños

En general, los efectos adversos observados en los **niños menores de 18 años de edad** tratados con Adempas fueron similares a los observados en los adultos. Los efectos adversos más **frecuentes en los niños** fueron:

- **presión arterial baja** (hipotensión) (**muy frecuente:** puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- **dolor de cabeza** (**frecuente:** puede afectar a hasta 1 de cada 10 personas)

Listado general de posibles efectos adversos (en pacientes adultos)

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

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

Frecuentes: pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas

- inflamación en el sistema digestivo (gastroenteritis)
- niveles bajos de glóbulos rojos (anemia). Los síntomas son palidez cutánea, debilidad o dificultad para respirar
- latido cardíaco irregular, fuerte o acelerado (palpitación)
- presión arterial baja (hipotensión)
- hemorragia nasal (epistaxis)
- dificultad para respirar por la nariz (congestión nasal)
- inflamación del estómago (gastritis)
- ardor de estómago (enfermedad de reflujo gastroesofágico)
- dificultad para tragar (disfagia)
- dolor en el estómago, el intestino o el abdomen (dolor gastrointestinal y abdominal)
- 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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). 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.

No use este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del frasco después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

No congelar.

Tras la reconstitución, el periodo de validez de la suspensión es de 14 días a temperatura ambiente.

Conservar la suspensión preparada en posición vertical.

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.
Tras la preparación, la suspensión oral contiene 10,5 g de granulado más 200 ml de agua, lo cual da lugar a 208 ml de suspensión con 0,15 mg de riociguat por mililitro.
- Los demás componentes son: ácido cítrico anhidro (E 330), saborizante de fresa, hipromelosa, manitol (E 421), celulosa microcristalina, y carmelosa sódica, benzoato de sodio (E 211) (ver final de la sección 2 para más información sobre el benzoato de sodio y el sodio), sucralosa (E 955), goma xantana (E 415).

Aspecto del producto y contenido del envase

Adempas es un granulado de color entre blanco y blanquecino.

Contenido del envase:

- 1 frasco (vidrio de color marrón) que contiene 10,5 g de granulado de Adempas, cerrado con un cierre de rosca de seguridad a prueba de niños.
- 1 jeringa para agua de 100 ml (para un solo uso) que se usa para medir y añadir 200 ml de agua al frasco.
- 1 adaptador para el frasco y las jeringas azules.
- 2 jeringas azules de 5 ml con émbolo azul para extraer y administrar por vía oral Adempas (1 es una jeringa de reserva). La escala de la jeringa azul de 5 ml empieza en 1 ml. Las marcas de graduación corresponden a incrementos de 0,2 ml.
- 2 jeringas azules de 10 ml con émbolo azul para extraer y administrar por vía oral Adempas (1 es una jeringa de reserva). La escala de la jeringa azul de 10 ml empieza en 2 ml. Las marcas de graduación corresponden a incrementos de 0,5 ml.

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@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.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@msd.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@msd.com

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@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: + 372 614 4200

dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.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@msd.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@msd.com

Ísland

Vistor ehf.

Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

dpoc.italy@msd.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 67025300

msd_lv@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: + 47 32 20 73 00

medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

dpoc_austria@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@msd.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

Instrucciones de Uso

Adempas 0,15 mg/ml

Frasco de 250 ml que contiene 10,5 g de granulado de Adempas para preparación de la suspensión oral

Principio activo: riociguat

Preparación y administración de la suspensión oral (mezcla de granulado y agua)

Antes de comenzar

- Adempas suspensión es sólo para uso oral.
- El médico de su hijo le indicará el volumen correcto de la dosis y la frecuencia de administración.
- Utilice **siempre** el volumen prescrito por el médico de su hijo y escriba la dosis correcta y la frecuencia de administración en la zona destinada a tal efecto en el exterior de la caja. Conserve la caja mientras la utilice. Si no está escrito en la zona, pida al médico o farmacéutico de su hijo que le facilite la información correspondiente.
- **No cambie usted mismo la dosis.**
- Lea atentamente todas las secciones de las instrucciones de uso antes de usar Adempas por primera vez y antes de administrar cada dosis.
- Asegúrese de que entiende las instrucciones antes de comenzar. Si no es así, llame a su médico o farmacéutico.
- Conserve las instrucciones de uso para poder consultarlas posteriormente durante el uso de Adempas. En el prospecto se presenta más información sobre Adempas.

Información de precaución:



No desembale los componentes individuales hasta que así se lo indiquen las instrucciones.

No utilice Adempas si algún elemento se ha abierto o está dañado.

No utilice Adempas después de la fecha de caducidad que aparece en la caja.

La caja contiene elementos pequeños. Estos pueden obstruir las vías respiratorias y causar riesgo de asfixia. **Mantener fuera del alcance de los lactantes y de los niños pequeños.**

No utilice las jeringas azules para múltiples pacientes, ya que esto puede causar infecciones.

Siga las instrucciones de uso sobre cómo preparar y utilizar Adempas en suspensión oral y para **cualquier pregunta** contacte con su médico, su farmacéutico o el representante local indicado al final del prospecto de Adempas.

Contenido del envase



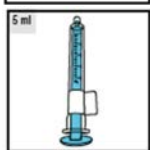
Cada caja contiene los siguientes componentes:

1 frasco con cierre de rosca de seguridad a prueba de niños que contiene el granulado de Adempas

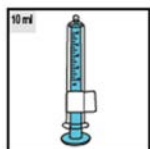
1 jeringa para agua de 100 ml envasada (para un solo uso)



1 adaptador para el frasco envasado



2 jeringas azules de 5 ml envasadas (1 es una jeringa de reserva)



2 jeringas azules de 10 ml envasadas (1 es una jeringa de reserva)

Uso de Adempas

- La suspensión de Adempas se administra solo por vía oral.
- El médico de su hijo le dirá el volumen de dosis correcto y la frecuencia de administración.
 - Utilice **siempre** el volumen prescrito por el médico de su hijo y asegúrese de que están anotadas la dosis y la frecuencia de administración correctas en el campo correspondiente en el exterior de la caja. Conserve la caja durante todo el uso.
Si no están anotadas en el campo, pida al médico de su hijo o al farmacéutico que le faciliten la información correspondiente.
 - **No cambie la dosis usted mismo.**
- Siga las instrucciones de uso detalladas descritas en los capítulos siguientes.
- Conserve las instrucciones de uso para poder consultarlas posteriormente durante el uso de Adempas.
- Asegúrese de cumplir las instrucciones relativas a la administración.

Preparación de la suspensión oral

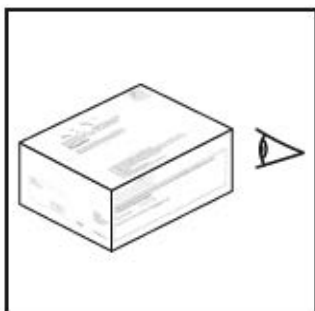
La preparación de la suspensión se realiza una vez con cada caja nueva.

Antes de preparar la suspensión oral:

Preparación: antes de empezar



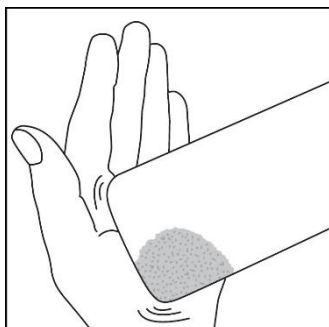
- Antes de empezar, necesitará el siguiente equipo:
 - Consiga dos recipientes (como una taza o un cuenco)
 - un recipiente lleno de agua potable,
 - El otro recipiente vacío ..
- Obtenga los siguientes elementos adicionales:
 - Recipiente con al menos 300 mL de agua potable sin gas a temperatura ambiente.
 - Pañuelo de papel para absorber el exceso de agua.
- Lávese cuidadosamente las manos con jabón y séqueselas después.



- d. Compruebe la fecha de caducidad que aparece en la caja.
No utilice el medicamento si este ha caducado.

Adición de 200 ml de agua al frasco de 250 ml que contiene el granulado

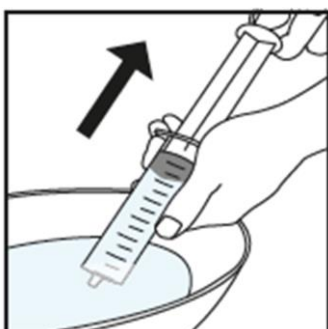
Cada vez que empiece una nueva caja, utilice únicamente el material proporcionado en la nueva caja.



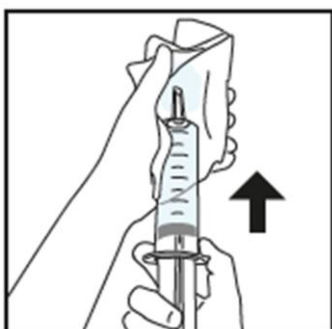
- Golpee suavemente el frasco sobre su mano hasta que los gránulos fluyan libremente.
- **Tenga cuidado**, ya que el frasco es de cristal.



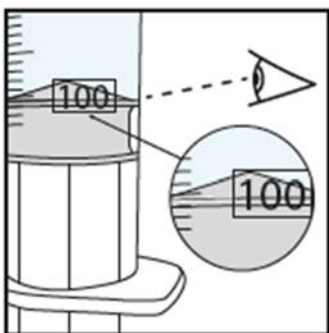
- a. Desenrosque el cierre de seguridad a prueba de niños del frasco (presiónelo hacia abajo y gírelo en sentido contrario al de las agujas del reloj).



- b. Desembale la jeringa para agua.
 c. Sumerja la abertura de la jeringa para agua en el recipiente con agua.
 d. Extraiga un volumen de más de 100 ml.
 e. Para ello, tire del vástago del émbolo hacia usted y asegúrese de que la abertura de la jeringa para agua permanece por debajo de la superficie del agua en todo momento. De esta forma evitará la aparición de burbujas de aire en la jeringa.
 f. Extraiga la jeringa del agua.



- g. Dé la vuelta a la jeringa para agua de manera que la abertura quede orientada hacia arriba.
 → Las burbujas de aire que pueda haber se desplazarán a la parte superior al sujetar la jeringa en posición vertical. Golpéela suavemente con los dedos para desplazar las burbujas que pueda haber hacia la parte superior.

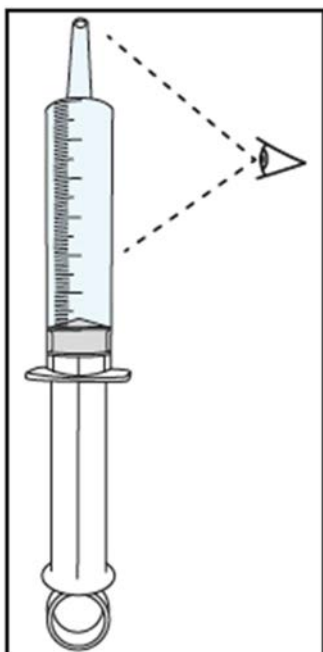


- h. Presione el vástago del émbolo hasta que el anillo superior del émbolo alcance la marca de 100 ml.
 → Al presionar el émbolo, puede salir agua por la punta de la jeringa para agua. Este residuo de agua se puede eliminar con un pañuelo de papel.

Información de precaución:



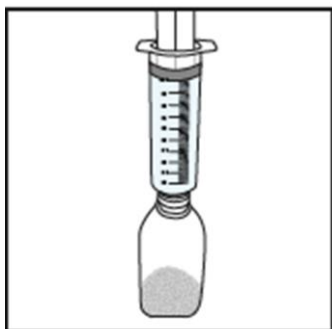
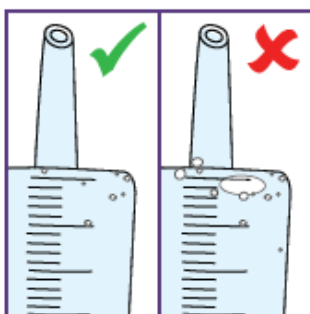
El anillo superior del émbolo negro **debe estar alineado exactamente con la marca de 100 ml** para poder alcanzar la concentración correcta de la suspensión.



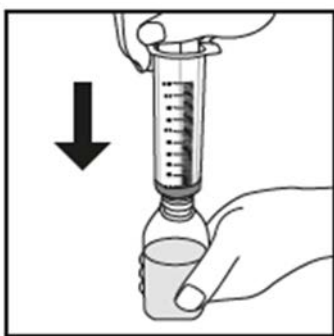
- i. Continúe sujetando la jeringa para agua con la abertura orientada hacia arriba y compruebe con cuidado el agua de la jeringa:
- para confirmar que tiene el volumen correcto,
 - en busca de burbujas de aire.
- Las burbujas de aire pequeñas no son críticas, pero las burbujas de aire grandes deben eliminarse.

- j. Si la jeringa para agua no está cargada correctamente o contiene demasiado aire:

- Vacíe la jeringa para agua.
- Repita los pasos del “c” al “i”.



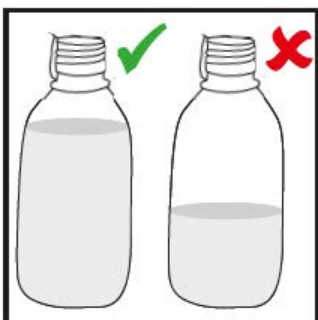
- k. Coloque la jeringa para agua llena sobre el borde superior de la abertura del frasco.



1. Sujete el frasco firmemente.
Presione el vástago del émbolo lentamente.

Se debe transferir al frasco el volumen completo de agua.

- m. **Repita los pasos de reconstitución (del “c” al “l”) una vez más.**



Información de precaución:



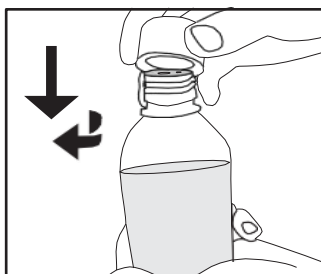
El frasco con el granulado debe llenarse en total con 200 ml de agua (2 x 100 ml).

Acoplamiento del adaptador y mezcla de la suspensión oral

- a. Desembale el adaptador para el frasco.
- b. Presione el adaptador **completamente** dentro del cuello del frasco.

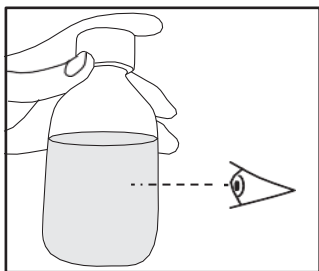


- c. Cierre herméticamente el frasco con el cierre de rosca.



- d. Agite **suavemente** el frasco durante **al menos 60 segundos**.
→ La finalidad es proporcionar una suspensión bien mezclada.



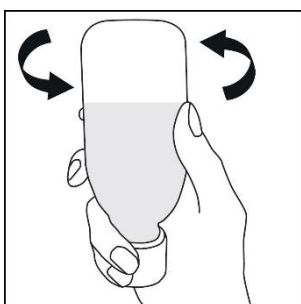


- e. Compruebe si la suspensión está bien mezclada:
- no hay grumos,
 - no hay sedimento.

Información de precaución:



Para una dosis correcta: la suspensión **no** debe contener **ningún** grumo o sedimento. No utilice el medicamento si la suspensión tiene grumos o sedimentos.



- f. Si hay grumos o sedimentos
- dé la vuelta a la botella
 - agite en diferentes direcciones
 - si es necesario, espere un poco y vuelva a agitar hasta que no queden grumos ni sedimentos

No añada más agua al frasco.

- La suspensión tiene un periodo de validez de 14 días a temperatura ambiente.



- g. Anote la fecha de caducidad de la suspensión recién preparada en la etiqueta del frasco.

Fecha de caducidad = (fecha de reconstitución + 14 días)

El pictograma mostrado es solo un ejemplo.

Ajuste de la dosis prescrita con cada jeringa azul nueva

Información de precaución:



Una vez fijada la dosis en la jeringa azul, no se puede cambiar.

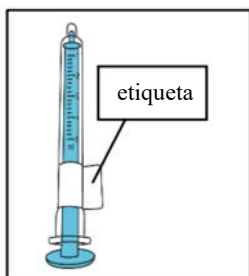
- **No retire la etiqueta despegable hasta que se le indique en las instrucciones de uso.**
- La jeringa azul tiene un botón **rojo** para ajustar el volumen. Este botón está cubierto inicialmente por una etiqueta despegable.
- Pulsando el botón **rojo** se ajusta el volumen de la jeringa, lo que sólo puede hacerse una vez.
- **No pulse el botón rojo hasta que las instrucciones de uso se lo indiquen.**

Selección de una jeringa azul adecuada

En esta caja se incluyen jeringas azules con diferentes volúmenes:

- **Jeringas azules de 5 ml** para dosis de entre 1 ml y 5 ml.
- **Jeringas azules de 10 ml** para dosis mayores de 5 ml.

En caso de que la dosis prescrita sea de 11 ml:
Utilice 2 x 5,5 mL con la jeringa azul de 10 ml.

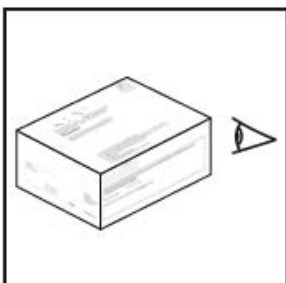


- a. Seleccione una jeringa azul adecuada en función de la dosis prescrita por el médico de su hijo.
- b. Desembale la jeringa azul.

Ajuste de la dosis necesaria en una jeringa azul nueva

La jeringa azul tiene una escala (ml).

- La escala de la jeringa azul de 5 ml empieza en 1 ml. Las marcas de graduación corresponden a incrementos de 0,2 ml.
- La escala de la jeringa azul de 10 ml empieza en 2 ml. Las marcas de graduación corresponden a incrementos de 0,5 ml.

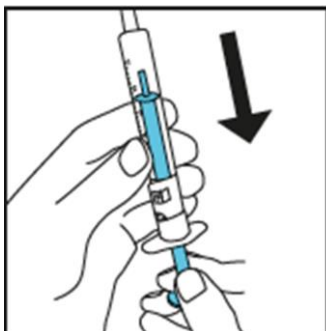


- a. Revise la dosis indicada en el campo correspondiente en el exterior de la caja.

b. Si la información no está disponible:

Pida al médico que se la facilite.

- c. Sujete la jeringa azul con la abertura orientada hacia arriba.



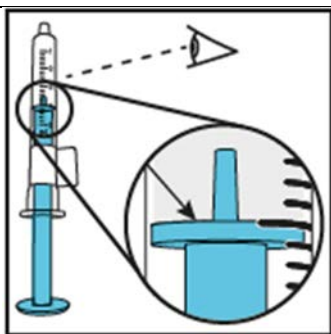
- d. Tire **lentamente** del vástago del émbolo hasta que el borde superior alcance la marca del volumen que se debe administrar.

Al mover el vástago del émbolo, se oye un “clic” por cada marca de graduación ajustable.

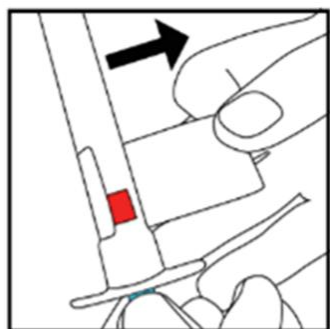
Información de precaución:



El borde superior del émbolo **debe estar alineado exactamente** con la marca correcta del volumen que se debe administrar.



Tenga cuidado, no tire del émbolo más allá del volumen que se debe administrar.
Tenga cuidado, no presione sobre la etiqueta al tirar del émbolo.



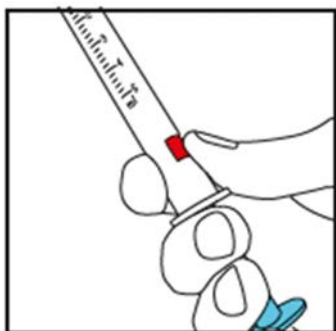
e. Retire **completamente** la etiqueta despegable de la jeringa azul.

Ahora puede ver el botón **rojo** para ajustar el volumen.

f. Compruebe de nuevo la posición del émbolo. Asegúrese de que el borde superior del émbolo está exactamente alineado con la marca correcta del volumen que se debe administrar.

g. Si la posición del émbolo azul no coincide con el volumen necesario:

Ajústela según corresponda.



h. Si la posición del émbolo azul coincide con el volumen necesario, presione una vez el botón **rojo** para fijar el ajuste.

→ Al presionar el botón **rojo** sonará un clic.

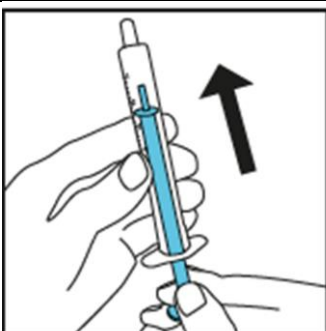
→ Ya está ajustada la dosis necesaria.

Información de precaución:



- Si observa que se ha seleccionado una dosis incorrecta (se ha presionado el botón rojo), utilice la jeringa azul de reserva correspondiente.

Repita los pasos del “a” al “h” con una nueva jeringa azul.



i. Presione el émbolo hacia arriba en la jeringa azul hasta el máximo posible.

La jeringa azul ya se puede usar.

Administración de la suspensión oral

Agitación de la suspensión oral

Siga los pasos descritos a continuación para cada administración necesaria.

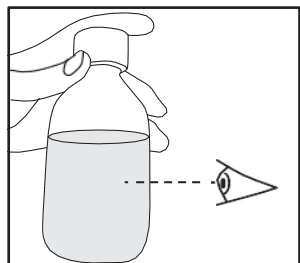
Información de precaución:



Deje que la suspensión se ajuste a la temperatura ambiente si ha estado guardada en la nevera.



a. Agite **suavemente** el frasco durante **al menos 10 segundos** antes de cada dosis. La finalidad es proporcionar una suspensión bien mezclada.



b. Compruebe si la suspensión está bien mezclada, es decir:

- no hay grumos,
- no hay sedimento.

c. **Si hay grumos o sedimento:** Repita el paso anterior “a” + “b”.

Nota

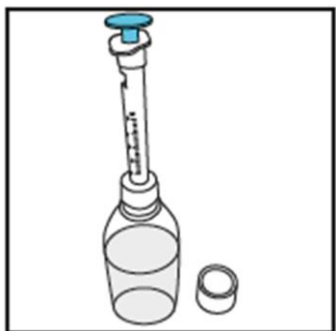
- Agitar puede dar lugar a la formación de espuma.
- Deje que el frasco repose hasta que se disuelva la espuma.
- La abertura mayor visible en el adaptador se usa para conectar la jeringa azul.
- La superficie del adaptador para el frasco no debe tener líquido.



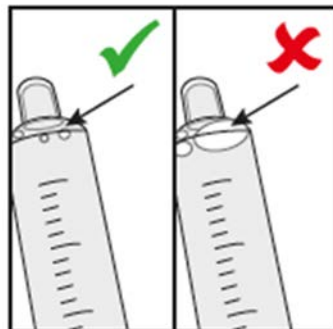
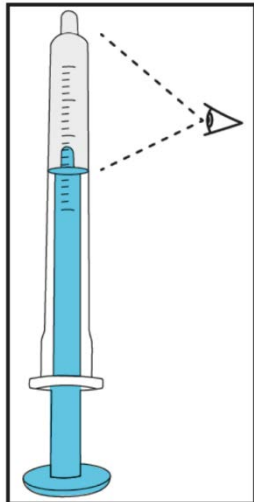
d. Desenrosque el cierre del frasco pero mantenga el adaptador en la parte superior del frasco.

e. **Si hay líquido en el adaptador:** Elimine el líquido con un pañuelo de papel limpio.

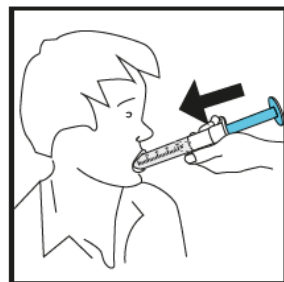
Extracción de la dosis necesaria



a. Mantenga el frasco en posición vertical. Inserte **completamente** la punta de la jeringa azul en la abertura grande del adaptador.



Administración de la dosis prescrita



- b. Dé la vuelta al frasco.
- c. Tire del vástago del émbolo azul **lentamente** hasta que se detenga (es decir, hasta alcanzar la dosis ajustada).
- d. Compruebe con cuidado si hay aire en la jeringa azul. Las burbujas de aire pequeñas no son críticas.
- e. **Si hay burbujas de aire grandes:**
 - Devuelva la suspensión al frasco presionando el vástago del émbolo dentro de la jeringa azul lo máximo posible.
 - Repita los pasos del “b” al “e” anteriormente descritos.
- f. Vuelva a colocar el frasco en posición vertical.
- g. Retire **con cuidado** la jeringa azul del adaptador.
- h. Sujete la jeringa azul en posición vertical y compruebe si:
 - la punta está llena,
 - se ha llenado el volumen correcto,
 - no hay burbujas de aire grandes.
- i. **Si hay burbujas de aire grandes o aire en la punta:**
 - Inserte de nuevo la punta de la jeringa azul completamente en la abertura grande del adaptador.
 - Devuelva la suspensión al frasco presionando el vástago del émbolo al interior de la jeringa azul lo máximo posible.
 - Repita los pasos del “b” al “h” hasta que no haya burbujas de aire grandes visibles.
- j. Cierre el frasco con el cierre de rosca. Administre la suspensión inmediatamente después de llenar la jeringa azul.

- a. Coloque la jeringa azul en la boca del paciente.
- b. Dirija la punta de la jeringa a la mejilla para que el paciente pueda tragar de forma natural.
- c. Presione la varilla del émbolo **lentamente** hasta que el émbolo se detenga (la jeringa azul está completamente vacía).
- d. Asegúrese de que el paciente traga la dosis completa.



- e. Anime al paciente a beber líquido después.

Información de precaución:



- **El paciente debe tragar la dosis completa del medicamento.**

Limpieza y conservación

La jeringa azul debe limpiarse después de cada aplicación

Limpieza

- Siga los pasos indicados a continuación para limpiar el dispositivo. En conjunto, se requieren **tres** ciclos de limpieza para garantizar una limpieza adecuada.

Información de precaución:



- No limpie la jeringa azul en el lavaplatos.
- Nunca hierva la jeringa azul.



- a. Sumerja la punta de la jeringa azul en el recipiente de agua.
b. Extraiga agua hasta que el vástago del émbolo se detenga.



- c. Vacíe la jeringa azul en el recipiente vacío preparado.

- d. Repita los pasos del “a” al “c” **dos veces más**.
e. Después de la limpieza, presione el vástago del émbolo de nuevo hasta que se detenga.
f. Seque la superficie exterior de la jeringa con un pañuelo de papel limpio.

Conservación

Conserve la jeringa azul en un lugar limpio y seco hasta el siguiente uso.
Manténgala alejada de la luz del sol.

Eliminación

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