

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 en el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) en Clase Funcional (CF) II a III de la OMS para mejorar la capacidad para realizar ejercicio.

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

Pacientes pediátricos

Adempas, en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina, está indicado en el tratamiento de pacientes pediátricos menores de 18 años de edad y peso corporal ≥ 50 kg con HAP en 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 con incrementos de 0,5 mg 3 veces al día cada dos semanas 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 de 6 años de edad o mayores

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 la presión arterial sistólica es ≥ 90 mm Hg en el grupo de 6 a < 12 años de edad o ≥ 95 mm Hg en el grupo de 12 a < 18 años de edad y el paciente no muestra signos o síntomas de hipotensión, la dosis se debe aumentar en 0,5 mg cada 2 semanas hasta una dosis 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, 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 disminuye por debajo de los niveles especificados o el paciente muestra signos y síntomas de hipotensión, se debe reducir la dosis actual en 0,5 mg 3 veces al día.

(Ver más abajo para más información sobre otras indicaciones y otros grupos de edad)

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.

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.

Tadalafilo 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).

Pacientes con 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 con insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia renal

Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) son limitados y no se dispone de datos de pacientes en diálisis. Por lo tanto, no se recomienda el uso de 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 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 las secciones 4.4 y 4.5).

No se dispone de datos clínicos en niños 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 no clínicos 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

Los comprimidos se pueden tomar generalmente con o sin alimentos. En los pacientes propensos a padecer hipotensión, como medida de precaución, no se recomienda alternar la toma de 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, como por ejemplo con compota de manzana, inmediatamente antes de su uso, y ser administrados por vía oral (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

- Administración concomitante con inhibidores de la PDE5 (tales como sildenafil, tadalafilo, vardenafilo) (ver las secciones 4.2 y 4.5).
- Insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo (ver las secciones 4.4, 4.5 y 4.6).
- Administración concomitante con nitratos o con dadores de óxido nítrico (por ejemplo, nitrito de amilo) en cualquier forma, incluidas las drogas recreativas conocidas como “poppers” (ver sección 4.5).
- Uso concomitante con otros estimuladores de la guanilato-ciclasa soluble.
- Inicio del tratamiento para
 - niños de 6 a < 12 años de edad con presión arterial sistólica < 90 mm Hg,
 - pacientes ≥ 12 años 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 veno-oclusiva pulmonar

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

Hemorragia de las vías respiratorias

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

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

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

Hipotensión

Riociguat tiene propiedades vasodilatadoras que pueden ocasionar una disminución de la presión arterial. Antes de prescribir riociguat, los médicos deben considerar con cuidado si los efectos vasodilatadores podrían afectar de forma negativa a los pacientes con ciertas enfermedades subyacentes (p. ej., pacientes en tratamiento antihipertensivo o con hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción grave de la salida del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica). No se debe usar riociguat en pacientes con una presión arterial sistólica inferior a 95 mm Hg (ver sección 4.3). Los pacientes mayores de 65 años presentan un riesgo aumentado de hipotensión. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre riociguat a estos pacientes.

Insuficiencia renal

Los datos de pacientes 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 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

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).

Uso concomitante con otros medicamentos

- El uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes a través de múltiples vías CYP y P-gp / BCRP, tales como antimicóticos tipo azol (p. ej., ketoconazol, posaconazol, itraconazol) o

inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (p. ej., ritonavir) produce un incremento pronunciado en la exposición a riociguat (ver las secciones 4.5 y 5.2).

- Evaluar el beneficio-riesgo para cada paciente individualmente antes de prescribir riociguat en pacientes con dosis estable de inhibidores potentes de múltiples vías CYP y P-gp/ BCRP. Para mitigar el riesgo de hipotensión, considerar la disminución de la dosis y vigilar los signos y síntomas de hipotensión (ver las secciones 4.2 y 4.5).
- En pacientes con dosis estable de 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.
- El uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes de la CYP1A1, tales como el inhibidor de la tirosina-cinasa erlotinib, y con inhibidores potentes de la glicoproteína-P (P-gp) / proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), tales como el agente inmunosupresor ciclosporina A, pueden aumentar la exposición a riociguat (ver las secciones 4.5 y 5.2). Estos medicamentos se deben utilizar con precaución. Se debe controlar la presión arterial y considerar la reducción de la dosis de riociguat.

Adempas contiene lactosa

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

Adempas contiene sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos. 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 vardenafilo. Con dosis superiores, se observaron efectos aditivos sobre la presión arterial sistémica en algunos casos.

En un estudio de interacción exploratorio en 7 pacientes con HAP en tratamiento estable con sildenafil (20 mg 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 efectos adversos graves durante el periodo de transición. Seis pacientes (10%) experimentaron al menos un evento de empeoramiento clínico, incluyendo 2 muertes no relacionadas con el medicamento del estudio. Los cambios en los valores basales indicaron efectos beneficiosos en pacientes seleccionados, p. ej. mejoría en PM6M (+31 min), niveles Pro-hormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) (-347 pg/mL) y CF I/II/III/IV de la OMS % (2/52/46/0), índice cardíaco (+0.3 L/min/m²).

Estimuladores de la guanilato-ciclase soluble

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

Warfarina/fenprocumon

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

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

Ácido acetilsalicílico

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

Efectos de otras sustancias en riociguat

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

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

Terapia antirretroviral altamente activa (HAART)

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

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

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

Antifúngicos

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

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

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

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

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

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

Administración concomitante de medicamentos que incrementan el pH gástrico

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

La administración concomitante de los antiácidos hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio redujo el AUC media de riociguat en un 34 % y la $C_{m\acute{a}x}$ 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 mujeres sanas. Teniendo en cuenta este estudio, y debido a que riociguat no es un inductor de ninguna enzima metabólica relevante, tampoco se espera una interacción farmacocinética con otros anticonceptivos hormonales.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

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

Tabla de reacciones adversas

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

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones		Gastroenteritis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia (incl. los parámetros de laboratorio respectivos)	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea		
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemoptisis Epistaxis Congestión nasal	Hemorragia pulmonar*
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia Diarrea Náuseas Vómitos	Gastritis Enfermedad por reflujo gastroesofágico Disfagia Dolor gastrointestinal y abdominal Estreñimiento Distensión abdominal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico		

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

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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

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

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

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

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

RVP = resistencia vascular pulmonar

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

Tratamiento a largo plazo de HPTEC

Un estudio de extensión abierto (CHEST-2) incluyó 237 pacientes 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 pre-tratados con ARE (43 %) o un análogo de la prostaciclina (inhalaado (iloprost), oral (beraprost) o subcutáneo (teprostnil); 7 %) y con diagnóstico de HAP idiopática o heredable (63,4 %), HAP asociada a enfermedad del tejido conjuntivo (25,1 %), y cardiopatía congénita (7,9 %).

Durante las primeras 8 semanas, se realizó una titulación de la dosis de riociguat cada 2 semanas, en función de la presión arterial sistólica del paciente y de los signos o síntomas de hipotensión hasta alcanzar la dosis óptima individual (intervalo de 0,5 mg a 2,5 mg 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 pre-tratados con ARE ($n = 167$) y un efecto del tratamiento de 101 m (IC del 95 %: 27 m a 176 m) en los pacientes pre-tratados con análogos de la prostaciclina ($n = 27$).

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

Población de pacientes completa	Riociguat TID (n = 254)	Placebo (n = 126)	Riociguat TL (n = 63)
Valor basal (m) [DE]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Cambio medio respecto al valor basal (m) [DE]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Diferencia ajustada con placebo (m) IC del 95%, [valor de <i>p</i>]	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).

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

Tratamiento a largo plazo de HAP

Un estudio de extensión abierto (PATENT-2) incluyó 396 pacientes 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 pivotaes. Tras el tratamiento con riociguat, la media de la PM6M mejoró en la población general en 50 m a los 12 meses (n=347), 46 m a los 24 meses (n=311) y 46 m a los 36 meses (n=238) en comparación con el valor basal. Las mejoras en la PM6M se mantuvieron hasta el final del estudio.

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

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

Duración de Tratamiento en PATENT-2	Cambios en la Clase Funcional de la OMS (n(%) de pacientes)		
	Mejoría	Estable	Empeoramiento
1 año (n=358)	116 (32%)	222 (62%)	20 (6%)
2 años (n=321)	106 (33%)	189 (59%)	26 (8%)
3 años (n=257)	88 (34%)	147 (57%)	22 (9%)
* Los pacientes participaron en el estudio hasta que el medicamento del estudio fue aprobado y comercializado en sus países.			

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

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 cardiaca 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 %) sujetos en total, incluida la fase principal. Se notificó la hospitalización por insuficiencia cardiaca derecha en 5 sujetos (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 a 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 ($C_{m\acute{a}x}$) 1 - 1,5 horas después de la toma del comprimido. La toma con alimentos reduce ligeramente el AUC de riociguat, y la $C_{m\acute{a}x}$ se redujo en un 35 %. La biodisponibilidad (AUC y $C_{m\acute{a}x}$) de riociguat es comparable cuando se administra por vía oral, ya sea el comprimido entero o bien triturado y mezclado con compota de manzana o con agua (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Los niños recibieron el comprimido de riociguat acompañado 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.

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 Vss 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.

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

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

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

No se dispone de datos clínicos en niños 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
estearato de magnesio
lactosa monohidrato
laurilsulfato de sodio

Recubrimiento con película:

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

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Adempas 0,5 mg comprimidos recubiertos con película

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

Adempas 1 mg comprimidos recubiertos con película

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

Adempas 1,5 mg comprimidos recubiertos con película

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

Adempas 2 mg comprimidos recubiertos con película

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

Adempas 2,5 mg comprimidos recubiertos con película

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

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

Fecha de la primera autorización: 27/marzo/2014

Fecha de la última renovación: 18/enero/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2023

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