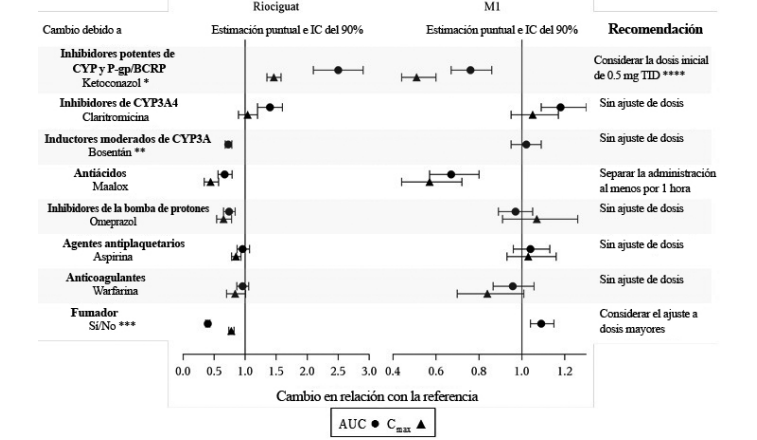


El riociguat estimula la vía NO-sGC-cGMP y produce un aumento de la generación de cGMP con la posterior vasodilatación.

Figura 2: Efecto de los factores extrínsecos sobre la farmacocinética del ríociguat y de M1



* Los inhibidores de la peptidasa del VIH son inhibidores potentes de CYP3A y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ríociguat a niveles similares a los observados con el ketconazol. **AUC únicamente, calculada mediante métodos de farmacocinética poblacional. ***AUC únicamente para el metabolito, calculada mediante métodos de farmacocinética poblacional. **** Controlar en busca de signos y síntomas de hipotensión al comienzo y durante el tratamiento con inhibidores potentes de CYP y P-gp/BCRP (consultar Posología y administración [2.4, 2.5], Advertencias y precauciones [5.3] e Interacciones farmacológicas [7.2]).

Inductores potentes de CYP3A: No hay datos disponibles que informen la posología del ríociguat cuando se administran de forma simultánea con inductores potentes de CYP3A (consultar Interacciones farmacológicas [7.2]).

Efectos del ríociguat en otros fármacos: El ríociguat no afectó la farmacocinética del midazolam, la warfarina o el sildenafilito (consultar Contraindicaciones [4.3] y Farmacología clínica [12.2]).

El ríociguat (2.5 mg, tres veces por día) no afectó la exposición sistémica de los anticonceptivos orales combinados que contenían levonorgestrel y etinilestradiol cuando se administraron de forma simultánea a mujeres sanas.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fecundidad

Carcinogénesis: Se realizaron estudios de carcinogénesis del ríociguat en ratones y ratas. En ratones, la administración oral de ríociguat (hasta 25 mg/kg/día en machos y 32 mg/kg/día en hembras) por un plazo de hasta dos años no demostró indicios de carcinogénesis. La exposición plasmática (AUC) de ríociguat libre a la dosis máxima fue de 6 veces la exposición en seres humanos.

En ratas, la administración oral de ríociguat (hasta 20 mg/kg/día) por un plazo de hasta dos años no demostró indicios de carcinogénesis. La exposición plasmática (AUC) de ríociguat libre a la dosis máxima fue de 7 veces la exposición en seres humanos.

Mutagénesis: El ríociguat y M1 no demostraron potencial genotóxico en el ensayo *in vitro* de retromutación bacteriana (Ames), el ensayo *in vitro* de anomalía cromosómica en células V79 de hámster chino, o el ensayo *in vivo* de los micronúcleos en ratones.

Deterioro de la fecundidad: En ratas, no se observaron efectos en la fecundidad masculina o femenina.

En ratas macho, la administración oral de ríociguat (hasta 30 mg/kg/día) antes del período de apareamiento y durante este no produjo efectos en la fecundidad. La dosis máxima sin efectos adversos es de 37 veces la exposición en seres humanos cuando se basa en la superficie corporal. En ratas hembra, la administración oral de ríociguat (hasta 30 mg/kg/día) antes del período de apareamiento, durante este y hasta el día de gestación 7 no produjo efectos en la fecundidad. La dosis máxima sin efectos adversos es de 37 veces la exposición en seres humanos cuando se basa en la superficie corporal.

13.2 Toxicología en animales

En ratas en crecimiento, se observaron efectos en la formación de los huesos, que incluyeron el engrosamiento de las placas episfarias, hueso trabecular desorganizado e hiperostosis difusa (consultar *Uso en poblaciones específicas* [8.4]).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, multinacional y con doble enmascaramiento (CHEST-1) en 261 pacientes con CTEPH. Los pacientes eran incluidos si se cumplía lo siguiente:

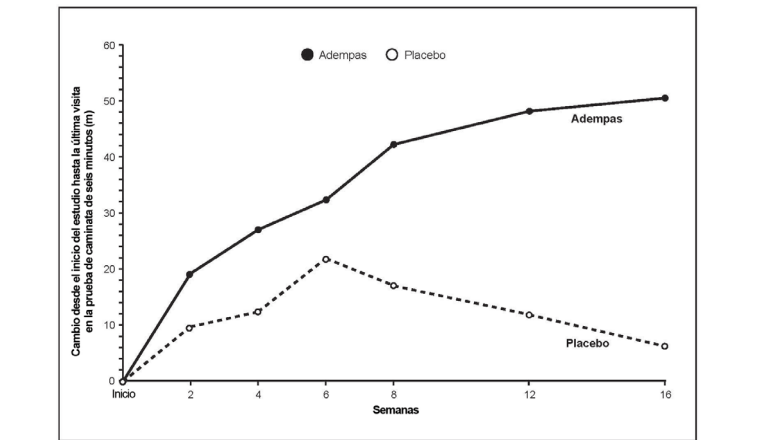
- eran técnicamente inoperables para una endarterectomía pulmonar, con una PVR >300 dyn × s × cm⁻² y una presión arterial pulmonar media >25 mmHg determinada al menos 90 días después del comienzo de la terapia anticoagulante total, o
- tenían una hipertensión pulmonar recurrente o persistente, definida como una PVR >300 dyn × s × cm⁻² determinada al menos 180 días después de una endarterectomía pulmonar.

Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran Adempas con ajuste de dosis hasta 2.5 mg, tres veces al día, (n = 173) o el placebo (n = 88). Se inició el tratamiento de todos los pacientes con 1 mg, tres veces al día. Se excluyó de este estudio a los pacientes con presión arterial sistólica <95 mmHg. La dosis de ríociguat se ajustó cada 2 semanas según la presión arterial sistólica del paciente y los signos o síntomas de hipotensión. Se permitieron administraciones estables de anticoagulantes orales, diuréticos, digitales, bloqueadores de los canales de calcio y oxígeno, pero no así la terapia intercurrente con donantes de NO, antagonistas de receptores de endotelina, análogos de la prostaciclina (PCA), inhibidores de PDE-5 específicos (como el sildenafilito, el tadalafilo o el vardenafilto) e inhibidores de fosfodiesterasa no específicos (por ejemplo, el dipiridamol o la teofilina).

El criterio principal de valoración fue el cambio desde el inicio del estudio en la prueba de caminata de seis minutos (6MWD) después de 16 semanas. La media de la edad de los pacientes inscritos fue de 59 años (intervalo de 18 a 80 años). En el estudio, el 72% de los pacientes tenía CTEPH inoperable, y el 28% tenía hipertensión pulmonar recurrente o persistente posterior a una endarterectomía pulmonar. La mayoría de los pacientes correspondía a las clases funcionales II (31%) o III (64%) de la Organización Mundial de la Salud (WHO) al inicio del estudio. El valor inicial de la 6MWD media fue de 347 metros. En el estudio, se ajustó la dosis del 77% de los pacientes hasta la dosis máxima de 2.5 mg, tres veces al día; al 13%, 6%, 4% y 1% de los pacientes se les ajustó la dosis de ríociguat a 2 mg, 1.5 mg, 1 mg y 0.5 mg, tres veces al día, respectivamente.

Los resultados de la 6MWD para un período de 16 semanas del estudio CHEST-1 se muestran en la Figura 3.

Figura 3: Cambio medio desde el inicio del estudio en la prueba de marcha de seis minutos en CHEST-1

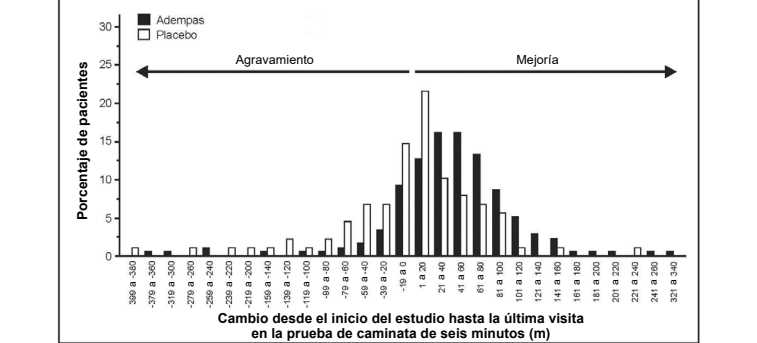


El criterio principal de valoración previamente especificado del estudio fue el cambio en la 6MWD desde el inicio del estudio hasta la Semana 16 y se fundamentó en valores imputados. La imputación de valores faltantes incluyó el último valor observado, sin incluir el seguimiento de los pacientes que completaron el estudio o se retiraron. En el caso de muerte o agravamiento clínico sin una última visita o una medición en dicha visita, se utilizó el peor valor imputado (cero).

Las mejoras en la distancia de caminata fueron evidentes a partir de la Semana 2. En la Semana 16, el aumento medio ajustado por placebo en la 6MWD para el grupo de Adempas fue de 46 m (intervalo de confianza [IC] del 95%: 25 m a 67 m; p <0.0001). Para CHEST-1, la mediana de la diferencia (estimación no paramétrica de Hodges-Lehmann) en la 6MWD fue de 39 m (IC del 95%, 25 m a 54 m).

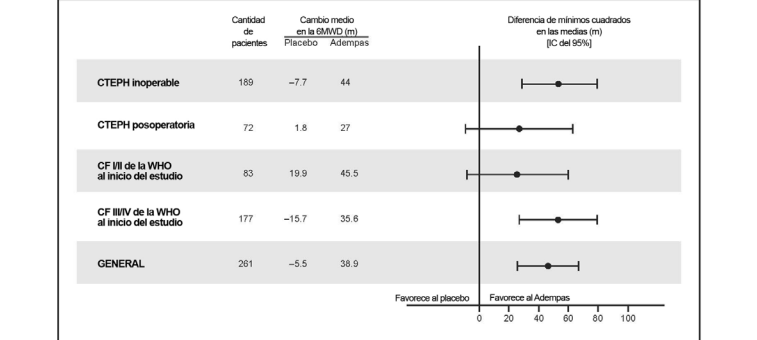
En la Figura 4, se ilustran los resultados de los grupos de tratamiento con Adempas y con placebo, representados como un histograma, donde se resume el efecto del tratamiento en la 6MWD. Los pacientes se agrupan por cambio en 20 metros desde el inicio del estudio. En general, se muestra en esta figura que los pacientes tratados con Adempas recibieron un beneficio en comparación con los tratados con el placebo. Como se demuestra en la Figura 4, 143 pacientes que recibieron Adempas (83%) presentaron una mejora en la 6MWD en comparación con los 50 pacientes (57%) que recibieron el placebo.

Figura 4: Distribución de pacientes por cambio desde el inicio del estudio en la prueba de caminata de seis minutos en CHEST-1



Los cambios ajustados por placebo en la 6MWD a las 16 semanas se evaluaron en subgrupos (consultar la Figura 5).

Figura 5: Diferencia media del tratamiento en el cambio desde el inicio del estudio hasta la última visita en la prueba de caminata de seis minutos (metros) por subgrupos previamente especificados



Las mejoras en la clase funcional de la WHO en el ensayo CHEST-1 se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Efectos de Adempas sobre el cambio en la clase funcional de la WHO en CHEST-1 desde el inicio del estudio hasta la Semana 16

Cambio en la clase funcional de la WHO	Adempas (n = 173)	Placebo (n = 87)
Con mejoría	57 (33%)	13 (15%)
Estables	107 (62%)	68 (78%)
Con deterioro	9 (5%)	6 (7%)
	Valor p = 0.0026	

Tratamiento a largo plazo de la CTEPH

En un estudio de extensión abierto (CHEST-2), se incluyeron 237 pacientes que habían completado el estudio CHEST-1. En la fecha de cierre de datos del estudio CHEST-2, la duración media del tratamiento para el total de la población fue de 1077 días (±433). Las probabilidades de supervivencia a 1 y 2 años fueron del 97% y 93%, respectivamente. No obstante, sin un grupo de control, estos datos deben interpretarse de manera cautelosa.

14.2 Hipertensión arterial pulmonar

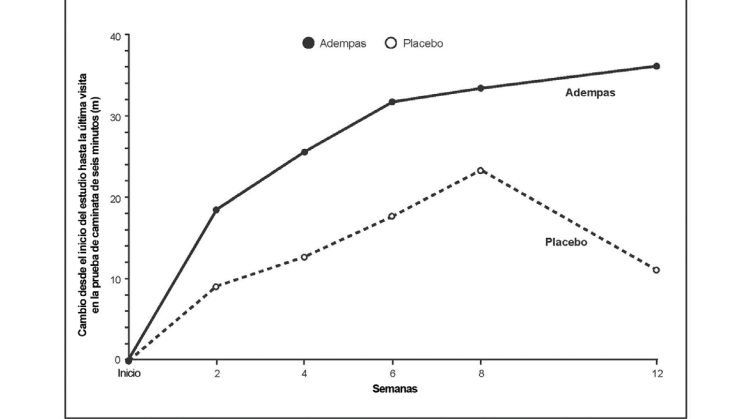
Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, multinacional y con doble enmascaramiento (PATENT-1) en 443 pacientes con PAH según una definición de PVR >300 dyn × s × cm⁻⁵ y una PAP_{med} >25 mmHg.

Se aleatorizó a los pacientes para que ingresaran a uno de tres grupos de tratamiento: Adempas con ajuste de dosis hasta 1.5 mg (n = 63), 2.5 mg (n = 254) o placebo (n = 126), tres veces al día. Se excluyó de este estudio a los pacientes con presión arterial sistólica <95 mmHg. Se inició el tratamiento de los pacientes asignados para recibir Adempas a 1.0 mg, tres veces al día. La dosis de Adempas se aumentó progresivamente cada 2 semanas según la presión arterial sistólica del paciente y los signos o síntomas de hipotensión. Se permitieron anticoagulantes orales, diuréticos, digitales, bloqueadores de los canales de calcio y oxígeno. En este estudio, el 50% de los pacientes no tenía tratamiento previo con respecto a la terapia de la PAH, el 44% había recibido tratamiento previo con un antagonista de receptores de endotelina (ERA) y el 6% había recibido tratamiento previo con un PCA (inhalado, oral o subcutáneo). Los pacientes con tratamiento previo se definieron como los pacientes en tratamiento estable durante 3 meses con un ERA o un PCA; se añadió Adempas en combinación con estos tratamientos de base.

El criterio principal de valoración fue el cambio desde el inicio del estudio y del placebo en la 6MWD después de 12 semanas en el grupo de 2.5 mg. La media de la edad para todos los pacientes fue de 51 años, y aproximadamente el 80% era de sexo femenino. Las etiologías de PAH fueron idiopática (61%), PAH congénita (2%), PAH asociada con conectivopatía (25%), cardiopatías congénitas (8%), hipertensión portal (3%) o administración de anorexígenos o anfetaminas (1%). La mayoría de los pacientes correspondía a las clases funcionales II (42%) o III (54%) de la WHO al inicio del estudio. La 6MWD media general al inicio fue de 363 metros. Se aumentó progresivamente la dosis de aproximadamente el 75% de los pacientes hasta que recibieran la dosis máxima de 2.5 mg, tres veces al día, en la semana 12; se aumentó progresivamente la dosis del 15%, 6%, 3% y 2% de los pacientes a las dosis de 2 mg, 1.5 mg, 1 mg y 0.5 mg, tres veces al día, respectivamente.

Los resultados de la 6MWD para un período de 12 semanas del estudio PATENT-1 se muestran en la Figura 6.

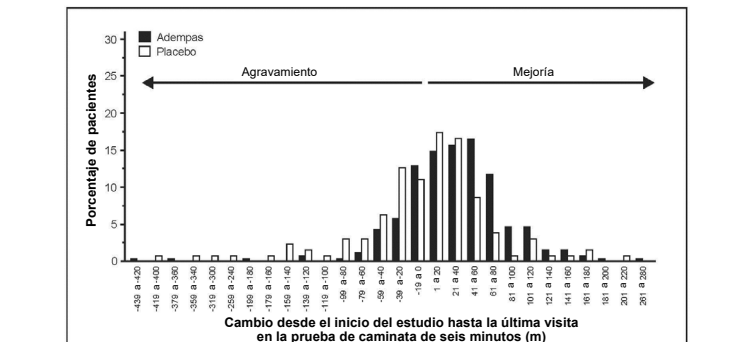
Figura 6: Cambio medio desde el inicio del estudio en la prueba de caminata de seis minutos en PATENT-1



El criterio principal de valoración previamente especificado fue el cambio en la 6MWD desde el inicio del estudio hasta la Semana 12 y se fundamentó en valores imputados. La imputación de valores faltantes incluyó el último valor observado, sin incluir el seguimiento de los pacientes que completaron el estudio o se retiraron. En el caso de muerte o agravamiento clínico sin una última visita o una medición en dicha visita, se utilizó el peor valor imputado (cero).

En la Figura 7, se ilustran los resultados de los grupos de tratamiento con Adempas y con el placebo, representados como un histograma, donde se resume el efecto del tratamiento en la 6MWD. Los pacientes se agrupan por cambio en 20 metros desde el inicio del estudio. En general, se muestra en esta figura que los pacientes tratados con Adempas recibieron un beneficio en comparación con los tratados con el placebo. Como se demuestra en la Figura 7, 193 pacientes que recibieron Adempas (76%) presentaron una mejora en la 6MWD en comparación con los 74 pacientes (59%) que recibieron el placebo.

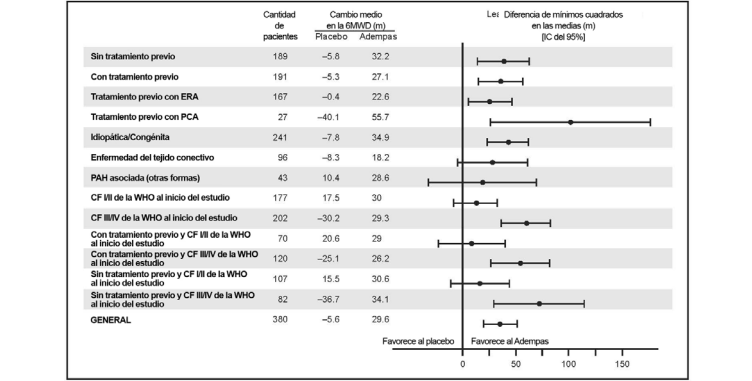
Figura 7: Distribución de pacientes por cambio desde el inicio del estudio en la prueba de caminata de seis minutos en PATENT-1



Las mejoras en la 6MWD fueron evidentes a partir de la Semana 2. En la Semana 12, el aumento medio ajustado por placebo en la 6MWD para el grupo de Adempas fue de 36 m (IC del 95%: 20 m a 52 m; p <0.0001). Para PATENT-1, la mediana de la diferencia (estimación no paramétrica de Hodges-Lehmann) en la 6MWD fue de 29 m (IC del 95%, 17 m a 40 m). Hubo un grupo de titulación exploratorio con un tope de 1.5 mg (n = 63). Los datos no señalaron un beneficio incremental a partir del aumento escalonado de la dosis desde 1.5 mg, tres veces al día, a 2.5 mg, tres veces al día.

Los cambios ajustados por placebo en la 6MWD a las 12 semanas se evaluaron en subgrupos (consultar la Figura 8).

Figura 8: Diferencia media en PATENT-1 del tratamiento en el cambio desde el inicio del estudio hasta la última visita en la prueba de caminata de seis minutos (metros) por subgrupos previamente especificados



Las mejoras de clase funcional de la WHO en el grupo de titulación individual (IDT) del ensayo PATENT-1 se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Efectos de Adempas sobre el cambio en la clase funcional de la WHO en PATENT-1 desde el inicio del estudio hasta la Semana 12

Cambio en la clase funcional de la WHO	Adempas (IDT) (n = 254)	Placebo (n = 125)
Con mejoría	53 (21%)	18 (14%)
Estables	192 (76%)	89 (71%)
Con deterioro	9 (4%)	18 (14%)
	Valor p = 0.0033	

El tiempo hasta el agravamiento clínico fue un criterio de valoración combinado definido como la muerte (mortalidad por cualquier causa), trasplante de corazón/pulmones, sepsitostomía auricular, hospitalización debido a un agravamiento persistente de la hipertensión pulmonar, comienzo de un nuevo tratamiento específico para la PAH, disminución persistente de la 6MWD y agravamiento persistente de la clase funcional de la WHO.

Los efectos de Adempas en PATENT-1 sobre los eventos de agravamiento clínico se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Efectos de Adempas en PATENT-1 sobre los eventos de agravamiento clínico (conjunto del análisis por intención de tratar)

Eventos de agravamiento clínico	Adempas (IDT) (n = 254)	Placebo (n = 126)
Pacientes con algún agravamiento clínico*	3 (1.2%)	8 (6.3%)
Muerte	2 (0.8%)	3 (2.4%)
Hospitalizaciones debido a la hipertensión pulmonar (PH)	1 (0.4%)	4 (3.2%)
Disminución de la 6MWD debido a la PH	1 (0.4%)	2 (1.6%)
Agravamiento persistente de la clase funcional (FC) debido a la PAH	0	1 (0.8%)
Comienzo de un nuevo tratamiento contra la PAH	1 (0.4%)	5 (4.0%)

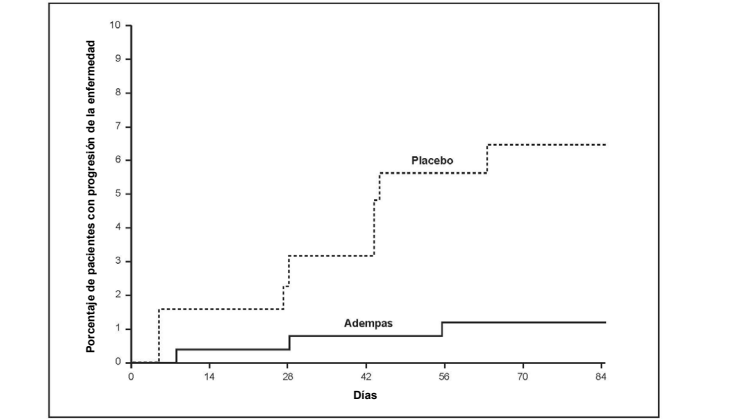
* Valor p = 0.0285 (estimación de Mantel-Haenszel)

Nota: Los pacientes pueden haber presentado más de un evento de agravamiento clínico.

Los pacientes tratados con Adempas presentaron un retraso significativo del tiempo transcurrido hasta el agravamiento clínico en comparación con los pacientes tratados con placebo (p = 0.0046; prueba de Mantel-Cox estratificada). Se observaron significativamente menos eventos de agravamiento clínico hasta la Semana 12 (última visita) en los pacientes tratados con Adempas (1.2%) en comparación con el placebo (6.3%) (p = 0.0285, estimación de Mantel-Haenszel).

El gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta el agravamiento clínico se presenta en la Figura 9.

Figura 9: Tiempo transcurrido (en días) hasta el agravamiento clínico para PATENT-1 (conjunto de análisis por intención de tratar)



Tratamiento a largo plazo de la PAH

En un estudio de extensión abierto (PATENT-2), se incluyeron 396 pacientes que habían completado el estudio PATENT-1. En la fecha de cierre de datos del estudio PATENT-2, la duración media del tratamiento para el total de la población fue de 1146 días (±479). Las probabilidades de supervivencia a 1 y 2 años fueron del 97% y 93%, respectivamente. Sin un grupo de control, estos datos deben interpretarse de manera cautelosa.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

Los comprimidos de Adempas (ríociguat) son recubiertos, redondos y están grabados con la “cruz de Bayer” de un lado.

Color	Grabado, lado 2	NDC 50419-xxx-xx		
		Frasco de 9 un.	Frasco de 90 un.	Blister de 42 un.
0.5 mg	Blanco	0.5 R	250-91	250-01
1 mg	Amarillo pálido	1 R	251-91	251-01
1.5 mg	Amarillo-anaranjado	1.5 R	252-91	252-01
2 mg	Naranja pálido	2 R	253-91	253-01
2.5 mg	Rojo-anaranjado	2.5 R	254-91	254-03

16.2 Almacenamiento y manipulación

Almacene a 25 °C (77 °F); se permiten desviaciones de 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F) (consultar Temperatura ambiente controlada de la Farmacopea de los Estados Unidos [USP]).

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Recomendar a los pacientes que lean el etiquetado para pacientes aprobado por la FDA (Guía del medicamento).

Toxicidad embriofetal

Explicar a los pacientes el riesgo de daño al feto cuando se usa Adempas durante el embarazo (consultar *Advertencias y precauciones* [5.1] y *Uso en poblaciones específicas* [8.1]). Indicar a las mujeres con capacidad de procrear que usen métodos anticonceptivos eficaces y se comuniquen con su médico de inmediato si sospechan que pudieran estar embarazadas. Las pacientes de sexo femenino deben inscribirse en el Programa REMS de Adempas.

Programa REMS de Adempas

En el caso de las pacientes de sexo femenino, Adempas solamente está disponible a través de un programa restringido, llamado Programa REMS de Adempas (consultar *Advertencias y precauciones* [5.2]). No se inscribe a las pacientes de sexo masculino en el Programa REMS de Adempas. Informar a las pacientes (y sus tutores legales, si corresponde) sobre los siguientes requisitos importantes:

- Todas las pacientes deben firmar un formulario de inscripción.
- Informar a las pacientes con capacidad de procrear que deben cumplir los requisitos de las pruebas de embarazo y de uso de anticonceptivos (consultar *Uso en poblaciones específicas* [8.3]).
- Explicar y asesorar a las mujeres con capacidad de procrear sobre el uso de anticonceptivos de emergencia en caso de tener relaciones sexuales sin protección o falla de los anticonceptivos.
- Recomendar a las mujeres prepuberales que informen de inmediato cualquier cambio en su estado reproductivo a su prescriptor.

Revisar la Guía del medicamento y los materiales educativos del Programa REMS con las pacientes de sexo femenino.

Lactancia

Recomendar a las mujeres que no deben dar de mamar durante el tratamiento con ADEMPAS (consultar *Uso en poblaciones específicas* [8.2]).

Otros riesgos asociados con Adempas

- Informar a los pacientes que está contraindicada la administración de Adempas con nitratos o donantes de óxido nítrico o inhibidores de PDE-5.
- Informar a los pacientes sobre los posibles riesgos/signos de hemoptisis y recomendar que informen cualquier posible signo de hemoptisis a su médico.
- Explicar a los pacientes la dosis, el ajuste de dosis y el mantenimiento de Adempas.
- Asesorar a los pacientes con respecto a las actividades que pueden afectar la farmacología de Adempas (inhibidores multivitas potentes de CYP, inhibidores de P-gp/BCRP y tabaquismo). Indicar a los pacientes a que informen a su médico todos los medicamentos actuales y los nuevos medicamentos que se administran.
- Informar a los pacientes que los antiácidos no deben consumirse hasta 1 hora después de haber tomado Adempas.
- Informar a los pacientes que Adempas puede producir mareos, lo que puede afectar la capacidad para conducir u operar maquinaria (consultar *Reacciones adversas* [6.1]). Recomendar a los pacientes que estén atentos a la forma en que reaccionan a Adempas antes de conducir u operar maquinaria y, si es necesario, que consulten con su médico. Los pacientes deben consultar con su médico si los mareos empeoran con Adempas.

GUÍA DEL MEDICAMENTO

Adempas (ríociguat) comprimidos

Lea esta Guía del medicamento antes de empezar a tomar Adempas y cada vez que vuelva a surtir su receta. Puede haber información nueva. Esta Guía del medicamento no reemplaza su consulta con el médico sobre su problema de salud o su tratamiento.

¿Qué es lo más importante que debo saber sobre Adempas?

- Anomalías congénitas graves.**

Adempas puede causar anomalías congénitas graves si se toma durante el embarazo.

- Las mujeres no deben estar embarazadas cuando empiecen a tomar Adempas ni deben quedar embarazadas durante el tratamiento con Adempas.**
- Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben tener un resultado negativo en la prueba de embarazo antes de empezar el tratamiento con Adempas, todos los meses durante el tratamiento y un mes después de suspenderlo. Hable con su médico sobre su ciclo menstrual. Su médico decidirá cuando debe hacerse las pruebas y ordenará las pruebas para usted según su ciclo menstrual.
 - Las mujeres que pueden quedar embarazadas son aquellas que:
 - han entrado a la pubertad, aunque no hayan empezado a menstruar, y tienen útero, **y**
 - no han alcanzado la menopausia (dejar de menstruar durante al menos 12 meses por motivos naturales, o haber tenido que someterse a una extirpación de ovarios)
 - Las mujeres que no pueden quedar embarazadas son aquellas que:
 - aún no han entrado en la pubertad, **o**
 - no tienen útero, **o**
 - han alcanzado la menopausia (dejar de menstruar durante al menos 12 meses por motivos naturales, o haber tenido que someterse a una extirpación de ovarios)

Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben usar 2 métodos anticonceptivos aceptables, durante el tratamiento con Adempas y 1 mes después de suspenderlo, porque el medicamento puede seguir circulando en el organismo.

- Si usted se ha hecho una ligadura de trompas o tiene un implante de progesterona o un DIU (dispositivo intrauterino), estos métodos pueden usarse solos y no es necesario otro método anticonceptivo.
- Hable con su médico o ginecólogo (un médico especializado en reproducción femenina) para conocer detalles sobre otras opciones anticonceptivas aceptables que usted pueda usar para prevenir el embarazo durante el tratamiento con Adempas.
- Si decide que quiere cambiar de método anticonceptivo, hable con su médico o ginecólogo para asegurarse de escoger otro método aceptable.

Vea el gráfico a continuación para leer las opciones anticonceptivas aceptables durante el tratamiento con Adempas.

Opción 1	Opciones anticonceptivas aceptables	Opción 4
Un método de esta lista: Sistema intrauterino (Mg/20 SRU DIU con progesterona) LNG-13.5 SRU DIU con progesterona	Un método de esta lista: O Anticonceptivos orales con estrógeno y progestina (no pH) Parche transdérmico con estrógeno y progestina Inyección de progesterona Anillo vaginal Inyección de progesterona MMS (Un método de esta lista: Preservativo masculino Dielagra con uso expedito Capuchón cervical con expedito)	Un método de esta lista: O Dielagra con expedito Capuchón cervical con expedito MMS Preservativo masculino Dielagra con expedito Capuchón cervical con expedito

- No mantenga relaciones sexuales sin protección. Informe inmediatamente a su médico o farmacéutico si mantuvo relaciones sexuales sin protección o si cree que el método anticonceptivo falló. El médico podría hablar con usted sobre el uso de un método anticonceptivo de emergencia.**
- Informe a su médico de inmediato si no le llega la menstruación o cree que, por cualquier motivo, podría estar embarazada.**

Si usted es madre, padre o cuidador/a de una joven que empezó a tomar Adempas antes de llegar a la pubertad, debe controlar regularmente si manifiesta signos de pubertad. Informe a su médico de inmediato si nota que le están saliendo botones mamarios o vello púbico. El médico determinará si la joven ha alcanzado la pubertad. **Es posible que su hija llegue a la pubertad antes de tener su primera menstruación.**

Las mujeres solamente pueden recibir Adempas a través de un programa restringido llamado Estrategia de evaluación y mitigación del riesgo (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*, REMS) de Adempas. Si usted es una mujer que puede quedar embarazada, debe hablar con su médico, comprender los beneficios y riesgos de Adempas, y seguir todas las instrucciones del Programa REMS de Adempas.

Los hombres pueden recibir Adempas sin necesidad de participar en el programa REMS de Adempas.

¿Qué es Adempas?

- Adempas es un medicamento de venta con receta que se utiliza para tratar a adultos:
- que padecen hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (CTEPH)
 - que fue tratada previamente con cirugía, pero que sigue teniendo presión arterial pulmonar elevada (persistente) o que reaparece después de la cirugía (recurrente), **o bien**
 - que no puede tratarse con cirugía.

La CTEPH es un tipo de presión alta en las arterias de los pulmones causada por coágulos de sangre que reducen o bloquean el flujo sanguíneo. Adempas puede mejorar su capacidad para hacer ejercicio y puede aliviar algunos de sus síntomas.

- que padecen hipertensión arterial pulmonar (PAH)

La PAH es un tipo de presión