

RIPULAT® Riociguat 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg y 2,5 mg Comprimidos recubiertos VIA ORAL

Venta bajo receta archivada Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de RIPULAT® 1,0 mg contiene:	
Riociguat	1,00 mg
Lactosa monohidrato	46,29 mg
Celulosa microcristalina	41,17 mg
Crospovidona	7,06 mg
Hidroxiopropil metilcelulosa	3,53 mg
Estearato de magnesio	0,71 mg
Lauril sulfato de sodio	0,24 mg
Alcohol polivinílico	1,20 mg
Colorante Dióxido de titanio (CI 77891)	0,75 mg
Polietilenglicol 4000	0,61 mg
Talco	0,44 mg

Cada comprimido recubierto de RIPULAT® 1,5 mg contiene:	
Riociguat	1,50 mg
Lactosa monohidrato	45,79 mg
Celulosa microcristalina	41,17 mg
Crospovidona	7,06 mg
Hidroxiopropil metilcelulosa	3,53 mg
Estearato de magnesio	0,71 mg
Lauril sulfato de sodio	0,24 mg
Alcohol polivinílico	1,20 mg
Colorante Dióxido de titanio (CI77891)	0,83 mg
Polietilenglicol 4000	0,61 mg
Talco	0,44 mg
Colorante Amarillo tartrazina laca aluminica (CI1940:1)	0,06 mg
Oxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,06 mg

Cada comprimido recubierto de RIPULAT® 2,0 mg contiene:	
Riociguat	2,00 mg
Lactosa monohidrato	45,29 mg
Celulosa microcristalina	41,17 mg
Crospovidona	7,06 mg
Hidroxiopropil metilcelulosa	3,53 mg
Estearato de magnesio	0,71 mg
Lauril sulfato de sodio	0,24 mg
Alcohol polivinílico	1,20 mg
Colorante Dióxido de titanio (CI 77891)	0,73 mg
Polietilenglicol 4000	0,61 mg
Talco	0,44 mg
Colorante Amarillo quinolina (D&C N°10) laca aluminica (CI 47005)	0,06 mg
Colorante Azul brillante laca aluminica (CI 42090)	0,01 mg

Cada comprimido recubierto de RIPULAT® 2,5 mg contiene:	
Riociguat	2,50 mg
Lactosa monohidrato	44,79 mg
Celulosa microcristalina	41,17 mg
Crospovidona	7,06 mg
Hidroxiopropil metilcelulosa	3,53 mg
Estearato de magnesio	0,71 mg
Lauril sulfato de sodio	0,24 mg
Alcohol polivinílico	1,20 mg
Colorante Dióxido de titanio (CI 77891)	0,68 mg
Polietilenglicol 4000	0,61 mg
Talco	0,44 mg
Colorante Amarillo quinolina (D&C N°10) laca aluminica (CI 47005)	0,06 mg
Colorante Azul brillante laca aluminica (CI 42090)	0,01 mg

ACCION TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antihipertensivos para la hipertensión pulmonar arterial. Código ATC: C03KC05.

INDICACIONES
Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTCC)
RIPULAT® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos en Clase Funcional (CF) II a III de la OMS con
+HPTCC inoperable
+HPTCC persistente o recurrente después de tratamiento quirúrgico, para mejorar la capacidad para realizar ejercicio

Hipertensión arterial pulmonar (HAP)
RIPULAT®, 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 hereditable, o bien HAP asociada a trastornos del tejido conjuntivo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Propiedades farmacodinámicas
Mecanismo de acción
Riociguat es un estimulador de la guanilato-ciclasa soluble (GCs), un enzima presente en el sistema cardiorpulmonar y el receptor del óxido nítrico (NO). Cuando el NO se une a la GCs, la 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.

Propiedades farmacocinéticas

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

La biodisponibilidad (AUC y C_{max}) de los comprimidos de Riociguat es comparable cuando se administra por vía oral, ya sea el comprimido entero o bien triturado y mezclado con comida de manzana o con agua.

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

Biotransformación

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

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

Eliminación
Riociguat se elimina totalmente (compuesto original y metabolitos) por vía renal (33% - 45%) y por vía biliar/fecal (48% - 59%). Aproximadamente el 4% al 19% de la dosis administrada se eliminó como Riociguat inalterado a través de los riñones. Aproximadamente el 9% al 44% de la dosis administrada se eliminó en forma de Riociguat inalterado en las heces.
Según los datos *in vitro*, Riociguat y su metabolito principal son sustratos de las proteínas transportadoras P-gp (glicoproteína P) y BCRP (proteína de resistencia del cáncer de mama). Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 3 - 6 L/h, Riociguat se puede clasificar como un fármaco con un aclaramiento bajo. La semivida de eliminación es de unas 7 horas en sujetos sanos y de unas 12 horas en pacientes.

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

Poblaciones especiales

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

Población pediátrica
No se han realizado estudios para investigar la farmacocinética de Riociguat en pacientes pediátricos.

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

Diferencias entre grupos étnicos

Los datos farmacocinéticos no muestran diferencias relevantes entre grupos étnicos.

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

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

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

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

420 mm x 250 mm

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 al 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
RIPULAT® está contraindicado durante el embarazo. 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.

Uso concomitante con otros medicamentos
El uso concomitante de Riociguat con inhibidores potentes a través de múltiples vías del citocromo P450 (CYP) y de la glicoproteína-P (P-gp) / proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), tales como antimitóticos tipo azol (p. ej., Ketoconazol, Posaconazol, Itraconazol) o inhibidores de la tirosina-quinasa (TKI), tales como el agente inmunosupresor Ciclosporina A (p. ej., Ritonavir) produce un incremento pronunciado en la exposición a Riociguat.

*Evaluar el beneficio-riesgo para cada paciente individualmente antes de prescribir RIPULAT® en pacientes con dosis estable de inhibidores potentes de múltiples vías CYP y P-gp/BCRP. Para mitigar el riesgo de hipertensión, considerar la disminución de la dosis y vigilar los signos y síntomas de hipertensión.

*En pacientes con dosis estable de RIPULAT®, 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-quinasa 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, puede aumentar la exposición a Riociguat. Estos medicamentos se deben utilizar con precaución. Se debe controlar la presión arterial y considerar la reducción de la dosis de Riociguat.

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.

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

PRECAUCIONES
Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Interacciones de tipo farmacodinámico

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

Inhibidores de la PDE5
Los estudios no-clínicos en modelos animales mostraron un efecto hipotensor sistémico adicional cuando Riociguat se combinó con Sildenafil o con Vardenafil. En dosis superiores, se observaron efectos aditivos sobre la presión arterial sistémica en algunos casos.
En un estudio publicado de interacción exploratorio en 7 pacientes con HAP en tratamiento estable con Sildenafil (2,0 mg tres veces al día) la administración de dosis únicas de Riociguat (0,5 mg y 1,0 mg sucesivamente) mostraron efectos hemodinámicos aditivos. En este estudio no se estudiaron dosis superiores a 1,0 mg de Riociguat.

En un estudio de combinación publicado, de 12 semanas de duración, en 18 pacientes con HAP en tratamiento estable de Sildenafil (20 mg tres veces al día) y Riociguat (de 1,0 mg a 2,5 mg tres veces al día) en comparación con Sildenafil solo, se demostró un beneficio adicional en la capacidad (no controlado) el uso concomitante de Sildenafil y Riociguat dio lugar a una alta tasa de interrupción del tratamiento, debido principalmente a hipertensión. No se evidencio 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.

En un estudio publicado llamado RESPITE, 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 II de la OMS y el 82% de estos pacientes tenían un antecedente de los receptores de la endotelina 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 pivoteles 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 PFM6 (+31 mmHg), niveles Pro-hormona N-terminal del péptido natrictico cerebral (NT-proBNP) (-347 ng/ml) y CF (litro/liv de la OMS % (±252/46)), índice cardíaco (+0.3 L/min/m²).

Estimuladores de la guanilato-ciclasa soluble
El uso concomitante de Riociguat con otros estimuladores de la guanilato-ciclasa soluble está contraindicado.

Warfarina/fenprocumón
El tratamiento concomitante de Riociguat con Warfarina no alteró el tiempo de protrombina indicado por el anticoagulante. Tampoco se espera que el uso concomitante de Riociguat con otros derivados de cumarinas (p. ej., Fenprocumón) altere el tiempo de la protrombina.
Se demostró una falta de interacción farmacocinética *in vivo* entre Riociguat y el sustrato de CYP2C9 Warfarina.

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 farmacológica 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 hipostosis y remodelación del hueso de la metafisis y la diafisis, mientras que en ratas adolescentes se observó un aumento global de la masa ósea. No se observaron tales efectos en ratas adultas.

En 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 hipostosis y remodelación del hueso de la metafisis y la diafisis, mientras que en ratas adolescentes se observó un aumento global de la masa ósea. No se observaron tales efectos en ratas adultas.

En un estudio de fertilidad en ratas, se produjo una reducción del peso de los testículos con una exposición sistémica aproximadamente 7 veces mayor que la exposición en humanos, aunque no se observaron efectos en la fertilidad de las ratas macho y hembra. Se observó que Riociguat atravesaba moderadamente la barrera placentaria. En estudios de toxicidad para el desarrollo realizados en ratas y conejos, se observó la toxicidad para la reproducción de Riociguat. En ratas, se observó un aumento de la tasa de malformaciones cardíacas, así como una reducción de la tasa de gestación debido a una reabsorción prematura con una exposición sistémica materna aproximadamente 7 veces mayor que la exposición en humanos (2,5 mg tres veces al día). En conejos, comenzando con una exposición sistémica aproximadamente 3 veces superior a la exposición en humanos (2,5 mg tres veces al día), se observaron abortos y toxicidad fetal.

POSEOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Titulación de la dosis
La dosis inicial recomendada es de 1 mg tres veces al día durante 2 semanas. Los comprimidos se deben tomar tres veces al día, cada 6 - 8 horas aproximadamente.

La dosis se debe aumentar con incrementos de 0,5 mg tres veces al día cada 2 semanas hasta un máximo de 2,5 mg tres veces al día, si la presión arterial sistólica es ≥ 95 mm Hg y el paciente no muestra signos o síntomas de hipertensión. En algunos pacientes con HAP se puede alcanzar una respuesta adecuada de la prueba de la marcha de los 6 minutos (PM6M) con una dosis de 1,5 mg tres veces al día. 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 hipertensión. 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 hipertensión, se debe reducir la dosis actual en 0,5 mg tres veces al día.

Dosis de mantenimiento
Se debe mantener la dosis individual establecida, a menos que se produzcan signos y síntomas de hipertensión. La dosis diaria máxima total es 7,5 mg, es decir 2,5 mg tres veces al día. Si se olvida una dosis, se debe continuar el tratamiento con la dosis siguiente, según lo previsto. Si si no se tolera, se debe considerar una reducción de la dosis en cualquier momento.

Toma con o sin alimentos

Los comprimidos se pueden tomar generalmente con o sin alimentos. En los pacientes propensos a padecer hipertensión, como medida de precaución, no se recomienda almorzar la toma de RIPULAT® 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.

Interrupción del tratamiento

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

Transición entre inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE5) y Riociguat
Sildenafil se debe interrumpir al menos 24 horas antes de la administración de Riociguat. Tadalafil se debe interrumpir al menos 48 horas antes de la administración de Riociguat. Riociguat se debe interrumpir al menos 24 horas antes de la administración de un inhibidor PDE5. Se recomienda vigilar los signos y síntomas de hipertensión después de cualquier transición.

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
Los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) existe un mayor riesgo de hipertensión y, por tanto, se debe proceder con precaución durante la titulación individual de la dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) por lo que el uso de RIPULAT® en estos pacientes está contraindicado. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) mostraron una exposición mayor a este medicamento. Se debe proceder con precaución durante la titulación individual de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min) son limitados y no se dispone de datos de pacientes en diálisis. Por lo tanto, no se recomienda el uso de RIPULAT® en estos pacientes.
Los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (aclaramiento de creatinina < 80 - 30 mL/min) mostraron una exposición más elevada a este medicamento. Existe un riesgo mayor de hipertensión en pacientes con insuficiencia renal, por lo que se debe proceder con precaución durante la titulación individual de la dosis.

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

El uso concomitante de Riociguat con inhibidores potentes a través de múltiples vías del citocromo P450 (CYP) y de la glicoproteína-P (P-gp) / proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), tales como antimitóticos tipo azol (p. ej., Ketoconazol, Posaconazol, Itraconazol) o inhibidores de la proteasa VIH (p. ej., Ritonavir), considerar una dosis inicial de 0,5 mg, tres veces al día para mitigar el riesgo de hipertensión. Vigilar los signos y síntomas de hipertensión al inicio y durante el tratamiento. Considerar una disminución de la dosis en pacientes con dosis estable de Riociguat.

El uso concomitante de Riociguat con inhibidores potentes a través de múltiples vías del citocromo P450 (CYP) y de la glicoproteína-P (P-gp) / proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), tales como antimitóticos tipo azol (p. ej., Ketoconazol, Posaconazol, Itraconazol) o inhibidores de la proteasa VIH (p. ej., Ritonavir), considerar una dosis inicial de 0,5 mg, tres veces al día para mitigar el riesgo de hipertensión. Vigilar los signos y síntomas de hipertensión al inicio y durante el tratamiento. Considerar una disminución de la dosis en pacientes con dosis estable de Riociguat.

El uso concomitante de Riociguat con inhibidores potentes a través de múltiples vías del citocromo P450 (CYP) y de la glicoproteína-P (P-gp) / proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), tales como antimitóticos tipo azol (p. ej., Ketoconazol, Posaconazol, Itraconazol) o inhibidores de la proteasa VIH (p. ej., Ritonavir), considerar una dosis inicial de 0,5 mg, tres veces al día para mitigar el riesgo de hipertensión. Vigilar los signos y síntomas de hipertensión al inicio y durante el tratamiento. Considerar una disminución de la dosis en pacientes con dosis estable de Riociguat.

El uso concomitante de Riociguat con inhibidores potentes a través de múltiples vías del citocromo P450 (CYP) y de la glicoproteína-P (P-gp) / proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), tales como antimitóticos tipo azol (p. ej., Ketoconazol, Posaconazol, Itraconazol) o inhibidores de la proteasa VIH (p. ej., Ritonavir), considerar una dosis inicial de 0,5 mg, tres veces al día para mitigar el riesgo de hipertensión. Vigilar los signos y síntomas de hipertensión al inicio y durante el tratamiento. Considerar una disminución de la dosis en pacientes con dosis estable de Riociguat.

El uso concomitante de Riociguat con inhibidores potentes a través de múltiples vías del citocromo P450 (CYP) y de la glicoproteína-P (P-gp) / proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), tales como antimitóticos tipo azol (p. ej., Ketoconazol, Posaconazol, Itraconazol) o inhibidores de la proteasa VIH (p. ej., Ritonavir), considerar una dosis inicial de 0,5 mg, tres veces al día para mitigar el riesgo de hipertensión. Vigilar los signos y síntomas de hipertensión al inicio y durante el tratamiento. Considerar una disminución de la dosis en pacientes con dosis estable de Riociguat.

El uso concomitante de Riociguat con inhibidores potentes a través de múltiples vías del citocromo P450 (CYP) y de la glicoproteína-P (P-gp) / proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), tales como antimitóticos tipo azol (p. ej., Ketoconazol, Posaconazol, Itraconazol) o inhibidores de la proteasa VIH (p. ej., Ritonavir), considerar una dosis inicial de 0,5 mg, tres veces al día para mitigar el riesgo de hipertensión. Vigilar los signos y síntomas de hipertensión al inicio y durante el tratamiento. Considerar una disminución de la dosis en pacientes con dosis estable de Riociguat.

El uso concomitante de Riociguat con inhibidores potentes a través de múltiples vías del citocromo P450 (CYP) y de la glicoproteína-P (P-gp) / proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), tales como antimitóticos tipo azol (p. ej., Ketoconazol, Posaconazol, Itraconazol) o inhibidores de la proteasa VIH (p. ej., Ritonavir), considerar una dosis inicial de 0,5 mg, tres veces al día para mitigar el riesgo de hipertensión. Vigilar los signos y síntomas de hipertensión al inicio y durante el tratamiento. Considerar una disminución de la dosis en pacientes con dosis estable de Riociguat.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA
Mujeres en edad fértil/Anticoncepción
Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con RIPULAT®.

Embarazo
No hay datos relativos al uso de Riociguat en mujeres embarazadas. Los estudios en animales muestran toxicidad para la reproducción y transferencia placentaria. Por tanto, RIPULAT® está contraindicado durante el embarazo. 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 RIPULAT® durante la lactancia. No se puede evaluar 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. Se desconoce la relevancia de estos resultados en humanos.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Los efectos de Riociguat sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Se han notificado mareos, que pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a este medicamento antes de conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad
La seguridad de comprimidos de Riociguat se ha evaluado en estudios de fase II, publicados que incluyeron 681 pacientes con HPTCC y HAP que han recibido al menos una dosis de Riociguat.

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

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

Se ha observado episodios de hipertensión grave y hemorragia pulmonar, incluidos casos con desenlace mortal en pacientes con HPTCC o HAP tratados con comprimidos de Riociguat.

El perfil de seguridad de comprimidos de Riociguat en pacientes con HPTCC 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 comprimidos de Riociguat se incluyen en la tabla siguiente, mediante el sistema de clasificación de órganos MedDRA por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas con comprimidos de Riociguat en los ensayos clínicos en fase III publicados

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

*Se notificó hem