



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número: DI-2024-4549-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 21 de Mayo de 2024

Referencia: 1-0047-2000-000468-23-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000468-23-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial RIPULAT y nombre/s genérico/s RIOCIGUAT, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 23/04/2024 15:26:57, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 23/04/2024 15:26:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 17/07/2023 11:57:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 17/07/2023 11:57:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 17/07/2023 11:57:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF - 17/07/2023 11:57:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 23/04/2024 15:26:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 23/04/2024 15:26:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION07.PDF / 0 - 23/04/2024 15:26:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION08.PDF / 0 - 23/04/2024 15:26:57.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 23/04/2024 15:26:57 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 23/04/2024 15:26:57 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta

Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000468-23-8

rl

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.05.21 21:46:05 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio
Administradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2024.05.21 21:46:18 -03:00

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para el paciente
	RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos	

INFORMACION PARA EL PACIENTE

RIPULAT®

RIOCIGUAT 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg y 2,5 mg

Comprimidos recubiertos

Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

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

- Guarde este prospecto. Puede que usted necesite leerlo nuevamente.
- Si tiene cualquier otra duda, consulte a su médico.
- Este medicamento fue recetado solamente para usted. No se lo dé a otros. Podría causarles daño, incluso si presentan los mismos signos de enfermedad que usted.
- Si alguno de estos efectos adversos empeora, o si usted nota algún efecto adverso que no esté mencionado en este prospecto, por favor consulte con su médico. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es RIPULAT® y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar RIPULAT®?
3. Como tomar RIPULAT®
4. Posibles efectos adversos
5. Como almacenar RIPULAT®
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿QUE ES RIPULAT® Y PARA QUE SE UTILIZA?

RIPULAT® contiene el principio activo Riociguat. Riociguat es un estimulador de la guanilato-ciclasa (GCs) que actúa ensanchando las arterias pulmonares (los vasos sanguíneos que conectan el corazón con los pulmones) facilitando al corazón el bombeo de sangre a los pulmones. RIPULAT® se utiliza en el tratamiento de ciertas formas de hipertensión pulmonar en adultos, una enfermedad en la que estos vasos sanguíneos se estrechan haciendo más difícil para el corazón el bombeo de sangre a través de ellos y provoca un aumento de la presión arterial en estos vasos. Debido a que el corazón necesita esforzarse más de lo normal, las personas con hipertensión

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para el paciente
	RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos	

pulmonar se sienten cansadas, mareadas y con dificultad para respirar. Al ensanchar las arterias estrechadas, RIPULAT® mejora su capacidad para realizar actividad física.

RIPULAT® se utiliza en estos dos tipos de hipertensión pulmonar:

- **Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)**
En la HPTEC, los vasos sanguíneos del pulmón se bloquean o estrechan con coágulos sanguíneos. RIPULAT® se puede usar en pacientes con HPTEC en los que no se puede realizar una intervención quirúrgica o tras cirugía en aquellos pacientes en los que persiste la hipertensión pulmonar o ésta vuelve a producirse.
- **Ciertos tipos de Hipertensión arterial pulmonar (HAP)**
En la HAP, la pared de los vasos sanguíneos de los pulmones está engrosada y los vasos se han estrechado. RIPULAT® solo está indicado en algunas formas de HAP, como por ejemplo la HAP idiopática (en la que se desconoce la causa de la HAP), HAP hereditaria y HAP causada por trastornos del tejido conjuntivo. Su médico comprobará estos aspectos. RIPULAT® puede tomarse solo o junto con otros medicamentos utilizados en el tratamiento de la HAP.

2. ¿QUE NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR RIPULAT®?

No tome RIPULAT®:

- Si está tomando determinados medicamentos denominados **inhibidores de la PDE5** (por ejemplo, Sildenafil, Tadalafilo, Vardenafilo). Estos medicamentos se utilizan para tratar la presión arterial elevada en los vasos sanguíneos pulmonares (HAP) o la disfunción eréctil.
- Si tiene **problemas graves de hígado** (insuficiencia hepática grave, Child Pugh C).
- Si es **alérgico** a Riociguat o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si está **embarazada**.
- Si está tomando **nitratos o dadores de óxido nítrico** (tales como nitrito de amilo) en cualquier forma, medicamentos frecuentemente utilizados para tratar la presión arterial elevada, el dolor en el pecho o enfermedades del corazón. Esto también incluye las drogas recreativas conocidas como “poppers”.
- Si está tomando otros estimuladores de la guanilato-ciclase soluble.
- Si tiene la **presión arterial baja** (presión arterial sistólica < 95 mm Hg) antes de iniciar el tratamiento con este medicamento.
- Si presenta un aumento de la presión en la circulación pulmonar asociada a cicatrices pulmonares, de causa desconocida (neumonía pulmonar idiopática).

Si le aplica alguna de estas circunstancias, **hable primero con su médico** y no tome RIPULAT®.

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para el paciente
	RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos	

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico antes de tomar el medicamento RIPULAT® si:

- Ha padecido recientemente **una hemorragia pulmonar** grave o si ha recibido tratamiento para detener una **tos con sangre** (embolización arterial bronquial).
- Está tomando **medicamentos para hacer la sangre menos espesa** (anticoagulantes) ya que esto puede causar un sangrado en los pulmones. Su médico le realizará un seguimiento de forma periódica.
- Siente **dificultad para respirar** durante el tratamiento con este medicamento, ya que puede estar causada por una acumulación de líquido en los pulmones. Hable con su médico si le ocurre esto.
- Tiene cualquier síntoma de **presión arterial baja** (hipotensión) como mareos, vértigo o desmayos o si está tomando medicamentos para bajar la presión arterial o medicamentos que causan un aumento en la micción o si tiene problemas con el corazón o la circulación. Su médico puede decidir controlar su presión arterial. Si usted es mayor de 65 años, tiene un mayor riesgo de desarrollar presión arterial baja.
- Está tomando medicamentos para **tratar infecciones fúngicas** (p.ej. Ketoconazol, Posaconazol, Itraconazol) o medicamentos para el **tratamiento de infección por VIH** (p.ej. Abacavir, Atazanavir, Cobicistat, Darunavir, Dolutegravir, Efavirenz, Elvitegravir, Emtricitabina, Lamivudina, Rilpivirina, Ritonavir y Tenofovir). Su médico vigilará su estado de salud y podrá considerar una dosis inicial reducida de RIPULAT®.
- Sus **riñones no funcionan correctamente** (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min) o si está **en diálisis**, ya que no se recomienda el uso de este medicamento.
- Tiene **problemas de hígado moderados** (insuficiencia hepática Child Pugh B).
- Empieza o deja de **fumar** durante el tratamiento con este medicamento, porque puede influir en el nivel de Riociguat en sangre.

RIPULAT® solo está indicado en determinados tipos de hipertensión arterial pulmonar (HAP), ver sección 1. No hay experiencia del uso de Riociguat en otros tipos de HAP, por lo que no se recomienda su uso en otros tipos de HAP. Su médico determinará si RIPULAT® es adecuado para usted.

Niños y adolescentes

El uso de RIPULAT® no está recomendado en niños y adolescentes (menores de 18 años) porque no se ha establecido la seguridad y eficacia para este grupo de edad.

Otros medicamentos y RIPULAT®

Dígale a su médico si usted está tomando, ha tomado recientemente o podría llegar a tomar cualquier otro medicamento, incluyendo medicinas herbales y medicamentos de venta libre.

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para el paciente
	<p>RIPULAT</p> <p>1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos</p>	

En particular, medicamentos para el tratamiento de:

- Presión arterial elevada o enfermedades del corazón (como los nitratos o nitrito de amilo) en cualquier forma, ya que no debe tomar estos medicamentos junto con RIPULAT®.
- Presión arterial elevada o enfermedades del corazón (como los nitratos y nitrito de amilo en cualquier forma u otro estimulador de la guanilato-ciclasa soluble (como vericiguat)). No debe tomar estos medicamentos junto con RIPULAT®.
- Presión arterial elevada en los vasos sanguíneos de los pulmones (las arterias pulmonares) ya que no debe tomar ciertos medicamentos (Sildenafil o Tadalafilo) junto con RIPULAT®. Otros medicamentos para la presión arterial elevada en los vasos sanguíneos pulmonares (HAP) como Bosentán e Iloprost pueden utilizarse con RIPULAT®, pero debe informar de ello a su médico.
- Disfunción eréctil (como Sildenafil, Tadalafilo, Vardenafilo) ya que no debe tomar estos medicamentos junto con RIPULAT®.
- Infecciones por hongos (como Ketoconazol, Posaconazol, Itraconazol)
- Infección por VIH (como Abacavir, Atazanavir, Cobicistat, Darunavir, Dolutegravir, Efavirenz, Elvitegravir, Emtricitabina, Rilpivirina o Ritonavir) porque se pueden considerar opciones de tratamiento alternativas. Si usted ya toma uno de estos medicamentos y comienza el tratamiento con RIPULAT®, su médico controlará su estado de salud y podrá considerar una dosis inicial reducida de RIPULAT®.
- Epilepsia (p. ej., Fenitoína, Carbamazepina, Fenobarbital).
- Depresión (hierba de San Juan).
- Prevención del rechazo de órganos trasplantados (Ciclosporina).
- Dolor muscular o articular (Ácido niplúmico).
- Cáncer (como Erlotinib, Gefitinib).
- Molestias del estómago o acidez (antiácidos, como el hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio). Estos medicamentos antiácidos deben tomarse, al menos, dos horas antes o una hora después de la toma de RIPULAT®.
- Náuseas, vómitos (como Granisetron).

Tabaquismo

Si usted fuma, es recomendable que deje de hacerlo porque el fumar reduce la eficacia de estos comprimidos. Informe a su médico si fuma o si deja de fumar durante el tratamiento.

Embarazo y lactancia

Embarazo

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para el paciente
	RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos	

No tome RIPULAT® durante el embarazo. Si existe la posibilidad de que pueda quedarse embarazada, utilice métodos anticonceptivos efectivos mientras tome estos comprimidos. Es también aconsejable realizar pruebas de embarazo mensuales. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Lactancia

Si está dando el pecho o tiene intención de dar el pecho, consulte a su médico antes de tomar este medicamento, ya que podría perjudicar a su bebé. No debe dar el pecho mientras esté tomando este medicamento. Su médico decidirá si debe interrumpir la lactancia o bien interrumpir el tratamiento con RIPULAT®.

Conducción y manejo de máquinas

RIPULAT® influye de forma moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Puede causar efectos adversos como mareo. Antes de conducir o de usar máquinas debe conocer los efectos adversos de este medicamento (ver sección 4).

RIPULAT® contiene lactosa

Si un médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

RIPULAT® contiene sodio

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

3. COMO TOMAR RIPULAT®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamentos indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

El tratamiento solo debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de la HPTEC o la HAP. Durante las primeras semanas de tratamiento, será necesario que el médico le controle la presión arterial a intervalos regulares. RIPULAT® está disponible en diferentes dosis y, mediante la comprobación de su presión arterial al principio del tratamiento, su médico se asegurará de que está tomando la dosis adecuada.

Comprimidos triturados:

Si tiene dificultad para tragar el comprimido entero, consulte a su médico sobre otras formas de tomar RIPULAT®. El comprimido puede triturarse y mezclarse con agua o con un alimento blando, como por ejemplo, la compota de manzana, inmediatamente antes de tomarlo.

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para el paciente
	RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos	

Dosis

La dosis inicial recomendada es 1 comprimido de 1 mg, tres veces al día durante 2 semanas.

Los comprimidos deben tomarse 3 veces al día, aproximadamente cada 6 u 8 horas. Pueden tomarse generalmente con o sin alimentos.

Sin embargo, si usted es propenso a tener la presión arterial baja (hipotensión) no debe alternar la toma de RIPULAT® con o sin alimentos porque ello puede afectar a la forma en que usted reaccione a este medicamento.

Su médico aumentará la dosis cada 2 semanas hasta un máximo de 2,5 mg tres veces al día (dosis máxima diaria de 7,5 mg), a menos que experimente algún efecto adverso o presión arterial muy baja.

En este caso, su médico le recetará la dosis más elevada de RIPULAT® con la que se encuentre bien.

Para algunos pacientes, dosis inferiores tomadas tres veces al día puede ser suficiente; su médico determinará la dosis óptima.

Consideraciones especiales para los pacientes con problemas renales o hepáticos

Debe informar a su médico si padece problemas renales o hepáticos. Podría necesitar un ajuste de la dosis.

Si tiene problemas graves de hígado (Child Pugh C), no tome RIPULAT®.

Pacientes de 65 años y mayores

Si tiene 65 años o más, su médico ajustará con más precisión la dosis que debe tomar de RIPULAT® ya que tiene un mayor riesgo de presentar presión arterial baja.

Consideraciones especiales para los pacientes que fuman

Debe informar a su médico si empieza a fumar o deja de hacerlo durante el tratamiento con este medicamento, ya que puede necesitar un ajuste de la dosis.

Si usted toma más RIPULAT® del que debe

Si toma más comprimidos de los que debe y experimenta algún efecto adverso (ver sección 4) informe a su médico. Si se produce una caída brusca de la presión arterial (que puede hacer que se sienta mareado), podría necesitar atención médica inmediata.

Si usted se olvida de tomar RIPULAT®

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

Si interrumpe el tratamiento con RIPULAT®

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para el paciente
	RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos	

No deje de tomar este medicamento sin comentarlo antes con su médico, ya que este medicamento previene la progresión de la enfermedad. Si se tiene que interrumpir el tratamiento durante 3 días o más, informe a su médico antes de reanudar el tratamiento.

Si cambia el tratamiento entre Sildenafil o Tadalafilo y RIPULAT®

- Si deja de tomar Sildenafil, debe esperar al menos 24 horas antes de tomar RIPULAT®.
- Si deja de tomar Tadalafilo, debe esperar al menos 48 horas antes de tomar RIPULAT®.
- Si deja de tomar RIPULAT® para cambiar a otro medicamento llamado inhibidor PDE5 (p. ej. Sildenafil o Tadalafilo) debe esperar al menos 24 horas desde su última toma de RIPULAT® antes de tomar el inhibidor PDE5.

Si usted tiene cualquier otra duda sobre el uso del medicamento, consulte con su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos más **graves** son:

- **Tos con sangre** (hemoptisis) (efecto adverso frecuente, puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- **Sangrado pulmonar agudo** (hemorragia pulmonar) que puede provocar una tos con sangre, se han observado casos con desenlace mortal (efecto adverso poco frecuente, puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).

Si esto sucede, **contacte con su médico inmediatamente**, ya que podría necesitar tratamiento médico urgente.

Listado general de posibles efectos adversos:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza
- Mareo
- Indigestión (dispepsia)
- Hinchazón de las extremidades (edema periférico)
- Diarrea
- Sentirse o encontrarse mal (náuseas o vómitos)

Efectos adversos frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Inflamación del estómago (gastritis)
- Inflamación en el sistema digestivo (gastroenteritis)

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para el paciente
	<p>RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos</p>	

- Disminución del número de glóbulos rojos (anemia) que se traduce en palidez cutánea, debilidad o dificultad para respirar
- Sensaciones latido cardiaco irregular, fuerte o acelerado (palpitación)
- Presión arterial baja (hipotensión)
- Hemorragia nasal (epistaxis)
- Dificultad para respirar por la nariz (congestión nasal)
- Dolor en el estómago, el intestino o el abdomen (dolor gastrointestinal y abdominal)
- Ardor de estómago (enfermedad de reflujo gastroesofágico)
- Dificultad para tragar (disfagia)
- Estreñimiento
- Hinchazón abdominal (distensión abdominal)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234”

5. COMO CONSERVAR RIPULAT®

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C, en su envase original.

TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACION ADICIONAL

Presentaciones

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para el paciente
	RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos	

RIPULAT® 1,0 mg: Estuche conteniendo 2 blisters x 21 comprimidos recubiertos de color blanco cada uno.

Estuche conteniendo 4 blisters x 21 comprimidos recubiertos de color blanco cada uno.

RIPULAT® 1,5 mg: Estuche conteniendo 2 blisters x 21 comprimidos recubiertos de color amarillo cada uno.

Estuche conteniendo 4 blisters x 21 comprimidos recubiertos de color amarillo cada uno.

RIPULAT® 2,0 mg: Estuche conteniendo 2 blisters x 21 comprimidos recubiertos de color rosa cada uno.

Estuche conteniendo 4 blisters x 21 comprimidos recubiertos de color rosa cada uno.

RIPULAT® 2,5 mg: Estuche conteniendo 2 blisters x 21 comprimidos recubiertos de color verde cada uno.

Estuche conteniendo 4 blisters x 21 comprimidos recubiertos de color verde cada uno.

Composición

El principio activo es Riociguat.

Cada comprimido recubierto de RIPULAT® 1,0 mg contiene: Riociguat; lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Crospovidona; Hidroxipopil metilcelulosa; Estearato de magnesio; Lauril sulfato de sodio. Cubierta: Alcohol polivinílico; Colorante Dióxido de titanio (CI 77891); Polietilenglicol 4000; Talco.

Cada comprimido recubierto de RIPULAT® 1,5 mg contiene: Riociguat; Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Crospovidona; Hidroxipopil metilcelulosa; Estearato de magnesio; Lauril sulfato de sodio. Cubierta: Alcohol polivinílico; Colorante Dióxido de titanio (CI 77891); Polietilenglicol 4000; Talco; Colorante Amarillo tartrazina laca alumínica (CI 19140:1); Óxido de hierro amarillo (CI 77492).

Cada comprimido recubierto de RIPULAT® 2,0 mg contiene: Riociguat; Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Crospovidona; Hidroxipopil metilcelulosa; Estearato de magnesio; Lauril sulfato de sodio. Cubierta: Alcohol polivinílico; Colorante Dióxido de titanio (CI 77891); Polietilenglicol 4000; Talco; Carmín de cochinilla, laca alumínica (CI 75470).

Cada comprimido recubierto de RIPULAT® 2,5 mg contiene: Riociguat; Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Crospovidona; Hidroxipopil metilcelulosa; Estearato de magnesio; Lauril sulfato de sodio. Cubierta: Alcohol polivinílico; Colorante Dióxido de titanio (CI 77891); Polietilenglicol 4000; Talco; Colorante Amarillo quinolina (D&C N°10) laca alumínica (CI 47005); Colorante Azul brillante laca alumínica (CI 42090:2).

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para el paciente
	<p>RIPULAT</p> <p>1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos</p>	

Elaborado en: Virgilio 844/56 (Planta A) Ciudad Autónoma de Bs.As., Argentina.

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina Gosis, Farmacéutica.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234”

Última Actualización: Abril 2024



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por: GOSIS
Silvina Ana
Fecha y hora: 23.04.2024 15:13:43

Firmado digitalmente por: CASAIS
Fernando Ariel
Fecha y hora: 23.04.2024 15:15:16

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos	

PROYECTO DE PROSPECTO

RIPULAT® RIOCIGUAT 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg y 2,5 mg Comprimidos recubiertos Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA 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
Hidroxipropil 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
Hidroxipropil 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)	0,63 mg
Polietilenglicol 4000	0,61 mg
Talco	0,44 mg
Colorante Amarillo tartrazina laca alumínica (CI19140:1)	0,06 mg
Óxido 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

 <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos	

Hidroxipropil 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
Carmín de cochinilla, laca aluminica (CI 75470)	0,02 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
Hidroxipropil 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 42090:2)	0,01 mg

ACCION TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antihipertensivos para la hipertensión pulmonar arterial.
Código ATC: C02KX05.

INDICACIONES

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)

RIPULAT® 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

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.

 <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos	

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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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, 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_{máx}) 1 - 1,5 horas después de la toma del comprimido. La toma con alimentos reduce ligeramente el AUC de Riociguat, y la C_{máx} se redujo en un 35 %.

La biodisponibilidad (AUC y C_{máx}) de los comprimidos 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.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas en humanos 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.

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-glucurónido inactivo farmacológicamente.

 <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos	

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 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.

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 intraindividual normal. En pacientes cirróticos (no fumadores) con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el AUC media de Riociguat se

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	<p>RIPULAT</p> <p>1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos</p>	

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.

DATOS PRECLINICOS 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 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.

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	<p>RIPULAT</p> <p>1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos</p>	

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento sólo debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la HPTEC 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 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 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 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 tres veces al día.

Dosis de mantenimiento

Se debe mantener la dosis individual establecida, a menos que se produzcan signos y síntomas de hipotensión. La dosis diaria máxima total es 7,5 mg, es decir 2,5 mg tres veces al día. 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.

Toma con o sin 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 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 hipotensión después de cualquier transición.

Poblaciones especiales

 <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos	

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.

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 hipotensión 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)

Cuando se inicie el tratamiento con RIPULAT® en pacientes con dosis estable de inhibidores potentes de múltiples vías CYP y P-gp/ BCRP tales como antimicóticos 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 hipotensión. Vigilar los signos y síntomas de hipotensión al inicio y durante el tratamiento. Considerar una disminución de la dosis en pacientes tratados con RIPULAT® con dosis iguales o superiores a 1 mg si el paciente desarrolla signos o síntomas de hipotensión.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Riociguat en niños y adolescentes menores de 18 años.

No se dispone de datos clínicos. Los datos no clínicos muestran reacciones adversas en el hueso en crecimiento. Hasta que no se conozca más sobre las implicaciones de estos datos se debe evitar el uso de Riociguat en niños y en adolescentes en crecimiento.

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

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos	

hasta que se alcance la dosis máxima diaria de 2,5 mg tres veces al día en pacientes fumadores o que empiecen a fumar durante el tratamiento.

Puede ser necesaria una reducción de la dosis en los pacientes que dejen de fumar.

Forma de administración

Vía oral.

Comprimidos triturados

Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de RIPULAT® 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.

Contraindicaciones

- Administración concomitante con inhibidores de la PED5 (tales como Sildenafil, Tadalafilo, Vardenafilo)
- Insuficiencia hepática grave (Child Pugh C)
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la FORMULA CUALI-CUANTITATIVA
- Embarazo
- 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”
- Uso concomitante con otros estimuladores de la guanilato-ciclasa soluble
- Pacientes con presión arterial sistólica < 95 mm Hg al inicio del tratamiento
- Pacientes con hipertensión pulmonar asociada a neumonía intersticial idiopática (HP-NII)

Advertencias y precauciones especiales de uso

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.

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.

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	<p>RIPULAT</p> <p>1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos</p>	

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. 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 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. Existe un mayor riesgo de hipotensión en estos pacientes, por lo que se debe tener cuidado durante la titulación individual de la dosis.

Insuficiencia hepática

No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C), por lo que Riociguat está contraindicado en estos pacientes. Los datos farmacocinéticos muestran que hay una mayor exposición a Riociguat en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B). Se debe tener especial cuidado durante la titulación individual de la dosis.

No existe experiencia clínica con Riociguat en pacientes con niveles elevados de aminotransferasas hepáticas (> 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN)) o con la bilirrubina directa elevada (> 2 x LSN) antes de iniciar el tratamiento; por todo ello, no se recomienda el uso de Riociguat en estos pacientes.

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos	

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 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.
- 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 hipotensión, considerar la disminución de la dosis y vigilar los signos y síntomas de hipotensión.
- 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-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. 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

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos	

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 dadores de óxido nítrico (tales como el nitrito de amilo) en cualquier forma, incluidas las drogas recreativas conocidas como “poppers”.

Inhibidores de la PED5

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 publicado de interacción exploratorio en 7 pacientes con HAP en tratamiento estable con Sildenafil (20 mg tres veces al día) la administración de dosis únicas de Riociguat (0,5 mg y 1,0 mg secuencialmente) 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. 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, Tadalafilo, Vardenafilo) 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 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 Tadalafilo 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.

Warfarina/fenprocumon

 <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos	

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 antiretroviral 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 publicado 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 20 % en la media de Cmáx. 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 comprimidos de 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.

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. 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 Cmáx 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.

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos	

Para mitigar el riesgo de hipotensión cuando se inicia el tratamiento con RIPULAT® 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.

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.

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.

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. Los inhibidores potentes de CYP1A1 se deben utilizar con precaución.

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 Cmax media en un 56 %. 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 indicador moderado de CYP3A4, dio lugar a una reducción del 27 % de las concentraciones plasmáticas de Riociguat en estado estacionario en pacientes con HAP. Para la administración junto con Bosentán seguir la recomendación sobre titulación de la dosis.

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.

Tabaquismo

En fumadores de cigarrillos, la exposición a Riociguat se reduce en un 50 % - 60 %, por lo que se aconseja a los pacientes que dejen de fumar.

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos	

Efecto 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 CYP3A4) ni transportadores (p. ej., P-gp/BCRP) *in vitro* a concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Las pacientes no se deben quedar embarazadas durante el tratamiento con RIPULAT®. Riociguat (2,5 mg tres 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.

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 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. Se desconoce la relevancia de estos resultados en humanos.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS

La influencia 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.

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos	

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de comprimidos de Riociguat se ha evaluado en estudios de fase III, publicados que incluyeron 681 pacientes con HPTEC y HAP que han recibido al menos una dosis de Riociguat.

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 comprimidos de Riociguat (hasta 2,5 mg tres 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 comprimidos de Riociguat.

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con comprimidos de Riociguat 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 ($> 1/10.000$ 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 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 cardiacos		Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipotensión	

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos	

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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde
0800-333-1234”

SOBREDOSIS

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.

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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los centros de Toxicología:

Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160

Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”. Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	<p>RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos</p>	

Hospital de Agudos “J. A. Fernández”. División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767

Hospital de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”. Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217

PRESENTACIONES

RIPULAT® 1,0 mg: Estuche conteniendo 2 blisters x 21 comprimidos recubiertos de color blanco cada uno.

Estuche conteniendo 4 blisters x 21 comprimidos recubiertos de color blanco cada uno.

RIPULAT® 1,5 mg: Estuche conteniendo 2 blisters x 21 comprimidos recubiertos de color amarillo cada uno.

Estuche conteniendo 4 blisters x 21 comprimidos recubiertos de color amarillo cada uno.

RIPULAT® 2,0 mg: Estuche conteniendo 2 blisters x 21 comprimidos recubiertos de color rosa cada uno.

Estuche conteniendo 4 blisters x 21 comprimidos recubiertos de color rosa cada uno.

RIPULAT® 2,5 mg: Estuche conteniendo 2 blisters x 21 comprimidos recubiertos de color verde cada uno.

Estuche conteniendo 4 blisters x 21 comprimidos recubiertos de color verde cada uno.

Conservación

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C, en su envase original.

TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

Elaborado en: Virgilio 844/56 (Planta A) Ciudad Autónoma de Bs.As., Argentina.

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina Gosis, Farmacéutica.


Última revisión: Abril 2024



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por: GOSIS
Silvina Ana
Fecha y hora: 23.04.2024 15:13:45

Firmado digitalmente por: CASAIS
Fernando Ariel
Fecha y hora: 23.04.2024 15:15:18

 <p>VARIFARMA <i>Compromiso con la calidad</i></p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de rotulo envase primario
	RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos	

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

RIPULAT
RIOCIGUAT 1,0 mg
Laboratorio Varifarma S.A.

Lote:

Vencimiento:

Rev. Diciembre 2022



BISIO Nelida
 Agustina
 CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por: CASAIS
 Fernando Ariel
 Fecha y hora: 17.07.2023 10:50:12

Firmado digitalmente por: GOSIS
 Silvina Ana
 Fecha y hora: 17.07.2023 10:54:36

 VARIFARMA <i>Compromiso con la calidad</i> ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de rotulo envase primario
	RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos	

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

RIPULAT
RIOCIGUAT 1,5 mg
Laboratorio Varifarma S.A.

Lote:

Vencimiento:


Rev. Diciembre 2022



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por: CASAIS
Fernando Ariel
Fecha y hora: 17.07.2023 10:50:14

Firmado digitalmente por: GOSIS
Silvina Ana
Fecha y hora: 17.07.2023 10:54:39

 ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de rotulo envase primario
	RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos	

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

RIPULAT
RIOCIGUAT 2,0 mg
Laboratorio Varifarma S.A.

Lote:

Vencimiento:


Rev. Diciembre 2022



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por: CASAIS
Fernando Ariel
Fecha y hora: 17.07.2023 10:50:16

Firmado digitalmente por: GOSIS
Silvina Ana
Fecha y hora: 17.07.2023 10:54:41

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de rotulo envase primario
	RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos	

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

RIPULAT
RIOCIGUAT 2,5 mg
Laboratorio Varifarma S.A.

Lote:

Vencimiento:

Rev. Diciembre 2022



BISIO Nelida
 Agustina
 CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por: CASAIS
 Fernando Ariel
 Fecha y hora: 17.07.2023 10:50:18

Firmado digitalmente por: GOSIS
 Silvina Ana
 Fecha y hora: 17.07.2023 10:54:43

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de rotulo envase secundario
	<p>RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos</p>	

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

RIPULAT
RIOCIGUAT 1,0 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

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

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones: Ver prospecto adjunto.

Vía administración: Oral.

Contenido: Estuche conteniendo 2 blisters x 21 comprimidos recubiertos de color blanco cada uno.

Estuche conteniendo 4 blisters x 21 comprimidos recubiertos de color blanco cada uno.

Lote:

Vencimiento:

Conservar a temperatura ambiente hasta a 30°C, en su envase original.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Elaborado en: Virgilio 844/56 (Planta A) Ciudad Autónoma de Bs.As., Argentina.

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina Gosis, Farmacéutica.

Rev. Abril 2024



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por: GOSIS
Silvina Ana
Fecha y hora: 23.04.2024 15:13:35

Firmado digitalmente por: CASAIS
Fernando Ariel
Fecha y hora: 23.04.2024 15:15:20

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de rotulo envase secundario
	<p>RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos</p>	

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

RIPULAT
RIOCIGUAT 1,5 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene: Riociguat 1,5 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 45,79 mg; Celulosa microcristalina 41,17 mg; Crospovidona 7,06 mg; Hidroxipropil metilcelulosa 3,53 mg; Estearato de magnesio 0,71 mg; Lauril sulfato de sodio 0,24 mg. Cubierta: Alcohol polivinílico 1,20 mg; Colorante Dióxido de titanio (CI 77891) 0,63 mg; Polietilenglicol 4000 0,61 mg; Talco 0,44 mg; Colorante Amarillo tartrazina laca alumínica (CI 19140:1) 0,06 mg; Óxido de hierro amarillo (CI 77492) 0,06 mg.

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones: Ver prospecto adjunto.

Vía administración: Oral.

Contenido:

Estuche conteniendo 2 blisters x 21 comprimidos recubiertos de color amarillo cada uno.
Estuche conteniendo 4 blisters x 21 comprimidos recubiertos de color amarillo cada uno.

Lote:

Vencimiento:

Conservar a temperatura ambiente hasta a 30°C, en su envase original.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Elaborado en: Virgilio 844/56 (Planta A) Ciudad Autónoma de Bs.As., Argentina.

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina Gosis, Farmacéutica.

Rev. Abril 2024



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por: GOSIS
Silvina Ana
Fecha y hora: 23.04.2024 15:13:37

Firmado digitalmente por: CASAIS
Fernando Ariel
Fecha y hora: 23.04.2024 15:15:22

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de rotulo envase secundario
	<p>RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos</p>	

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

RIPULAT
RIOCIQUAT 2,0 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene: Riociguat 2,0 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 45,29 mg; Celulosa microcristalina 41,17 mg; Crospovidona 7,06 mg; Hidroxipropil metilcelulosa 3,53 mg; Estearato de magnesio 0,71 mg; Lauril sulfato de sodio 0,24 mg. Cubierta: Alcohol polivinílico 1,20 mg; Colorante Dióxido de titanio (CI 77891) 0,73 mg; Polietilenglicol 4000 0,61 mg; Talco 0,44 mg; Carmín de cochinilla, laca aluminica (CI 75470) 0,02 mg.

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones: Ver prospecto adjunto.

Vía administración: Oral.

Contenido:

Estuche conteniendo 2 blisters x 21 comprimidos recubiertos de color rosa cada uno.
Estuche conteniendo 4 blisters x 21 comprimidos recubiertos de color rosa cada uno

Lote:

Vencimiento:

Conservar a temperatura ambiente hasta a 30°C, en su envase original.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Elaborado en: Virgilio 844/56 (Planta A) Ciudad Autónoma de Bs.As., Argentina.

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina Gosis, Farmacéutica.

Rev. Abril 2024



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por: GOSIS
Silvina Ana
Fecha y hora: 23.04.2024 15:13:39

Firmado digitalmente por: CASAIS
Fernando Ariel
Fecha y hora: 23.04.2024 15:15:24

 <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de rotulo envase secundario
	RIPULAT 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg, comprimidos recubiertos	

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

RIPULAT RIOCIQUAT 2,5 mg Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene: Riociguat 2,5 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 44,79 mg; Celulosa microcristalina 41,17 mg; Crospovidona 7,06 mg; Hidroxipropil metilcelulosa 3,53 mg; Estearato de magnesio 0,71 mg; Lauril sulfato de sodio 0,24 mg. Cubierta: 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 alumínica (CI 47005) 0,06 mg; Colorante Azul brillante laca alumínica (CI 42090:2) 0,01 mg.

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones: Ver prospecto adjunto.

Vía administración: Oral.

Contenido:

Estuche conteniendo 2 blisters x 21 comprimidos recubiertos de color verde cada uno.
Estuche conteniendo 4 blisters x 21 comprimidos recubiertos de color verde cada uno

Lote:

Vencimiento:

Conservar a temperatura ambiente hasta a 30°C, en su envase original.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Elaborado en: Virgilio 844/56 (Planta A) Ciudad Autónoma de Bs.As., Argentina.

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina Gosis, Farmacéutica.

Rev. Abril 2024



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por: GOSIS
Silvina Ana
Fecha y hora: 23.04.2024 15:13:33

Firmado digitalmente por: CASAIS
Fernando Ariel
Fecha y hora: 23.04.2024 15:15:26

10 de junio de 2024

DISPOSICIÓN N° 4549

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 60152

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000468-23-8

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
RIOCIGUAT 1 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	678271
RIOCIGUAT 1,5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	678284
RIOCIGUAT 2 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	678297
RIOCIGUAT 2,5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	678300



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1077AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

Buenos Aires, 7 DE JUNIO DE 2024.-

DISPOSICIÓN N° 4549

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 60152

La Administradora Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO VARIFARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7216

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: RIPULAT

Nombre Genérico (IFA/s): RIOCIGUAT

Concentración: 1 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
RIOCIGUAT 1 mg

Excipiente (s)
LACTOSA MONOHIDRATO 46,29 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3,53 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,71 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 0,24 mg NÚCLEO 1
CROSPROVIDONA 7,06 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 41,17 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 1,2 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,44 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 4000 0,61 mg CUBIERTA 1
COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 0,75 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC - NO CORRESPONDE

Contenido por envase primario: 1 BLISTER X 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 2 BLISTERS X 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE COLOR BLANCO CADA UNO.

ESTUCHE CONTENIENDO 4 BLISTERS X 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE COLOR BLANCO CADA UNO.

Presentaciones: 84, 42

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: NO CORRESPONDE

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: C02KX05

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: Antihipertensivos para la hipertensión pulmonar arterial.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) RIPULAT® 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 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 heredable, o bien HAP asociada a trastornos del tejido conjuntivo.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CIA. S.R.L.	174/22	VIRGILIO 844/56 PLANTA A	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

DONATO, ZURLO Y CIA. S.R.L.	174/22	VIRGILIO 844/56 PLANTA A	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
--------------------------------	--------	-----------------------------	----------------------------------	------------------------

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469, ESQUINA URUGUAY 3698	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: RIPULAT

Nombre Genérico (IFA/s): RIOCIQUAT

Concentración: 2 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
RIOCIQUAT 2 mg

Excipiente (s)
CELULOSA MICROCRISTALINA 41,17 mg NÚCLEO 1 CROSPROVIDONA 7,06 mg NÚCLEO 1 LAURIL SULFATO DE SODIO 0,24 mg NÚCLEO 1 LACTOSA MONOHIDRATO 45,29 mg NÚCLEO 1 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3,53 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 0,71 mg NÚCLEO 1 POLIETILENGLICOL 4000 0,61 mg CUBIERTA 1 COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 0,73 mg CUBIERTA 1 ALCOHOL POLIVINILICO 1,2 mg CUBIERTA 1 TALCO 0,44 mg CUBIERTA 1 CARMIN DE COCHINILLA, LACA ALUMINICA (CI 75470) 0,02 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC - NO CORRESPONDE

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Contenido por envase primario: 1 BLISTER X 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 2 BLISTERS X 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE COLOR ROSA CADA UNO.

ESTUCHE CONTENIENDO 4 BLISTERS X 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE COLOR ROSA CADA UNO.

Presentaciones: 42, 84

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: C02KX05

Acción terapéutica: Antihipertensivos para la hipertensión pulmonar arterial.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) RIPULAT® 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 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 heredable, o bien HAP asociada a trastornos del

tejido conjuntivo.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CIA S.R.L.	174/22	VIRGILIO 844/56 PLANTA A	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CIA S.R.L.	174/22	VIRGILIO 844/56 PLANTA A	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469, ESQUINA URUGUAY 3698	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: RIPULAT

Nombre Genérico (IFA/s): RIOCIQUAT

Concentración: 2,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
RIOCIGUAT 2,5 mg

Excipiente (s)
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3,53 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 0,24 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,71 mg NÚCLEO 1
CROSPROVIDONA 7,06 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 41,17 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 44,79 mg NÚCLEO 1
COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 0,68 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 1,2 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 4000 0,61 mg CUBIERTA 1
COLORANTE AZUL BRILLANTE, LACA ALUMINICA (CI 42090) 0,01 mg CUBIERTA 1
COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (D Y C N~10 LACA LUMINICA)(CI 47005) 0,06 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,44 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC - NO CORRESPONDE

Contenido por envase primario: 1 BLISTER X 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 2 BLISTERS X 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE COLOR VERDE CADA UNO.

ESTUCHE CONTENIENDO 4 BLISTERS X 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE COLOR VERDE CADA UNO.

Presentaciones: 42, 84

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: C02KX05

Acción terapéutica: Antihipertensivos para la hipertensión pulmonar arterial.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) RIPULAT® 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 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 heredable, o bien HAP asociada a trastornos del tejido conjuntivo.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CIA. S.R.L.	174/22	VIRGILIO 844/56 PLANTA A	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

DONATO, ZURLO Y CIA. S.R.L.	174/22	VIRGILIO 844/56 PLANTA A	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
--------------------------------	--------	-----------------------------	----------------------------------	------------------------

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: RIPULAT

Nombre Genérico (IFA/s): RIOCIGUAT

Concentración: 1,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

RIOCIGUAT 1,5 mg

Excipiente (s)

CROSPROVIDONA 7,06 mg NÚCLEO 1
 CELULOSA MICROCRISTALINA 41,17 mg NÚCLEO 1
 LACTOSA MONOHIDRATO 45,79 mg NÚCLEO 1
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3,53 mg NÚCLEO 1
 LAURIL SULFATO DE SODIO 0,24 mg NÚCLEO 1
 ESTEARATO DE MAGNESIO 0,71 mg NÚCLEO 1
 COLORANTE AMARILLO TARTRAZINA, LACA ALUMINICA (CI 19140:1) 0,06 mg CUBIERTA 1
 OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI Nº77492) 0,06 mg CUBIERTA 1
 POLIETILENGLICOL 4000 0,61 mg CUBIERTA 1
 COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 0,63 mg CUBIERTA 1
 TALCO 0,44 mg CUBIERTA 1
 ALCOHOL POLIVINILICO 1,2 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC - NO CORRESPONDE

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Contenido por envase primario: 1 BLISTER X 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 2 BLISTERS X 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE COLOR AMARILLO CADA UNO.

ESTUCHE CONTENIENDO 4 BLISTERS X 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE COLOR AMARILLO CADA UNO.

Presentaciones: 82, 42

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: C02KX05

Acción terapéutica: Antihipertensivos para la hipertensión pulmonar arterial

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) RIPULAT® 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 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 heredable, o bien HAP asociada a trastornos del

tejido conjuntivo.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CIA. S.R.L.	174/22	VIRGILIO 844/56 PLANTA A	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CIA. S.R.L.	174/22	VIRGILIO 844/56 PLANTA A	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469, ESQUINA URUGUAY 3698	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000468-23-8

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Ministerio de Salud
Argentina



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA