MESDAM®

MACITENTAN 10 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta - Industria Argentina

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene: Macitentan 10,000 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 38,660 mg; Celulosa microcristalina 15,760 mg; Povidona K30 2,100 mg; Almidón glicolato de sodio 2,800 mg; Polisorbato 80 0,340 mg; Estearato de magnesio 0,350 mg; Opadry II Blanco 3,000 mg (Alcohol Polivinílico parcialmente hidrolizado 1,200 mg; Dióxido de titanio 0,750 mg; Polietilenglicol 3000 0,600 mg; Talco 0,444 mg).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo, antagonistas/ejecutores para la Hipertensión Arterial Pulmonar.
Código ATC: C02KX04

INDICACIONES

En monoterapia o en combinación, está indicado para el tratamiento a largo plazo de la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) en pacientes adultos clasificados como clase funcional (CF) II a III de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Se ha demostrado su eficacia en una población con HAP incluidos HAP idiopática o hereditaria, HAP asociada a tratamiento del tejido conjuntivo e HAP asociada a cardiopatía congénita corregida simple.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

La endotelina (ET) y sus receptores (ET_A y ET_B) median efectos como vasoconstricción, fibrosis, proliferación, hipertrofia e inflamación. En condiciones de enfermedad como la HAP, el sistema local de la ET está activado e interviene en la hipertensión vascular y el daño orgánico.
Macitentan es un antagonista potente de los receptores de la endotelina ET_A y ET_B, activo por vía oral y aproximadamente 100 veces más selectivo para ET_A respecto a ET_B in vitro. Macitentan presenta gran afinidad y ocupación prolongada de los receptores de ET en células del músculo liso de la arteria pulmonar humana. Esto prevalece la activación mediada por la endotelina de otros sistemas de segundos mensajeros que dan lugar a vasoconstricción y proliferación de células del músculo liso.

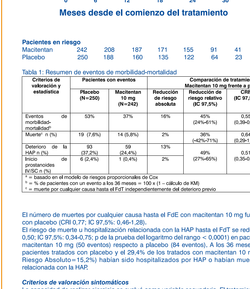
Eficacia clínica y seguridad

Eficacia en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)
Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado con placebo, de grupos paralelos, basado en eventos y Fase III en 742 pacientes con HAP sintomática, aleatorizados a tres grupos de tratamiento (placebo [N=250], 3 mg [N=250] o 10 mg [N=242] de macitentan una vez al día), para evaluar el efecto a largo plazo sobre la morbilidad o la mortalidad.
El período basal de todos los pacientes incluidos (64%) estaban recibiendo tratamiento con una dosis estable de terapia específica para la HAP, como inhibidores de la fosfodiesterasa (61%) y/o prostanoides inhalados/orales (8%).
El criterio principal de valoración fue el tiempo hasta la primera incidencia de un acontecimiento de morbilidad o mortalidad, hasta el final del tratamiento doble ciego, definido como la muerte, o septostomía auricular, o trasplante de pulmón o inicio de prostanoides intravenosos (IV) o subcutáneos (SC), o otro empeoramiento de la HAP. Otro empeoramiento de la HAP se definió como la presencia de los tres componentes siguientes: una reducción de la distancia recorrida en 6 minutos (TM6M) de al menos el 15% respecto a basal, un deterioro de los síntomas de HAP (deterioro de la CF de la OMS) o insuficiencia cardiaca derecha y la necesidad de un aumento del tratamiento para la HAP. Todos los eventos fueron adjudicados y confirmados por un comité ciego de eventos clínicos independiente.
Se realizó un seguimiento de todos los pacientes hasta el final del estudio (FeE) para determinar el estado vital. El FeE se basó cuando se alcanzó el número capital de acontecimientos de interés de valoración principal. En el período entre el final del tratamiento (FdT) y el FeE, los pacientes pudieron recibir macitentan 10 mg en régimen abierto o un tratamiento alternativo para la HAP. La mayoría global de la duración del tratamiento doble ciego fue de 115 semanas (hasta un máximo de 188 semanas con macitentan).
La edad promedio de los pacientes fue 46 años (rango de 12 a 85 años, incluidos 20 pacientes menores de 18 años. 706 pacientes de entre 18 y 74 años y 16 pacientes de 75 años o más) siendo la mayoría de los pacientes de raza blanca (55%) y mujeres (77%). Aproximadamente, el 52%, 46% y 2% de los pacientes presentaban CF II, III y IV de la OMS, respectivamente.
La HAP idiopática o hereditaria fue la etiología más frecuente de la población del estudio (57%), seguida de HAP debida a trastornos del tejido conjuntivo (31%). HAP asociada a cardiopatía congénita corregida simple (8%) y HAP asociada a otras etiologías (fármacos y toxinas [3%] y VIH [1%]).

Criterios de valoración

El tratamiento con macitentan 10 mg dio lugar a una reducción del riesgo del 45% (Hazard ratio [HR] 0,55; IC 97,5%: 0,34-0,76) p de la prueba del logaritmo del rango < 0,0001) del criterio de valoración compuesto de morbilidad y mortalidad hasta el FdT frente a placebo (Figura 1 y Tabla 1). El efecto terapéutico se estableció de forma precoz y se mantuvo.
La eficacia de macitentan 10 mg en el criterio de valoración principal fue consistente en todos los subgrupos de edad, sexo, origen étnico, región geográfica, CF basal, uso en monoterapia o en combinación con otro tratamiento para la HAP y CF de la OMS (I/II y II/IV).

Figura 1: Resultado de Kaplan-Meier del primer evento de morbilidad-mortalidad en el estudio



Pacientes en riesgo

Macitentan	242	208	187	171	155	91 41
Placebo	250	188	160	135	122	64 23

Tabla 1: Resumen de eventos de morbilidad-mortalidad

Criterio de valoración y estadística	Pacientes con eventos			Comparación de tratamientos: Macitentan 10 mg frente a placebo		
	Placebo (N=250)	Macitentan 10 mg (N=242)	Reducción de riesgo absoluta	CRF (IC 97,5%)	p de la prueba del logaritmo del rango	
Eventos de morbilidad-mortalidad[a]	53%	37%	16%	45% (0,34-0,76)	0,55 (0,30-0,76)	< 0,0001
Muerte[a] n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%-71%)	0,64 (0,29-1,42)	0,20
Deterioro de la HAP n (%)	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%-65%)	0,51 (0,35-0,73)	< 0,0001
Inicio de prostanoides n (%)	8 (3,2%)	1 (0,4%)	2%			

[a] = Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox
[1] = % de pacientes con un evento a los 36 meses = 100 – (1 – cálculo de KM)
[2] = muerte por cualquier causa hasta el FdT independientemente del deterioro previo

El número de muertes por cualquier causa hasta el FdE con macitentan 10 mg fue de 35 frente a 44 con placebo (CRF0,77; IC 97,5%: 0,46-1,28).
El riesgo de sufrir un acontecimiento adjudicado con la HAP hasta el FdT se redujo en un 50% (HR 0,50; IC 97,5%: 0,34-0,75; p de la prueba del logaritmo del rango < 0,0001) en pacientes tratados con macitentan 10 mg (50 eventos) respecto a placebo (84 eventos). A los 36 meses, el 44,6% de los pacientes tratados con placebo y el 29,4% de los tratados con macitentan 10 mg (Reducción del Riesgo Absoluto del 15%) habían sido hospitalizados por HAP o habían muerto por una causa relacionada con la HAP.

Criterios de valoración sintomáticos

La capacidad de realizar ejercicio se evaluó como variable secundaria. El tratamiento con macitentan 10 mg a los 6 meses dio lugar a un aumento medio corregido para placebo en el TM6M de 22 metros (IC 97,5%: 3-41; p=0,0078). La evaluación del TM6M en función de la CF dio lugar a un aumento medio corregido para placebo entre basal y el mes 6 en los pacientes con CF III/IV de 37 metros (IC 97,5%: 5-69) y de 12 metros en la CF III (IC 97,5%: -8-33). El aumento en el TM6M alcanzado con macitentan se mantuvo en un 79%, pero no afectó a la exposición al metabolito activo.
El tratamiento con macitentan 10 mg a los 6 meses dio lugar a una probabilidad un 74% mayor de mejora de la CF de la OMS respecto a placebo (cociente de riesgo de 1,74; IC 97,5%: 1,10-2,74; p=0,0063). Macitentan 10 mg mejoró la calidad de vida según la evaluación del cuestionario SF-36.

Criterios de valoración hemodinámicos

Se evaluaron los parámetros hemodinámicos en un subconjunto de pacientes (placebo [N=67], macitentan 10 mg [N=57]) después de 6 meses de tratamiento. Los pacientes tratados con macitentan 10 mg alcanzaron una reducción media del 36,5% (IC 97,5%: 21,4-49,2%) en la resistencia vascular pulmonar y un aumento de 0,58 l/min/m2 (IC 97,5%: 0,28-0,93 l/min/m2) en el índice cardíaco en comparación con placebo.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de macitentan y su metabolito activo se han documentado principalmente en pacientes sanos. La exposición a macitentan en pacientes con HAP fue aproximadamente 1,2 veces superior que en pacientes sanos. La exposición al metabolito activo en pacientes con HAP fue aproximadamente 2 veces menos potente que macitentan, fue aproximadamente 1,3 veces superior respecto a los pacientes sanos. La farmacocinética de macitentan en pacientes con HAP no se vio influenciada por la gravedad de la enfermedad. Después de la administración repetida, la farmacocinética del macitentan es dosis-proporcional hasta los 30 mg, inclusive.

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas de macitentan se alcanzan aproximadamente 8 horas después de la administración. A partir de entonces, las concentraciones plasmáticas de macitentan y su 12 metabolito activo se reducen lentamente, con una semivida de eliminación aparente de aproximadamente 16 horas y 48 horas, respectivamente. En pacientes sanos, la exposición a macitentan y su metabolito activo permanece inalterada en presencia de alimentos y, por lo tanto, macitentan se puede tomar con o sin alimentos.

Distribución

Macitentan y su metabolito activo se unen de forma importante a las proteínas plasmáticas (> 99%), principalmente a la albúmina y, en menor medida, a la alfa-1-glicoproteína ácida. Macitentan y su metabolito activo ACT-132577 se distribuyen bien en los tejidos tal como indica un volumen de distribución (Vss/F) aparente de aproximadamente 50 L y 40 L para macitentan y ACT-132577, respectivamente.

Metabolismo

Macitentan tiene cuatro vías metabólicas principales. La despropilación oxidativa de la sulfamida proporciona un metabolito farmacológicamente activo. Esta reacción depende del sistema del citocromo P450, principalmente CYP3A4 (aproximadamente el 99%) con contribuciones mínimas de CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19. El metabolito activo circula en el plasma humano y puede contribuir al efecto farmacológico. Otras vías metabólicas son hidroxilación y dealquilación oxidativa. Varios miembros de la familia CYP2C, como CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19, así como CYP3A4, intervienen en la formación de estos metabolitos.

Eliminación

Macitentan solo se excreta después de un amplio metabolismo. La principal vía de excreción es a través de la orina, que representa aproximadamente la eliminación del 50% de la dosis.

Poblaciones especiales

No hay un efecto diferencial relevante de la edad, el sexo o el origen étnico en la farmacocinética de macitentan y su metabolito activo.

Insuficiencia renal

La exposición a macitentan y su metabolito activo se incrementó en 1,3 y 1,6 veces, respectivamente, en pacientes con insuficiencia renal severa. Este aumento no se considera clínicamente relevante.

Insuficiencia hepática

La exposición a macitentan se redujo en un 21%, 34% y 6% y, la del metabolito activo en un 20%, 25% y 25% en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa, respectivamente. Esta reducción no se considera clínicamente relevante.

TOXICOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado únicamente por un médico con experiencia en el tratamiento de la HAP. Posología MESDAM se debe tomar por vía oral en una dosis de 10 mg una vez al día, con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos no deben partir y se deben tragar enteros, con agua. MESDAM se debe tomar cada día a la misma hora. Si el paciente olvida una dosis de MESDAM, debe tomarla lo antes posible y tomar la siguiente dosis a la hora habitual. El paciente debe ser advertido de que no deberá tomar una dosis doble si se olvida de tomar una. Edad avanzada No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años. Existe una experiencia clínica limitada en pacientes mayores de 75 años. Por tanto, MESDAM se debe utilizar con precaución en esta población. Insuficiencia hepática Existe una experiencia clínica limitada en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa. Sin embargo, no existe experiencia clínica con el uso de MESDAM en pacientes con HAP e insuficiencia hepática moderada o severa. MESDAM no se debe iniciar en pacientes con insuficiencia hepática severa, o con elevación clínicamente significativa de las aminotransferasas hepáticas (3 veces por encima del Límite Superior de la Normalidad (> 3 × LSN). Insuficiencia renal Según los datos farmacocinéticos, no se precisa ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No existe experiencia clínica con el uso de MESDAM en pacientes con HAP e insuficiencia renal grave. No se recomienda el uso de MESDAM en pacientes sometidos a diálisis. Población pediátrica No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de MESDAM en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo. Mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos fiables. Lactancia. Pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa (con o sin cirrosis). Valores de aminotransferasas hepáticas (aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) > 3 x LSN).

ADVERTENCIAS

No se ha establecido el balance beneficio/riesgo de macitentan en pacientes con HPA en clase funcional I de la OMS. Función hepática Las elevaciones en las aminotransferasas hepáticas (AST, ALT) se han asociado a HAP y a los antagonistas de los receptores de la endotelina (AREs). No se debe iniciar tratamiento con macitentan en pacientes con insuficiencia hepática severa o niveles elevados de aminotransferasas (> 3 x LSN), y no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Se debe realizar una determinación de los niveles de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con macitentan. Se debe monitorizar los signos de deterioro hepático en pacientes y se recomienda controlar mensualmente ALT y AST. En caso de que se produzcan elevaciones clínicamente relevantes e inexplicadas de aminotransferasas, o si dichas elevaciones acompañan por un aumento en la bilirrubina > 2 x LSN, o de sintomas clínicos de daño hepático (por ejemplo, ictericia), se debe suspender el tratamiento con macitentan.
Podrá considerarse la reanudación del tratamiento con macitentan una vez que los niveles de enzimas hepáticas hayan retornado al intervalo normal en pacientes que no han experimentado síntomas clínicos de daño hepático. Se recomienda el assesoramiento de un hepatólogo. Concentración de hemoglobina Como sucede con otros AREs, el tratamiento con macitentan se ha asociado a una reducción en la concentración de hemoglobina. En pacientes con HAP tratados con placebo, las disminuciones relacionadas con macitentan en la concentración de hemoglobina no fueron progresivas, se estabilizaron después de las primeras 4-12 semanas de tratamiento y permanecieron estables durante el tratamiento crónico. Se han notificado casos de anemia que precisaron transfusiones de sangre con macitentan y otros AREs. No se recomienda el inicio de macitentan en pacientes con anemia severa. Se recomienda medir las concentraciones de hemoglobina antes del inicio del tratamiento y repetir las determinaciones durante el tratamiento según sea clínicamente apropiado. Enfermedad venoclusiva pulmonar Se han notificado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostaciclinas) cuando se han utilizado en pacientes con HAP e insuficiencia cardíaca izquierda. En consecuencia, si se produjeran signos de edema pulmonar con la administración de macitentan en pacientes con HAP, se debe considerar la posibilidad de que exista una enfermedad venoclusiva pulmonar. Uso en mujeres en edad fértil El tratamiento con macitentan sólo se debe iniciar en mujeres en edad fértil cuando se haya descartado embarazo, se les haya asesorado adecuadamente sobre métodos anticonceptivos y estén utilizando un método anticonceptivo fiable. Las mujeres no deben quedar embarazadas hasta después de un mes de suspender el tratamiento con macitentan. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con macitentan para facilitar la detección precoz del embarazo. Insuficiencia renal Los pacientes con insuficiencia renal pueden presentar un mayor riesgo de hipotensión y anemia durante el tratamiento con macitentan. Por lo tanto, se debe considerar el control de la presión arterial y la hemoglobina. No existe experiencia clínica con el uso de macitentan en pacientes con HAP e insuficiencia renal grave. Se recomienda precaución en esta población. No hay experiencia en el uso de macitentan en pacientes sometidos a diálisis, por lo que no se recomienda el uso de macitentan en estos pacientes. Lactosa Los comprimidos de macitentan contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas

Uso concomitante con inductores potentes del CYP3A4
En presencia de inductores potentes del CYP3A4 puede producirse una reducción de la eficacia de macitentan. Se debe evitar la combinación de macitentan con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina y fenitoína).

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4
Se debe tener precaución cuando macitentan se administra de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, ritonavir y saquinavir).

Estudios in vitro
Las enzimas CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, y CYP2C19 del citocromo P450 intervienen en el metabolismo de macitentan y la formación de sus metabolitos. Macitentan y su metabolito activo no tienen efectos inhibidores o inductores clínicamente relevantes en las enzimas del citocromo P450. Macitentan y su metabolito activo no son inhibidores de los transportadores de la captación hepática o renal a concentraciones clínicamente relevantes, incluidos los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y OATP1B3). Macitentan y su metabolito activo no son sustratos relevantes de OATP1B1 y OATP1B3, penetrarán en el hígado mediante difusión pasiva. Macitentan y su metabolito activo no son inhibidores de las bombas de eflujo hepático o renal a concentraciones clínicamente relevantes, incluidas las proteínas de resistencia a multifármacos (P-gp, MDR-1) y los transportadores de expulsión de toxinas y multifármacos (MATE1 y MATE2-k). Macitentan inhibe la proteína de resistencia en cáncer de mama (BCRP) a concentraciones inestimadas clínicamente relevantes. Macitentan no es un sustrato de la P-gp/MDR-1. A concentraciones clínicamente relevantes, macitentan y su metabolito activo no interfieren con proteínas implicadas en transporte de sales biliares hepáticas, es decir, la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) y el polipéptido cotransportador de sodio taurocolato (NTCP).

Estudios in vivo
Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.
Warfarina: Macitentan administrado como dosis múltiples de 10 mg una vez al día no tuvo efectos sobre la exposición a S-warfarina (sustrato del CYP2C9) o R-warfarina (sustrato del CYP3A4) después de una dosis única de 25 mg de warfarina. El efecto farmacodinámico de warfarina en el cociente normalizado internacional (RIN) no se vio afectado por macitentan, ni la farmacocinética de macitentan y su metabolito activo no se vieron afectados por el efecto de la warfarina.
Sildenafilo: En el estudio estacionario, la exposición a sildenafilo 20 mg tres veces al día se incrementó en un 15% durante la administración concomitante de macitentan 10 mg una vez al día. Sildenafilo, un sustrato del CYP3A4, no afectó a la farmacocinética de macitentan, mientras que se produjo una reducción del 15% en la exposición al metabolito activo de macitentan. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes. En un ensayo controlado con placebo en pacientes con HAP, se demostró la eficacia y la seguridad de macitentan en combinación con sildenafilo.
Ketoconazol: En presencia de ketoconazol 400 mg una vez al día, un inhibidor potente del CYP3A, la exposición a macitentan se incrementó en aproximadamente 2 veces. Se recomienda previsto fue de aproximadamente 3 veces en presencia de ketoconazol 200 mg dos veces al día con un modelo farmacocinético basado en la fisiología (PCEB). Se deben considerar las incertidumbres de dicho modelado. La exposición al metabolito activo de macitentan se redujo en un 26%. Se debe tener

precaución cuando macitentan se administre de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4.
Ciclosporina A: El tratamiento concomitante con ciclosporina A 100 mg dos veces al día, un inhibidor combinado del CYP3A4 y OATP, no alteró de forma clínicamente relevante la exposición en equilibrio a macitentan y su metabolito activo. Incremento de la exposición a ciclosporina A cuando se coadministra rifampicina 600 mg diarios, un inductor potente del CYP3A4, redujo la exposición en el estado estacionario a macitentan en un 79%, pero no afectó a la exposición al metabolito activo. Se debe considerar la reducción de la eficacia de macitentan en presencia de un inductor potente del CYP3A4 como la rifampicina. Se debe evitar la combinación de macitentan con inductores potentes del CYP3A4.
Anticoncepticios hormonales: Una dosis diaria de 10 mg de macitentan no afectó a la farmacocinética de un anticoncepticio oral (1 mg de noretisterona y 35 µg de etinilestradiol).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No hay datos relativos al uso de macitentan en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. El riesgo potencial en humanos aún se desconoce. Macitentan está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos fiables.

Uso en mujeres en edad fértil
El tratamiento con macitentan solo se debe iniciar en mujeres en edad fértil cuando se haya confirmado la ausencia de embarazo, se haya proporcionado asesoramiento adecuado sobre la anticoncepción y se utilicen métodos anticonceptivos fiables. Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tiempo que se suspende el tratamiento con macitentan. Se recomiendan realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con macitentan para una detección temprana de embarazo.
En el ensayo clínico con macitentan se han reportado trastornos menstruales y quistes ováricos en mujeres en edad fértil, aunque a la fecha la relación entre MESDAM y estos trastornos son difíciles de establecer.

Lactancia
Se desconoce si macitentan se excreta en la leche materna. En ratas, macitentan y sus metabolitos se excretan en la leche durante la lactancia. No se puede excluir el riesgo para los lactantes. El uso de macitentan está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad masculina
Se observó atrofia tubular testicular en animales macho después del tratamiento con macitentan. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los humanos, aunque no puede descartarse un deterioro de la espermatogénesis.

Edad avanzada
Existe una experiencia clínica limitada con macitentan en pacientes mayores de 75 años, por lo que macitentan se debe utilizar con precaución en esta población.

Datos preclínicos sobre seguridad
En perros, macitentan redujo la presión arterial con exposiciones similares a la exposición terapéutica humana. Se observó un engrosamiento de la íntima de las arterias coronarias con una exposición 17 veces superior a la exposición en humanos después de 4 a 39 semanas de tratamiento. Debido a la sensibilidad específica de la especie y al margen de seguridad, este hallazgo no se considera relevante para los humanos. Se observó aumento del peso hepático e hipertrofia hepatocelular en ratones, ratas y perros después del tratamiento con macitentan. Estos cambios revirtieron en gran medida y se consideraron adaptativas de tipo no adverso del hígado al aumento de la demanda metabólica. Macitentan indujo hiperplasia mucosa entre mínima y ligera, así como infiltración inflamatoria en la submucosa de la cavidad nasal en el estudio de carcinogenicidad de ratones en todas las dosis. No se observaron hallazgos en la cavidad nasal en el estudio de toxicidad a 3 meses en ratones o en estudios de ratas y perros. Macitentan no fue genotóxico en una batería estándar de ensayos in vitro e in vivo. Macitentan no fue fototóxico in vivo después de una dosis única con exposiciones de hasta 24 veces la exposición en humanos. Estudios de carcinogenicidad a 2 años no mostraron un potencial carcinogénico con exposiciones 18 y 116 veces superiores a la exposición en humanos en ratas y ratones, respectivamente. Se observó dilatación tubular testicular en estudios de toxicidad crónica con ratas y perros macho con márgenes de seguridad de 11,6 y 5,8, respectivamente. La dilatación tubular fue totalmente reversible. Después de 2 años de tratamiento, se observó atrofia tubular testicular en ratas con una exposición 4 veces superior a la humana. Se observó hipospermatogénesis en el estudio de carcinogenicidad de larga duración en ratas y en estudios de toxicidad a dosis repetidas en perros tratados con dosis que proporcionaron márgenes de seguridad de 9,7 en ratas y de 23 en perros. Los márgenes de seguridad para la fertilidad fueron 18 para las ratas macho y 64 para las ratas hembras. No se observaron hallazgos testiculares en ratones después del tratamiento de hasta 2 años. Se desconoce el significado del tratamiento en la fertilidad masculina humana. Macitentan fue teratogénico en conejos y ratas en todas las dosis analizadas. En ambas especies, hubo anomalías cardiovasculares y de fusión del arco mandibular. La administración de macitentan a ratas hembra desde el final del embarazo y hasta la lactancia con exposiciones 5 veces superiores a la exposición en humanos provocó una reducción de la supervivencia de las cachorros y alteración de la capacidad reproductiva de la descendencia, expuesta a macitentan durante la vida intrauterina final y a través de la leche durante el periodo de lactancia. El tratamiento de ratas jóvenes entre el día 4 y el 114 posnatal provocó una reducción del aumento del peso que dio lugar a efectos secundarios en el desarrollo (ligero retraso del descenso testicular, reducción reversible de la longitud de los huesos largos y prolongación del ciclo estrogénico). Se observaron un ligero aumento de la pérdida pre y posimplantación, reducción del número medio de cachorros y reducción del peso de los testículos y el epidídimo con exposiciones 7 veces superiores a la exposición en humanos. Se registraron atrofia tubular testicular y efectos mínimos en las variables reproductivas y la morfología espermática con exposiciones 3,8 veces superiores a la exposición en humanos

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas
Macitentan tiene una influencia leve en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas. No obstante, se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de macitentan (como cefalea, hipotensión) a la hora de considerar la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad Las reacciones adversas al fármaco notificadas con mayor frecuencia son nasofaringitis (14,0%), cefalea (13,6%) y anemia (13,2%). La mayoría de las reacciones adversas que se produjeron fueron de intensidad leve a moderada. Tabla de reacciones adversas La seguridad de macitentan se ha evaluado en un ensayo controlado con placebo a largo plazo en 742 pacientes con HAP sintomática. La media de la duración del tratamiento fue de 103,9 semanas en el grupo de macitentan 10 mg y de 86,3 semanas en el grupo de placebo. En la tabla siguiente se muestran las reacciones adversas asociadas a macitentan obtenidas a partir de este estudio clínico. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (de ≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (de ≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (de ≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000).

Tabla 2: Reacciones adversas

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis, bronquitis
	Frecuentes	Faringitis, gripe, infección[a]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia, hemoglobina disminuida[1]
	Frecuentes	Leucopenia[2], trombocitopenia[2]
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aminotransferasas elevadas[3]
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, prurito, erupción cutánea)[1]
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Congestión nasal[1]
Trastornos ginecológicos	Frecuentes	Trastornos menstruales[4]
	Raras	Quistes ováricos[4]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Edema, retención de líquidos[1]

[1] Información obtenida del análisis de datos acumulados de estudios controlados con placebo. Descripción de reacciones adversas seleccionadas.
[2] Trombocitopenia se ha asociado al uso de ARE. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la trombocitopenia se notificó en el 7,0% y el 4,4% de los pacientes de macitentan 10 mg y placebo, respectivamente. Estos datos corresponden a 3,5 acontecimientos/100 pacientes-año entre los pacientes con tratamiento 10 mg frente a 2,7 acontecimientos/100 pacientes-año entre los tratados con placebo.
Se ha asociado el edema/retención de líquidos al uso de ARE. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la incidencia de AA de edema en los grupos de macitentan 10 mg y placebo fue 21,0% y 20,5%, respectivamente. En un estudio doble ciego en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, la incidencia de AA de edema periférico en los grupos de tratamiento con macitentan y placebo fue 11,8% y 6,8%, respectivamente. En dos ensayos clínicos doble ciego en pacientes con úlceras digitales asociadas a esclerosis sistémica, las incidencias de AA de edema periférico notificadas en un rango de 13,4% a 16,1% en los grupos de macitentan 10 mg y de 6,2% a 4,5% en los grupos placebo.

Anomalías analíticas
[3] **Aminotransferasas hepáticas**
La incidencia de elevaciones de aminotransferasas (ALT/AST) > 3 × LSN fue del 3,4% con macitentan 10 mg y del 4,5% con placebo en un estudio doble ciego en pacientes con HAP. Se produjeron elevaciones > 5 × LSN en el 2,5% de los pacientes de macitentan 10 mg frente al 2% de los pacientes con placebo.
Hemoglobina En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció a una reducción media en la hemoglobina frente a placebo de 1 g/dl. Se notificó una reducción en la concentración de hemoglobina desde el inicio hasta el mes 6 de 10 g/dl en el 8,0% de los pacientes tratados con macitentan 10 mg y en el 3,4% de los pacientes tratados con placebo.
[4] **Leucocitos** En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció a una reducción de 0,7 x 109 /l en el recuento leucocitario medio respecto al inicio frente a la ausencia de cambio en los pacientes tratados con placebo.
[5] **Trombocitos** En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció a una reducción en el recuento medio de plaquetas de 17 x 109 /l frente a una reducción media de 11 x 109 /l en pacientes tratados con placebo.
[6] **Trastornos menstruales** En el estudio clínico en mujeres con HAP se reportaron trastornos menstruales en un 5,1% en el grupo que recibió macitentan mg comparado con el 1,1% de los pacientes que recibieron placebo. La mayoría de las pacientes estaban recibiendo anticoagulantes u otros fármacos que predisponían a sangrado. A la fecha la relación entre MESDAM y trastornos menstruales es difícil de establecer
[7] **Quistes ováricos** En el ensayo clínico de macitentan en mujeres con HAP se reportaron quistes ováricos en algunas pacientes. La mayoría de ellas tenían otros factores de riesgo para desarrollarlos. A la fecha la relación entre MESDAM y el desarrollo de quistes ováricos es difícil de establecer.

Población pediátrica No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de macitentan en niños y adolescentes menores de 18 años.

SOBREDOSIFICACIÓN

Macitentan se ha administrado en una dosis única de hasta 600 mg en pacientes sanos. Se observaron reacciones adversas como cefalea, náuseas y vómitos. En caso de sobredosificación, se deben adoptar medidas habituales de soporte, según corresponda. Debido al alto grado de unión a proteínas de macitentan, es improbable que la diálisis resulte efectiva.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

PRESENTACIÓN

Envases con 30 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión: octubre de 2023.

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar a temperatura inferior a 25°C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.
Certificado Nº: 59.983
Laboratorios CASASCO S.A.I.C.
Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

E-021-01 / 28051 / Act. 12/2023