MACITENTAN 10mg

Venta Bajo Receta - Industria Argentina

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene: Macitentan 10,000 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 38,660 mg; Celulosa microcristalina 15,750 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 0,606 mg; Talco 0,444 mg).

ACCIÓN TERAPÉUTICA Antihipertensivos, antihipertensivos para la Hipertensión Arterial Pulmonar.

INDICACIONES

Código ATC: C02KX04

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 trastornos del tejido conjuntivo e HAP asociada a cardiopatía congénita corregida simple.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción La endotelina (ET)-1 y sus receptores (ETA y ETB) median efectos como vasoconstricción, fibrosis, proliferación, hipertrofia e inflamación, En condiciones de enfermedad como la HAP, el sistema local de la ET está aumentado e interviene en la hipertrofia vascular y el daño orgánico.

Macitentan es un antagonista potente de los receptores de la endotelina ETA y ETB, activo por vía oral y aproximadamente 100 veces más selectivo para ETA respecto a ETB 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 previene 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, controlado 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.

En el período basal, la mayoría de 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 (6%). 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), u otro empeoramiento de la HAP. Otro empeoramiento de la HAP se definió como la presencia de los tres componentes siguientes: una reducción mantenida en 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 cardíaca derecha) y la necesidad de un nuevo 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 (FdE) para determinar el estado vital. El FdE se declaró cuando se alcanzó el número predefinido de eventos del criterio de

valoración principal. En el período entre el final del tratamiento (FdT) y el FdE, los pacientes pudieron recibir macitentan 10 mg en régimen abierto o un tratamiento alternativo para la HAP. La mediana 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

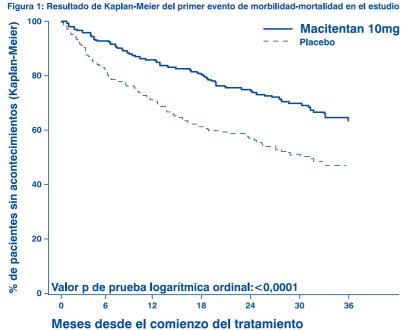
la mayoría de los pacientes de raza blanca (55%) y mujeres (77%). Aproximadamente, el 52%, 46% y 2% de los pacientes presentaban CF II, III y IV de la OMS, respectivamente. La HAP idiopática o hereditaria fue la etiología más frecuente de la población del estudio (57%),

seguida de HAP debida a trastornos del tejido conjuntivo (31%), HAP asociada a cardiopatía congénita corregida simple (8%) e 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%: 0,39-0,76; 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, etiología, uso en monoterapia o en

combinación con otro tratamiento para la HAP y CF de la OMS (I/II y III/IV).



187

160

208

188

250

Pacientes en riesgo Macitentan 242

Placebo

Tabla 1: Resumen de eventos de morbilidad-mortalidad Criterios de Comparación de

valoración y Macitentan 10 mg frente a placebo Reducción de estadística Macitentar Reducción p de la Placebo prueba del logaritmo del (N=250 10 mg (N=242) (IC 97,5%) rango Eventos 53% 37% 16% 0.55 < 0.0001 morbilidad-(24%-61%) (0,39-0,76) mortalidad Muerte^c n (%) 19 (7,6%) 14 (5,8%) 2% 36% 0,64 0,20 (-42%-71%) (0,29-1,42)de 13% 49% (27%-65%) 0,51 (0,35-0,73) (24,4%) < 0,0001 (37,2%) HAP n (%) Inicio de 6 (2,4%) 1 (0,4%) 2% rostanoides iV/SC n (%) = basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox = % de pacientes con un evento a los 36 meses = 100 x (1 – cálculo de KM) c = muerte por cualquier causa hasta el FdT independient

171

135

155

122

91

64

41

23

El riesgo de muerte u hospitalización relacionada 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

El número de muertes por cualquier causa hasta el FdE con macitentan 10 mg fue de 35 frente a 44

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=15,2%) habían sido hospitalizados por HAP o habían muerto por una causa 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

con placebo (CRI 0,77; IC 97,5%: 0,46-1,28).

(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 I/II (IC 97,5%: -8-33). El aumento en el TM6M alcanzado con macitentan se mantuvo durante todo el estudio. 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 maciten-

tan 10 mg alcanzaron una reducción media del 36,5% (IC 97,5%: 21,7-49,2%) 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, que es aproximadamente 5 veces menos potente que macitentan, fue aproximadamente 1,3 veces superior respecto a los pacientes sanos. La farmacocinética de macitentan en los pacientes con HAP no se vio influenciada por la gravedad de la enfermedad. Después de la administración repetida, la farmacocinética de macitentan es dosis-proporcional hasta los 30 mg, inclusive.

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-glucoproteína 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, respectiva-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 proporcionan productos sin actividad farmacológica. 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 clínicamente 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

y/o alanina aminotransferasa (ALT) $> 3 \times LSN$).

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 se 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, deberá 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 se requieren ajustes de 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 Según los datos farmacocinéticos, no se precisan ajustes de la dosis en 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 \times 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 severa. 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 insuficiencia hepática severa (con o sin cirrosis). Valores de aminotransferasas hepáticas (aspartato aminotransferasa (AST)

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 × 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 deben monitorear los signos de lesión hepática de los pacientes y se recomienda controlar mensualmente ALT y AST. En caso de que se produzcan elevaciones clínicamente relevantes e inexplicables de aminotransferasas, o si las elevaciones se acompañan de un aumento en la bilirrubina > 2 × LSN, o de síntomas 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 asesoramiento 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 estudios controlados con placebo, las reducciones 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 esté clínicamente indicado. Enfermedad venooclusiva pulmonar Se han notificado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostacio-linas) cuando se han utilizado en pacientes con enfermedad venocclusiva pulmonar. En consecuencia, si se producen signos de edema pulmonar con la administración de macitentan en pacientes con HAP, se debe considerar la posibilidad de que exista una enfermedad venooclusiva 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 las haya asesorado adecuadamente sobre métodos anticonceptivos y estén utilizando un método anticonceptivo fiable. Las mujeres no deben queda 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 severa. 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 esta población. Excipientes 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

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 inductores potentes del CYP3A4

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 Se debe tener precaución cuando macitentan se administra de forma concomitante con inhibidores

En presencia de inductores potentes del CYP3A4 puede producirse una reducción de la eficacia de

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 metabolismo 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 metabolismo activo no son sustratos relevantes de OATP1B1 y OATP1B3, penetrando 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 multifarmacos (P-gp, MDR-1) y los transportadores de expulsión de toxinas y multifarmacos (MATE1 y MATE2-k). Macitentan inhibe la proteína de resistencia en cáncer de mama (BCRP) a concentraciones intestinales clínicamente relevantes. Macitentan no es un sustrato de la P-gp/MDR-1. A concentraciones clínicamente relevantes, macitentan y su metabolito activo no interactúan con proteínas implicadas en el 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. La farmacocinética de macitentan y su metabolito activo no se vieron afectados por el efecto de la warfarina.

Sildenafilo: En el estado 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 consider

an clínicamente relevantes. En un ensayo controlado con placebo en pacientes con HAP, se demostró

Ketoconazol: En presencia de ketoconazol 400 mg una vez al día, un inhibidor potente del CYP3A4, la

exposición a macitentan se incrementó en aproximadamente 2 veces. El aumento previsto fue de

la eficacia y la seguridad de macitentan en combinación con sildenafilo.

aproximadamente 3 veces en presencia de ketoconazol 200 mg dos veces al día con un modelo farmacocinético basado en la fisiología (FCBF). Se deben considerar las incertidumbres de dicho modelado. La exposición al metabolito activo de macitentan se redujo en un 26%. Se debe tener 2

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. Inductores potentes del CYP3A4: El tratamiento concomitante con rifampicina 600 mg diarios, un inductor potente del CYP3A4, redujo la exposición en el estado estacio-

precaución cuando macitentan se administre de forma concomitante con inhibidores potentes del

nario 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 Anticonceptivos hormonales: Una dosis diaria de 10 mg de macitentan no afectó a la farmacocinética de un anticonceptivo oral (1 mg de noretisterona y 35 μ g de etinilestradiol). Fertilidad, embarazo y lactancia **Embarazo** No hay datos relativos al uso de macitentan en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en

desconoce. Macitentan está contraindicado durante el embarazo y en muieres 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 mes posterior a la suspensión de macitentan. Se recomienda 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

animales han mostrado toxicidad para la reproducción. El riesgo potencial en humanos aún se

mujeres en edad fértil, aunque a la fecha la relación entre MESDAM y estos trastornos son difíciles de establecer. 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.

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

Edad avanzada

máquinas

REACCIONES ADVERSAS

Trastornos generales y alteraciones

en el lugar de administración

adolescentes menores de 18 años.

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 adaptaciones 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 hipoespermatogénesis 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 de 44 para las ratas hembras. No se observaron hallazgos testiculares en ratones después del tratamiento de hasta 2 años. Se desconoce el efecto de macitentan 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 los 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 período de lactancia. El tratamiento de ratas jóvenes entre el día 4 y el 114 posnatales 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 maguinas. No obstante,

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 85,3 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 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

Resumen del perfil de seguridad Las reacciones adversas al fármaco notificadas con mayor frecuencia

se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (\geq 1/10), frecuentes (de \geq 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a < 1/100), raras (de $\geq 1/10.000$ a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000)

Tabla 2: Reacciones adversas		
Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
	Muy frecuentes	Nasofaringitis, bronquitis
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Faringitis, gripe, infección urinaria
	Muy frecuentes	Anemia, hemoglobina disminuida ⁵
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Leucopenia ⁶ , trombocitopenia ⁷
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aminotransferasas elevadas ⁴
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 ²
Trastornos respiratorios, torácicos y	Frecuentes	Congestión nasal ¹

mediastínicos Trastornos ginecológicos Frecuentes Trastornos menstruales⁸ Raras Quistes ováricos

¹ Información obtenida del análisis de datos acumulados de estudios controlados con placebo. Descripción de reacciones adversas seleccionadas. ² la hipotensión se ha asociado al uso de ARE, En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la hipotensión 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 tratados con macitentan 10 mg frente a 2,7 acontecimientos/100 pacientes-año entre los tratados con placebo. ³ 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 21,9% 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

Muy frecuentes

Edema, retención de líquidos

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 oscilaron 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 4 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

con macitentan 10 mg y en el 3,4% de los pacientes tratados con placebo. ⁶ Leucocitos En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció a una n de 0.7×109 /l en el recuento leucocitario medio respecto al inici cambio en los pacientes tratados con placebo.

reducción en el recuento medio de plaquetas de 17×109 /l frente a una reducción media de 11×109 /I en pacientes tratados con placebo. ⁸ 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

⁷ Trombocitos En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció a una

fármacos que predisponían a sangrado. A la fecha la relación entre MESDAM y trastornos menstruales es difícil de establecer ⁹ Quistes ováricos En el ensavo clínico de macitentan en muieres con HAP se reportaron quistes ováricos en algunas pacientes. La mayoría de ellas tenían otros factores de riesgo para desarrollarlos.

Población pediátrica No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de macitentan en niños y

A la fecha la relación entre MESDAM y el desarrollo de quistes ováricos es difícil de establecer

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.

Macitentan se ha administrado en una dosis única de hasta 600 mg en pacientes sanos. Se

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

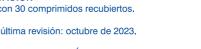
Envases con 30 comprimidos recubiertos Fecha de última revisión: octubre de 2023

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

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.



I CASASCO

4

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 menos de 10 g/dl en el 8,7% de los pacientes tratados

E-6215-01 / D6551 / Act.: 12/2023