Venta Bajo Receta
Industria Argentina

FÓRMULA
Cada comprimido recubierto contiene:
Tadalafilo 40,000 mg, Macitentan 10,000 mg. Excipientes: polisorbato 80 6,400 mg, lactosa monohidratro 219,160 mg, lauril sulfato de sodio 22,400 mg, croscarmelosa sódica 76,800 mg, hidroxipropilcelulosa 7,680 mg, dióxido de silicio coloidal 32,000 mg, celulosa microcristalina 219,160 mg, estearato de magnesio 6,400 mg, opadry II blanco 15,000 mg (alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 6,000 mg, dióxido de titanio 3,750 mg, polietilenglicol 3000 3,030 mg, talco 2,220 mg).

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Grupo farmacoterapéutico: Antihipertensivos para hipertensión arterial pulmonar.
Código ATC: C02KX54.

INDICACIONES
MESDAM T (macitentan y tadalafilo) está indicado para:
• el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP Grupo 1 de la Organización Mundial de la Salud [OMS]) para reducir la morbilidad en pacientes de clase funcional (CF) II o III de la OMS.
• **MESDAM T** debe utilizarse en pacientes que actualmente son tratados concomitantemente con ésteres estándar de 10 mg de macitentan y 40 mg de tadalafilo (20 mg x 2) como comprimidos separados.

Pacientes pediátricos
Pacientes pediátricos (<18 años de edad): No se ha establecido la seguridad y eficacia de **MESDAM T** en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Mecanismo de acción
MESDAM T combina dos agentes orales con mecanismos de acción sinérgicos para mejorar la hipertensión arterial pulmonar: macitentan, un antagonista de los receptores de endotelina, y tadalafilo, un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) 5. Dado que **MESDAM T** contiene tanto macitentan como tadalafilo, debe considerarse el mecanismo de acción de cada componente.
• Macitentan
La endotelina (ET)-1 y sus receptores (ETA y ETB) median una serie de efectos deletéreos como la vasoconstricción, fibrosis, proliferación, hipertrofia e inflamación. En condiciones de enfermedad como la HAP el sistema local de ET está regulado al alza y está implicado en la hipertrofia vascular y en el daño de los órganos.
El macitentan es un antagonista dual de los receptores ETA y ETB, activo por vía oral, que impide la unión de la ET-1 a sus receptores.
El macitentan presenta una mayor afinidad y una ocupación sostenida de los receptores de la ET en las células musculares lisas de la arteria pulmonar humana y tiene propiedades fisicoquímicas que favorecen la penetración en el tejido pulmonar.
En estudios con animales, la penetración de macitentan en los tejidos pulmonares fue mayor en ratas con hipertensión pulmonar inducida que en ratas normales.
En modelos de hipertensión pulmonar en ratas, el macitentan redujo selectivamente la presión arterial pulmonar media sin afectar a la presión arterial sistémica, disminuyó la hipertrofia arterial pulmonar y la remodelación del ventrículo derecho, y aumentó significativamente la supervivencia en comparación con las ratas tratadas con un vehículo.
• Tadalafilo
El tadalafilo es un potente y selectivo inhibidor de la PDE5, la enzima responsable de la degradación del guanosín monofosfato cíclico (GMPc). La hipertensión arterial pulmonar se asocia a una menor liberación de óxido nítrico por parte del endotelio vascular y a la consiguiente reducción de las concentraciones de GMPc en el músculo liso vascular pulmonar. La PDE5 es la fosfodiesterasa predominante en la vasculatura pulmonar. La inhibición de la PDE5 por el tadalafilo aumenta las concentraciones de GMPc, lo que da lugar a la relajación de la célula muscular lisa vascular pulmonar y a la vasodilatación del lecho vascular pulmonar.

FARMACOCINÉTICA
Dado que MESDAM T contiene macitentan y tadalafilo, deben tenerse en cuenta las propiedades farmacocinéticas de los componentes individuales.
• Macitentan
Se estudió la farmacocinética de macitentan y de su metabolito activo principalmente en sujetos sanos. Una comparación de estudios cruzados muestra que las exposiciones a macitentan y su metabolito activo en pacientes con HAP son similares a las observadas en sujetos sanos. Las concentraciones plasmáticas mínimas de macitentan en pacientes con HAP no se vieron influidas por la severidad de la enfermedad.
Tras la administración oral de dosis de ≤30 mg, la farmacocinética de macitentan es proporcional a la dosis.
Los estados estables de macitentan y su metabolito activo se alcanzan al cabo de 3 y 7 días, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas máximas de macitentan se alcanzan 8 horas después de la administración y el área bajo la curva durante el intervalo de dosificación de 24 h (AUC_{0-24}, por sus siglas en inglés) y la concentración máxima (C_{max}) de macitentan fueron proporcionales a la dosis en el rango de dosis probado (1 a 30 mg una vez al día). Como se prevé a partir de la 11/2 observada de 16 horas y 48 horas para macitentan y su metabolito activo, respectivamente, la acumulación de macitentan fue mínima (aproximadamente 1,5 veces) mientras que la del metabolito activo fue de unas 8,5 veces.
El macitentan y sus metabolitos circulantes están altamente unidos (≥99%) a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, en todas las especies, incluido el hombre.
• Absorción
Las concentraciones plasmáticas máximas de macitentan se alcanzan unas 8 horas después de su administración.
Posteriormente, las concentraciones plasmáticas de macitentan y su metabolito activo disminuyeron lentamente, con una vida media de eliminación aparente de aproximadamente 16 horas y 48 horas, respectivamente.
En sujetos sanos, la exposición a macitentan y a su metabolito activo no se modifica en presencia de alimentos y, por lo tanto, macitentan puede administrarse con o sin alimentos.
• Distribución
El macitentan y su metabolito activo ACT-132577 se distribuyen bien en los tejidos, como indica un volumen aparente de distribución (Vss/F) de aproximadamente 50 L y 40 L, respectivamente.
El macitentan y su metabolito activo están altamente unidos a las proteínas plasmáticas (>99%) principalmente a la albúmina y en menor medida a la alfa 1 glicoproteína ácida.
• Metabolismo
El macitentan tiene cuatro vías metabólicas primarias. Macitentan sufre principalmente la despropilación oxidativa de la sulfamida para formar un metabolito farmacológicamente activo. Esta reacción depende del sistema del citocromo P450, principalmente CYP3A4 con una contribución menor de CYP2C19. También se forman cantidades muy pequeñas del metabolito activo por CYP2C8 y CYP2C9. El metabolito activo circula en el plasma humano y puede contribuir al efecto farmacológico general.

Otras vías metabólicas dan lugar a productos sin actividad farmacológica. En estas vías, el CYP2C9 desempeña un papel predominante con contribuciones menores del CYP2C8, CYP2C19 y CYP3A4.

• Eliminación
Macitentan se excreta solo después de una única dosis de una sola administración. La principal vía de excreción es la orina, que representa aproximadamente el 50% de la dosis.
• Tadalafilo
En un rango de dosis de 2,5 a 20 mg, la exposición al tadalafilo (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis en sujetos sanos.
Entre 20 y 40 mg, se observa un AUC aproximadamente 1,5 veces mayor, lo que indica un aumento menos que proporcional de la exposición en todo el intervalo de dosis de 2,5 a 40 mg. Durante la dosificación de tadalafilo de 20 y 40 mg una vez al día, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan en 5 días, y la exposición es aproximadamente 1,3 veces mayor que después de una dosis única.
Las fosfodiesterasas son una familia diversa de enzimas que tienen diferentes distribuciones tisulares y funciones, pero que todas actúan en última instancia para hidrolizar los nucleótidos cíclicos, terminando así sus acciones. Se conocen once clases de fosfodiesterasas, muchas de ellas con subtipos identificados por su estructura y función. La PDE5 es una de las principales enzimas hidrolizadoras de GMPc en la vasculatura pulmonar.
Los estudios in vitro han demostrado que tadalafilo es un potente inhibidor de la PDE5. La PDE5 es una enzima que se encuentra en el músculo liso vascular pulmonar, el músculo liso visceral, el cuerpo cavernoso, el músculo esquelético, las plaquetas, el riñón, el pulmón, el cerebelo y el páncreas. El efecto del tadalafilo es más selectivo sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas. El tadalafilo es >10.000 veces más selectivo para la PDE5 que para las enzimas PDE1, PDE2, PDE4 y PDE7, que se encuentran en el corazón, el cerebro, los vasos sanguíneos, el hígado y otros órganos. El tadalafilo es >10.000 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y los vasos sanguíneos. Esta selectividad de la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la PDE3 es una enzima implicada en la contractilidad cardíaca. Además, el tadalafilo es aproximadamente 700 veces más potente para la PDE5 que para la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. El tadalafilo es también >9000 veces más potente para la PDE5 que para la PDE8 a la PDE10. El tadalafilo es 14 veces más potente para la PDE5 que para la PDE11A1 y 40 veces más potente para la PDE5 que para la PDE11A4, dos de las cuatro formas conocidas de la PDE11. La PDE11 es una enzima que se encuentra en la próstata humana, los testículos, el músculo esquelético y en otros tejidos. In vitro, el tadalafilo inhibe la actividad de la PDE11A1 recombinante humana y, en menor grado, la de la PDE11A4 a concentraciones dentro del rango terapéutico.
La función fisiológica y las consecuencias clínicas de la inhibición de la PDE11 en los seres humanos no se han definido.
• Absorción:
El tadalafilo se absorbe fácilmente tras su administración oral y la concentración máxima plasmática promedio observada (C_{max}) se alcanza en la mediana de tiempo de 4 horas tras la administración.
No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta del tadalafilo tras su administración oral.
La velocidad y el grado de absorción del tadalafilo no se ven influidos por los alimentos, por lo que el tadalafilo puede administrarse con o sin alimentos.
• Distribución:
El volumen de distribución aparente promedio es de aproximadamente 77 L en estado de equilibrio, lo que indica que el tadalafilo se distribuye en los tejidos. En concentraciones terapéuticas, el 94% del tadalafilo en el plasma está unido a las proteínas. La unión a las proteínas no se ve afectada por el deterioro de la función renal.
• Metabolismo:
El tadalafilo se metaboliza predominantemente por la isoforma 3A4 del citocromo P450 (CYP). El principal metabolito circulante es el glucurónido de metilcatecol. Este metabolito es al menos 13.000 veces menos potente que el tadalafilo para la PDE5. En consecuencia, no se espera que sea clínicamente activo en las concentraciones de metabolitos observadas.
• Eliminación:
La depuración oral promedio de tadalafilo es de 3,4 L/h en estado de equilibrio y la vida media terminal media es de 15 horas en sujetos sanos. El tadalafilo se excreta predominantemente como metabolitos inactivos, principalmente en las heces (aproximadamente el 61% de la dosis) y en menor medida en la orina (aproximadamente el 36% de la dosis).
Poblaciones especiales
En los pacientes con hipertensión pulmonar que no reciban bosentán concomitante, la exposición media al tadalafilo en estado estacionario tras 40 mg fue un 26% mayor en comparación con la de los voluntarios sanos. No hubo diferencias clínicamente relevantes en la C_{max} en comparación con los voluntarios sanos. Los resultados sugieren una menor depuración en los pacientes con hipertensión pulmonar en comparación con los voluntarios sanos.
• Pacientes pediátricos: No se ha estudiado la farmacocinética de **MESDAM T** en pacientes pediátricos. Sin embargo, se dispone de datos sobre el macitentan. El tadalafilo no ha sido evaluado en individuos menores de 18 años.
Macitentan
Se evaluó la farmacocinética de macitentan y su metabolito ACT-132577 en 16 pacientes pediátricos (5 tenían entre 6 y 11 años y 11 eran adolescentes de 12 a 17 años) con hiperpresión arterial pulmonar. A los pacientes pediátricos del subgrupo de peso corporal ≥25 kg y <50 kg se les administró una dosis de 7,5 mg una vez al día de macitentan (8 pacientes). Se administró una dosis de 10 mg de macitentan una vez al día a pacientes pediátricos con un peso corporal de ≥50 kg (8 pacientes).
La exposición al macitentan, basada en la C_{max} y el $AUC_{τ}$, estuvo en un rango similar independientemente de la edad. En comparación con los datos de adultos de 20 pacientes tratados con 10 mg de macitentan una vez al día en el estudio AC-055-303 (subestudio PK de SERAPHIN), la exposición a macitentan pareció ser ligeramente menor en los niños en comparación con los adultos, mientras que no hubo indicios de diferencias en la exposición a su metabolito ACT-132577 en los niños.
Tadalafilo
El tadalafilo no ha sido evaluado en individuos menores de 18 años.
• Pacientes geriátricos: No se ha estudiado la farmacocinética de **MESDAM T** en pacientes de edad avanzada.
Macitentan
No existe un efecto clínicamente relevante de la edad, el sexo o la raza en la farmacocinética de macitentan y su metabolito activo.
Tadalafilo
El valor promedio del AUC (4881 mcg·h/L para una dosis de 10 mg) en sujetos masculinos de 65 a 78 años fue aproximadamente un 16% superior al AUC (3896 mcg·h/L) de los sujetos de 19 a 45 años, mientras que la edad tuvo un efecto insignificante sobre los valores de C_{max}. Este efecto de la edad no es clínicamente significativo y no requiere un ajuste de la dosis.
• Insuficiencia hepática: No se ha investigado la farmacocinética de **MESDAM T** en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, se dispone de datos sobre los componentes individuales de **MESDAM T**.
Macitentan
La exposición a macitentan se redujo en un 21%, 34% y 6% y para el metabolito activo en un 20%, 25% y 25% en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada o severa, respectivamente.
Esta disminución no se considera clínicamente relevante.
Tadalafilo
En un estudio de farmacología clínica en el que se utilizó 10 mg de tadalafilo, la exposición a tadalafilo (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada (Clase A y B según Child-Pugh) fue comparable a la exposición en sujetos sanos.
No se han estudiado pacientes con cirrosis hepática severa (clase C según Child-Pugh), por lo que no se recomienda la dosificación de tadalafilo en estos pacientes.
• Insuficiencia renal: No se ha investigado la farmacocinética de **MESDAM T** en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, se dispone de datos sobre los componentes individuales de **MESDAM T**.
Macitentan
La exposición a macitentan y a su metabolito activo aumentó 1,3 y 1,6 veces, respectivamente, en pacientes con insuficiencia renal severa. Este aumento no se considera clínicamente relevante.
Tadalafilo
En los estudios de farmacología clínica en los que se utilizó una dosis única de 5 a 20 mg de tadalafilo, la exposición al tadalafilo (AUC) se duplicó aproximadamente en sujetos con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina de 51 a 80 mL/min) o moderada (depuración de creatinina de 31 a 50 mL/min), y en sujetos con enfermedad renal terminal en etapa avanzada que requieren hemodiálisis. En los pacientes en tratamiento con hemodiálisis, la C_{max} fue un 41% superior a la observada en los sujetos sanos. La hemodiálisis contribuyó de forma insignificante a la eliminación de tadalafilo.
• Otras poblaciones: No se ha investigado la farmacocinética de **MESDAM T** en otras poblaciones. Sin embargo, se dispone de datos sobre los componentes individuales de **MESDAM T**.
Uso de tadalafilo en personas con diabetes
La exposición al tadalafilo (AUC 3454 mcg·h/L para una dosis de 10 mg) en pacientes con diabetes fue un 19% menor, y la concentración máxima plasmática promedio (C_{max} de 184 mcg/L) fue un 5% menor que la observada en sujetos sanos. Esta diferencia en la exposición no requiere un ajuste de la dosis.

Farmacodinamia
Dado que **MESDAM T** contiene macitentan y tadalafilo, deben considerarse los efectos farmacodinámicos de cada componente.
• Macitentan
En sujetos sanos, el macitentan aumentó de forma dependiente de la dosis, las concentraciones plasmáticas de ET-1 en dosis únicas y múltiples.
Electrofisiología cardíaca: En un estudio aleatorizado, controlado con placebo y cruzado de cuatro vías con un control positivo en sujetos sanos, las dosis repetidas de 10 mg y 30 mg de macitentan no tuvieron un efecto significativo sobre el intervalo QTc.
• Tadalafilo
• Efecto sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca
El tadalafilo 20 mg administrado a sujetos masculinos sanos no produjo diferencias significativas en comparación con el placebo en la presión arterial sistólica y diastólica en decúbito supino (diferencia en la disminución media máxima de 1,6/0,8 mm Hg, respectivamente) y en la presión arterial sistólica y diastólica en bipedestación (diferencia en la disminución media máxima de 0,2/4,6 mm Hg, respectivamente). Además, no hubo variación significativa sobre la frecuencia cardíaca.
Nitratos: en estudios de farmacología clínica, se demostró que el tadalafilo (5 a 20 mg) potencia el efecto hipotensor de los nitratos. Por lo tanto, el uso de tadalafilo en pacientes que toman cualquier forma de nitrato está contraindicado.
Antihipertensivos: cuando se evaluó tadalafilo y ciertos fármacos antihipertensivos orales (amlodipino, enalapril, metoprolol, bendroflumazida, bloqueadores de los receptores de angiotensina II) en estudios de interacción farmacológica, las dosis de tadalafilo de 10 mg o 20 mg no dieron lugar a un aumento clínicamente significativo de los efectos antihipertensivos de esos medicamentos. El análisis de los datos del ensayo de fase 3 empleado mostró diferencias en los eventos adversos en los pacientes que tomaban tadalafilo con o sin medicamentos antihipertensivos.
Alfabloqueantes: se investigaron las posibles interacciones hemodinámicas de tadalafilo con un alfabloqueante selectivo (doxazosina 4 mg y 8 mg), un alfabloqueante selectivo [1A] (tamsulosina 0,4 mg) y un alfabloqueante selectivo [1] (alfuzosina 10 mg) en estudios aleatorizados, a doble ciego y con diseño cruzado. Se registraron la presión arterial (PA) y la frecuencia cardíaca antes de la dosis y durante 24 horas después de esta.
El tadalafilo 20 mg aumentó el efecto hipotensor de 8 mg de doxazosina produciendo una disminución media máxima de la presión arterial sistólica en bipedestación que fue significativamente mayor que la del placebo (una diferencia media de 5,3 mm Hg). El análisis de los valores atípicos de la presión arterial mostró que el número de sujetos con una presión arterial sistólica en bipedestación inferior a 85 mm Hg fue de mayor después de la doxazosina más tadalafilo (28%) que de la doxazosina más placebo (8%). Se realizó otro estudio de farmacología clínica para investigar la dosis más baja de 4 mg de doxazosina. Los cambios producidos en ese estudio fueron comparables a los observados en el estudio anterior. Un estudio adicional realizado con doxazosina (hasta 4 mg diarios) añadida a tadalafilo (5 mg diarios) también mostró un aumento de la respuesta, y síntomas asociados a una disminución de la presión arterial.
En los sujetos en tratamiento con tamsulosina, tadalafilo 10 mg y 20 mg produjeron aumentos máximos promedios de la presión arterial sistólica en bipedestación similares a los del placebo (diferencia media de 1,7 y 2,3 mm Hg, respectivamente). Ningún sujeto que tomara tamsulosina tuvo una disminución de la presión arterial sistólica de 1B años.
Un estudio adicional realizado con tamsulosina (0,4 mg) añadida a tadalafilo (5 mg diarios) también mostró resultados similares, ya que solo dos de los 37 sujetos mostraron una presión arterial sistólica y diastólica significativamente baja tras la administración de tadalafilo y tamsulosina. En los sujetos que recibieron alfuzosina, tadalafilo 20 mg también produjo una disminución máxima de la presión arterial sistólica que no fue significativamente diferente de la disminución máxima tras el placebo (diferencia media de 4,35 mm Hg). Un sujeto que tomaba alfuzosina tenía una presión arterial sistólica asintomática inferior a 85 mm Hg.
No se observaron eventos adversos vasodilatadores cuando se administró tadalafilo con tamsulosina o alfuzosina. Se notificaron mareos, vértigo y síncopes tras la administración de tadalafilo con doxazosina.
• Efectos sobre otros parámetros cardiacos/hemodinámicos
En pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) estable e isquemia demostrable con el ejercicio, tadalafilo 10 mg no fue inferior al placebo con respecto al efecto sobre el tiempo de isquemia. En otro estudio doble ciego, controlado con placebo, para evaluar los efectos de tadalafilo en la partición miocárdica en pacientes con enfermedad arterial coronaria, el tadalafilo 20 mg no tuvo un efecto significativo en el flujo sanguíneo miocárdico, tanto en reposo como durante el estrés farmacológico con dobutamina.
El tadalafilo en dosis de hasta 500 mg no modificó significativamente el gasto cardíaco y no afectó significativamente la frecuencia cardíaca de los pacientes sanos.
No se observaron cambios relacionados con el tadalafilo en las medidas electrocardiográficas, incluido el intervalo QTc; tras la administración de dosis únicas de tadalafilo de hasta 500 mg y dosis múltiples de hasta 100 mg una vez al día durante 21 días, 8 sujetos sanos o pacientes con disfunción eréctil. Se obtuvieron los ECG antes y después de la dosis, abarcando el periodo desde la C_{max} esperada de tadalafilo (2 horas) hasta la C_{max} esperada del metabolito primario (metilcatecol glucurónido, 24 horas).
El efecto de una dosis única de 100 mg de tadalafilo (2,5 veces la dosis recomendada) sobre el intervalo QT se evaluó en el momento de la concentración máxima de tadalafilo en un estudio cruzado aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y activo (ibutilida intravenosa) en 90 hombres sanos de 18 a 53 años. El cambio promedio en el QTc (corrección del QT de Fridericia) para el tadalafilo, en relación con el placebo, fue de 3,5 milisegundos (IC del 90% de ambos lados=1,8; 5,1). El cambio promedio en el QTc (corrección del QT individual) para el tadalafilo, en relación con el placebo, fue de 2,8 milisegundos (IC del 90% de ambos lados=1,2; 4,4). En este estudio, el aumento promedio de la frecuencia cardíaca asociado a una dosis de 100 mg de tadalafilo en comparación con el placebo fue de 3,1 latidos por minuto.
En los estudios de farmacología clínica, tadalafilo 10 mg y 20 mg no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la pigmentación del fondo de ojo, temperatura corporal, presión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno en sangre, ácido uricémico en el suero, o cambios inducidos por la warfarina en el tiempo de protrombina.

• Efectos sobre la visión
En un estudio para evaluar los efectos de una dosis única de 40 mg de tadalafilo sobre la visión, no se detectó ninguna alteración de la discriminación del color (azul/verde) mediante la prueba de 100 tonos de Farnsworth-Munsell. Este hallazgo es consecuente con la baja afinidad del tadalafilo por la PDE6 en comparación con la PDE5. Además, no se observaron efectos sobre la agudeza visual, los electrorretinogramas, la presión intraocular o la pupilometría.
En todos los estudios clínicos realizados con tadalafilo 10 mg o 20 mg, los informes de cambios en la visión del color fueron poco frecuentes (< 0,1% de los pacientes).

• Efectos sobre las características del esperma
Se realizaron tres estudios en hombres de 45 a 70 años para evaluar el efecto potencial sobre la espermatogénesis de tadalafilo 10 mg (un estudio de 6 meses) y 20 mg (un estudio de 6 meses y otro de 9 meses) administrados una vez al día. En los 3 estudios, no hubo efectos adversos sobre la morfología o la motilidad de los espermatozoides. Tampoco hubo cambios significativos en las concentraciones medias de las hormonas reproductivas, la testosterona, la hormona luteinizante o la hormona estimulante del folículo con 10 mg o 20 mg de tadalafilo en comparación con el placebo. No se observó ninguna disminución de la concentración de esperma en el estudio de tadalafilo 20 mg administrado durante 6 meses. En el estudio de tadalafilo 10 mg durante 6 meses y en el estudio de tadalafilo 20 mg durante 9 meses, los resultados mostraron una disminución estadísticamente significativa de la concentración media de esperma en relación con el placebo. Se desconoce su relevancia clínica para la fertilidad humana. En el estudio de 9 meses (n=125 [tadalafilo 20 mg], n=128 [placebo]), la disminución de la concentración de espermatozoides se asoció en unos pocos pacientes (pero no en todos) con una mayor frecuencia ejaculatoria, lo que puede ser resultado de la mejora de la función sexual relacionada con el tadalafilo.

• Relación exposición-respuesta
Un análisis de la exposición a tadalafilo y de la distancia recorrida en 6 minutos en sujetos con HAP en el estudio de fase 3, generó un aumento previsto por el modelo en la distancia recorrida en 6 minutos desde el inicio de 36,6 metros (30,5; 39,6 metros) y 38,09 metros (33,52; 43,20 metros) a las 16 semanas de administración de 20 mg y 40 mg diarios, asumiendo la mediana (percentiles 10 y 90) de la exposición a tadalafilo en estado estacionario.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Consideraciones posológicas
Insuficiencia renal
No se recomienda la administración de **MESDAM T** a pacientes con insuficiencia renal severa. No se tiene experiencia con el uso de macitentan en pacientes sometidos a diálisis, por lo que **MESDAM T** no se recomienda en dicha población. **MESDAM T** está recomendado solo para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada que toleren de 10 mg de macitentan y 40 mg de tadalafilo una vez al día.
Los pacientes con insuficiencia renal moderada tienen un mayor riesgo de experimentar hipotensión y anemia durante el tratamiento con **MESDAM T**. Por lo tanto, debe considerarse el monitoreo de la presión arterial y la hemoglobina.
Insuficiencia hepática
No se recomienda la administración de **MESDAM T** a pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. El tratamiento con **MESDAM T** no debe iniciarse en pacientes con aminotransferasas elevadas (>3 x el límite superior normal LSN).
Se deben obtener pruebas de enzimas hepáticas antes del inicio del tratamiento con **MESDAM T**. Posteriormente, se recomienda realizar pruebas mensuales durante el primer año de tratamiento. Las pruebas pueden repetirse con menor frecuencia durante el tratamiento según esté clínicamente indicado.
MESDAM T se recomienda solo para pacientes con insuficiencia hepática leve que toleren dosis estables de 10 mg de macitentan y 40 mg de tadalafilo una vez al día como componentes individuales, una cuidadosa evaluación individual de riesgo/beneficio por parte del médico prescriptor.

Dosis recomendada y ajuste de dosis
La dosis recomendada de **MESDAM T** es de un comprimido una vez al día.

Cambio de macitentan y tadalafilo como componentes individuales a **MESDAM T**
Los pacientes que actualmente son tratados concomitantemente con dosis estables de 10 mg de macitentan y 40 mg de tadalafilo (20 mg x 2) una vez al día como componentes individuales pueden cambiarse a **MESDAM T**.

Pacientes pediátricos (<18 años de edad)
No se ha establecido la seguridad y eficacia del **MESDAM T** en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos (≥65 años de edad)
No se requiere ajuste de dosis en pacientes de 65 años de edad o más. Existe una experiencia clínica limitada en pacientes mayores de 75 años de edad. Por lo tanto, se recomienda realizar pruebas mensuales durante el primer año de tratamiento. Las pruebas pueden repetirse con menor frecuencia durante el tratamiento según esté clínicamente indicado.
Si se producen elevaciones inexplicables de los niveles de aminotransferasa clínicamente relevantes, o si las elevaciones van acompañadas de un aumento de la bilirrubina >2 x LSN, o de síntomas clínicos de lesión hepática (por ejemplo, ictericia), **MESDAM T** debe discontinuarse. Se puede considerar la reinicciación de **MESDAM T** después de que los niveles de enzimas hepáticas vuelvan a estar dentro del rango normal en pacientes que no hayan experimentado síntomas clínicos de lesión hepática.
• *Macitentan*
Las elevaciones de las aminotransferasas hepáticas (AST, ALT) se han asociado a la HAP y a los ERA. En un estudio de realizado de fase III a largo plazo, doble ciego y controlado con placebo de macitentan, la incidencia de un aumento de la ALT de >3 veces el límite superior de normalidad (LSN) fue del 3,4% en el grupo de 10 mg en comparación con el 1,6% en el grupo de placebo. La incidencia de aminotransferasas de >8 x LSN fue del 2,1% en el grupo de 10 mg de macitentan frente al 0,4% en el grupo de placebo. Se han notificado casos de lesiones hepáticas posteriores a la comercialización con el uso de macitentan.

Pruebas de monitoreo y de laboratorio
Trastornos hematológicos
Se recomienda medir las concentraciones de hemoglobina antes de iniciar el tratamiento, de nuevo al cabo de un mes y, posteriormente, de forma periódica, según esté clínicamente indicado.

Trastornos hepáticos/biliares/pancreáticos
Las pruebas de enzimas hepáticas deben obtenerse antes del inicio de **MESDAM T** y posteriormente a intervalos mensuales durante el primer año de tratamiento. Las pruebas pueden repetirse con menor frecuencia durante el tratamiento según esté clínicamente indicado.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
General
Dado que **MESDAM T** contiene macitentan y tadalafilo, deben tenerse en cuenta las Advertencias y Precauciones asociadas a cada componente.

Trastornos cardiovasculares
Enfermedad venoocclusiva pulmonar
Dado que no existen datos clínicos sobre la administración de tadalafilo a pacientes con enfermedad venoocclusiva, no se recomienda la administración de **MESDAM T** a dichos pacientes. Se han informado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostaciclinas) cuando se usan en los pacientes con enfermedad venoocclusiva pulmonar. En consecuencia, si se observan signos de edema pulmonar cuando se administra **MESDAM T** en pacientes con HAP, se debe considerar la posibilidad de enfermedad venoocclusiva pulmonar.
• *Tadalafilo*
Los médicos deben discutir con los pacientes la acción apropiada en caso de que experimenten dolor anginoso en el pecho que requiera nitroglicerina después de la administración de **MESDAM T**.
En este tipo de pacientes, que han ingerido **MESDAM T**, cuando la administración de nitratos se considere médicamente necesaria para una situación de riesgo vital, deberán haber transcurrido al menos 48 horas desde la última dosis de **MESDAM T** antes de considerar la administración de nitratos. En tales circunstancias, los nitratos solo deben administrarse bajo estrecha supervisión médica y con una adecuada monitorización hemodinámica.
Por lo tanto, los pacientes que experimenten dolor anginoso en el pecho después de ingerir **MESDAM T** deben buscar atención médica inmediata.
Al igual que otros inhibidores de la PDE5, el tadalafilo tiene leves propiedades vasodilatadoras sistémicas que pueden dar lugar a disminuciones transitorias de la presión arterial. Aunque este efecto no debería tener consecuencias en la mayoría de los pacientes, antes de prescribir **MESDAM T**, los médicos deben considercuidosamente si sus pacientes con enfermedades cardiovasculares subyacentes podrían verse afectados negativamente por dichos efectos vasodilatadores. Los pacientes con un control autonómico severo de la presión arterial pueden ser especialmente sensibles a las acciones de los vasodilatadores, incluidos los inhibidores de la PDE5.
Los pacientes con obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo, estenosis aórtica y estenosis subaórtica hipertrófica idiopática) pueden ser sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluidos los inhibidores de la PDE5.
Los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares fueron excluidos en los ensayos clínicos de tadalafilo en HAP:
• Pacientes con enfermedad de la válvula aórtica y mitral clínicamente significativa.
• Pacientes con constricción pericárdica.
• Pacientes con miocardiopatía restrictiva o congestiva.
• Pacientes con disfunción ventricular izquierda significativa.
• Pacientes con arritmias potencialmente mortales.
• Pacientes con enfermedad coronaria sintomática.
• Pacientes con hipotensión (< 90/50 mm Hg), o hipertensión no controlada.

Trastornos en oído/nariz/garganta
Disminución o pérdida repentina de la audición
• Tadalafilo
Los médicos deben aconsejar a los pacientes que busquen atención médica inmediata en caso de disminución o pérdida repentina de la audición. Estos eventos, que pueden ir acompañados de acúfenos y mareos, se han notificado en asociación temporal con la ingesta de inhibidores de la PDE5, incluido el tadalafilo. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de la PDE5 o con otros factores.

Trastornos gastrointestinales
MESDAM T contiene lactosa monohidratada. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.

Trastornos hematológicos
No se recomienda el inicio de **MESDAM T** en pacientes con anemia severa. Se recomienda medir las concentraciones de hemoglobina antes de iniciar el tratamiento, de nuevo al cabo de un mes y, posteriormente, de forma periódica, según esté clínicamente indicado.
• Macitentan
Al igual que ocurre con otros antagonistas de los receptores de endotelina (ERA, por sus siglas en inglés), el tratamiento con macitentan se ha asociado a una disminución de la concentración de hemoglobina. Las disminuciones de la concentración de hemoglobina relacionadas con el macitentan se produjeron inmediatamente, no fueron progresivas y se estabilizaron antes de las 12 semanas de tratamiento y se mantuvieron estables durante el tratamiento crónico. Con macitentan y otros ERA se informaron casos de anemia que requirieron transfusiones.

Trastornos hepáticos/biliares/pancreáticos
MESDAM T no debe iniciarse en pacientes con niveles de aminotransferasas elevados (>3 x LSN) al inicio del tratamiento y no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. Se deben obtener pruebas de enzimas hepáticas antes del inicio del tratamiento con **MESDAM T**. Posteriormente, se recomienda realizar pruebas mensuales durante el primer año de tratamiento. Las pruebas pueden repetirse con menor frecuencia durante el tratamiento según esté clínicamente indicado.
Si se producen elevaciones inexplicables de los niveles de aminotransferasa clínicamente relevantes, o si las elevaciones van acompañadas de un aumento de la bilirrubina >2 x LSN, o de síntomas clínicos de lesión hepática (por ejemplo, ictericia), **MESDAM T** debe discontinuarse. Se puede considerar la reinicciación de **MESDAM T** después de que los niveles de enzimas hepáticas vuelvan a estar dentro del rango normal en pacientes que no hayan experimentado síntomas clínicos de lesión hepática.
• *Macitentan*
Las elevaciones de las aminotransferasas hepáticas (AST, ALT) se han asociado a la HAP y a los ERA. En un estudio de realizado de fase III a largo plazo, doble ciego y controlado con placebo de macitentan, la incidencia de un aumento de la ALT de >3 veces el límite superior de normalidad (LSN) fue del 3,4% en el grupo de 10 mg en comparación con el 1,6% en el grupo de placebo. La incidencia de aminotransferasas de >8 x LSN fue del 2,1% en el grupo de 10 mg de macitentan frente al 0,4% en el grupo de placebo. Se han notificado casos de lesiones hepáticas posteriores a la comercialización con el uso de macitentan.

Pruebas de monitoreo y de laboratorio
Trastornos hematológicos
Se recomienda medir las concentraciones de hemoglobina antes de iniciar el tratamiento, de nuevo al cabo de un mes y, posteriormente, de forma periódica, según esté clínicamente indicado.

Trastornos hepáticos/biliares/pancreáticos
Las pruebas de enzimas hepáticas deben obtenerse antes del inicio de **MESDAM T** y posteriormente a intervalos mensuales durante el primer año de tratamiento. Las pruebas pueden repetirse con menor frecuencia durante el tratamiento según esté clínicamente indicado.

Trastornos oftalmológicos
• *Tadalafilo*
Los médicos deben aconsejar a los pacientes que busquen atención médica inmediata en caso de pérdida repentina de la visión en uno o dos ojos. Tal evento puede ser un signo de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA), una causa de disminución de la visión, incluyendo la pérdida permanente de la visión que se ha reportado raramente después de la comercialización en asociación temporal con el uso de todos los inhibidores de la PDE5. Se ha sugerido un mayor riesgo de NOIANA aguda a partir de análisis de datos observacionales en hombres con disfunción eréctil dentro de los 1 a 4 días de uso episódico de inhibidores de la PDE5. Los médicos también deben discutir con los pacientes el aumento del riesgo de NOIANA en individuos que ya han experimentado NOIANA en un ojo, incluyendo si tales individuos podrían verse afectados negativamente por el uso de vasodilatadores como los inhibidores de la PDE5.
Hay pruebas de que los pacientes con riesgo de padecer NOIANA pueden tener discos ópticos anormales (por ejemplo, disco apiñado) antes de desarrollar la enfermedad. Si los médicos están preocupados por el riesgo potencial de NOIANA, deben remitir estas preocupaciones a un oftalmólogo.