Maxtran

Macitentán 10 mg

Baliarda

Expendio bajo receta
Industria Argentina
Comprimidos recubiertos

FORMULA:
Cada comprimido recubierto contiene: Macitentán 10 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, polisorbato 80, povidona K30, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 3000, talco, c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA:
Antihipertensivo para la hipertensión arterial pulmonar (Código ATC: C02KX04).

INDICACIONES:
Está indicado en monoterapia o en combinación, para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (clase funcional II y III, según la OMS), en adultos. La eficacia se ha establecido en pacientes con HAP, incluidas HAP idiopática o hereditaria, asociada a trastornos del tejido conjuntivo y a cardiopatía congénita corregida simple.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:
ACCION FARMACOLOGICA
FARMACODINAMIA
Mecanismo de acción:
La endotelina (ET)-1 y sus receptores (ET_A y ET_B) median en diferentes 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 en el daño orgánico.
Macitentán es un potente antagonista de los receptores de la endotelina (ARE), ET_A y ET_B, activo por vía oral y aproximadamente 100 veces más selectivo *in vitro* para ET_A. Presenta gran afinidad y una ocupación prolongada de los receptores de ET ubicados en células del músculo liso de la arteria pulmonar humana. Esto previene la activación mediada por la ET de otros sistemas de segundos mensajeros que dan lugar a vasoconstricción y proliferación de las células del músculo liso.
FARMACOCINETICA:
Absorción: macitentán alcanza las concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 8 horas después de la administración. A partir de entonces, las concentraciones plasmáticas de éste y su metabolito activo (ACT-132577) se reducen lentamente, con una semivida de eliminación aparente de aproximadamente 16 horas y 48 horas, respectivamente.
En individuos sanos, la exposición a macitentán y a su metabolito permanece inalterada en presencia de alimentos. Por lo tanto, macitentán se puede administrar con o sin alimentos.
Después de la administración repetida, la farmacocinética de macitentán es proporcional a la dosis hasta los 30 mg, inclusive.
Distribución: macitentán y su metabolito se unen aproximadamente un 99% a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina y, en menor medida, a la alfa-1-glucoproteína ácida. Se distribuyen bien en los tejidos y el volumen de distribución aparente es de aproximadamente 50 litros y 40 litros para macitentán y su metabolito, respectivamente.
Biotransformación: macitentán tiene cuatro vías metabólicas principales. La despropilación oxidativa de la sulfamida proporciona un metabolito farmacológicamente activo. Esta reacción depende de las enzimas del citocromo P450, principalmente CYP3A4 con contribuciones mínimas de CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19. El metabolito circula en el plasma humano y puede contribuir al efecto farmacológico.
Eliminación: macitentán se excreta después de un amplio metabolismo, la principal vía es a través de la orina (50% de la dosis).
Poblaciones especiales:
Edad, sexo, etnia: la farmacocinética de macitentán y de su metabolito no es afectada de manera clínicamente relevante por la edad, el sexo o el origen étnico.
Insuficiencia renal: la exposición a macitentán y a su metabolito se incrementó en 1,3 veces y 1,6 veces, respectivamente, en pacientes con insuficiencia renal severa. Estos aumentos se consideran clínicamente no relevantes.
Insuficiencia hepática: la exposición a macitentán se redujo en un 21%, 34% y 6% y en un 20% y 25% la del metabolito en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa, respectivamente. Estas reducciones se consideran clínicamente no relevantes.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:
El tratamiento debe ser iniciado y supervisado únicamente por un médico con experiencia en el tratamiento de la HAP.
La dosis recomendada es de 10 mg, una vez al día.
Poblaciones especiales:
Pacientes de edad avanzada: no se requiere ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años.
Insuficiencia hepática y renal: no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o con insuficiencia renal de leve a moderada.
Modo de administración:
Los comprimidos se deben ingerir enteros, sin partir ni masticar con o sin alimentos, siempre a la misma hora.
Si el paciente olvidara tomar una dosis de macitentán, se debe continuar con la dosis siguiente en el momento programado. La dosis no se debe duplicar para compensar la dosis olvidada.

CONTRAINDICACIONES:
Hipersensibilidad a macitentán o a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo. Lactancia. Mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos fiables. Insuficiencia hepática severa (con o sin cirrosis). Pacientes con valores iniciales de aminotransferasas hepáticas (aspartato aminotransferasa -AST- y/o alanina aminotransferasa -ALT-) > 3 × LSN.

ADVERTENCIAS:
Generales: no se ha establecido la relación riesgo/beneficio de macitentán en pacientes con HAP (clase funcional I, según la OMS).
Efectos hepáticos: en estudios clínicos, en pacientes tratados con macitentán, se han reportado elevaciones de los niveles de AST o ALT asociadas a HAP y a los ARE. Por lo tanto, en pacientes con insuficiencia hepática severa o con niveles elevados de aminotransferasas (> 3 × LSN), no se debe iniciar el tratamiento con macitentán. En pacientes con insuficiencia hepática moderada no está recomendado el uso de macitentán.
Se debe realizar una determinación de los niveles de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con el producto.
Se debe monitorear a los pacientes que presenten signos consistentes con enfermedad hepática. Se recomienda controlar mensualmente los niveles de ALT y AST. En caso de que se produzcan elevaciones clínicamente relevantes de aminotransferasas, o si las elevaciones se acompañan de un aumento en la bilirrubina > 2 × LSN, o de síntomas consistentes con enfermedad hepática (como ictericia), se debe suspender el tratamiento con macitentán. En pacientes que no han experimentado síntomas clínicos de daño hepático se podrá considerar la reanudación del mismo una vez que los niveles de las enzimas hepáticas hayan retornado al intervalo normal.
Concentración de hemoglobina: se ha asociado una reducción en la concentración de hemoglobina con el uso de los ARE, incluyendo macitentán. En estudios controlados con placebo, estas reducciones se estabilizaron después de las primeras 4-12 semanas de tratamiento con macitentán y permanecieron estables durante el tratamiento crónico.
Se han notificado casos de anemia que precisaron transfusiones de sangre. Por lo tanto, en pacientes con anemia severa se recomienda no iniciar el tratamiento con macitentán. Se deben realizar determinaciones de las concentraciones de hemoglobina antes de iniciar el tratamiento y luego repetirlas a lo largo del mismo.
Enfermedad venooclusiva pulmonar: se han notificado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostaciclinas) cuando se utilizaron en pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar. Se debe considerar la posibilidad de que exista una enfermedad venooclusiva pulmonar en pacientes con HAP tratados con macitentán, que presenten signos de edema pulmonar.
Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal se ha observado un mayor riesgo de hipotensión y anemia durante el tratamiento con macitentán. Por lo tanto, se debe considerar el control de la presión arterial y de los niveles de hemoglobina.

PRECAUCIONES:
Efectos sobre la capacidad para conducir automóviles y utilizar máquinas pesadas: no se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir automóviles y utilizar máquinas pesadas. No obstante, pueden ocurrir reacciones adversas (como cefalea, hipotensión) que puedan influir sobre la capacidad de reacción.
Poblaciones especiales:
Embarazo: estudios en animales han mostrado que macitentán provoca toxicidad en la reproducción. Este riesgo es desconocido en mujeres embarazadas, por lo tanto, el uso de macitentán durante el embarazo, está contraindicado.
Lactancia: estudios en animales han mostrado que macitentán y su metabolito se excretan en la leche materna. Se desconoce si se excreta en la leche materna humana, por lo tanto, su empleo en madres que amamanten está contraindicado.
Mujeres en edad fértil: el tratamiento con macitentán solo se deberá iniciar en mujeres en edad fértil cuando se haya confirmado la ausencia de embarazo, se les haya aconsejado adecuadamente sobre anticoncepción, y se utilice un método anticonceptivo fiable. Las mujeres no deben quedar embarazadas antes de transcurrido al menos un mes desde la suspensión del tratamiento. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con macitentán.
Fertilidad: en estudios en animales, se ha observado atrofia tubular testicular luego del tratamiento con macitentán. Se desconoce si macitentán posee efectos sobre los humanos, aunque no se puede descartar un deterioro de la espermatogénesis.
Insuficiencia hepática: no existe experiencia clínica con el uso de macitentán en pacientes con HAP e insuficiencia hepática moderada o severa.
Insuficiencia renal: no existe experiencia clínica con el uso de macitentán en pacientes con HAP e insuficiencia renal severa. No se recomienda el uso de macitentán en pacientes sometidos a diálisis.
Población pediátrica: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de macitentán en pacientes menores de 18 años.
Pacientes de edad avanzada: se debe tener precaución cuando se administra macitentán en pacientes mayores de 75 años.
Interacciones medicamentosas:
Estudios in vitro:
Se ha observado que macitentán y su metabolito:
- no tienen efectos inhibidores o inductores clínicamente relevantes en las enzimas del citocromo P450.
- no son inhibidores de los transportadores de la captación hepática o renal a concentraciones clínicamente relevantes, incluyendo los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos ($OATP_1B_1$ y $OATP_1B_3$).
- no son sustratos relevantes de $OATP_1B_1$ y $OATP_1B_3$; penetran en el hígado mediante difusión pasiva.
- no son inhibidores de las bombas de eflujo hepático o renal a concentraciones clínicamente relevantes, incluyendo la proteína de resistencia a multifármacos (P-gp /MDR_{-1}) y los transportado-

res de expulsión de toxinas y multifármacos (MATE$_1$ y MATE$_{2\text{-}K}$).
- a concentraciones clínicamente relevantes, 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).
Macitentán inhibe la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) a concentraciones intestinales clínicamente relevantes.
Macitentán no es un sustrato de la P-gp/MDR-$_1$.
Estudios in vivo:
Uso concomitante con inductores potentes de CYP3A4: en presencia de inductores potentes de CYP3A4 se ha observado una reducción de la eficacia de macitentán. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de macitentán con inductores potentes de CYP3A4 (como rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina, fenitoína).
Uso concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4: se debe tener precaución cuando se utiliza macitentán concomitantemente con inhibidores potentes de CYP3A4 (como itraconazol, ketoconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, ritonavir, saquinavir).
Uso concomitante con inhibidores moderados dobles o combinados de CYP3A4 y CYP2C9: se debe tener precaución cuando se administra macitentán con inhibidores moderados dobles de CYP3A4 y de CYP2C9 (como fluconazol, amiodarona).
Asimismo, se recomienda precaución cuando se administra macitentán con inhibidores moderados de CYP3A4 (como ciprofloxacina, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, verapamilo) y un inhibidor moderado de CYP2C9 (como miconazol, piperina) al mismo tiempo.
Rifampicina: cuando se administra concomitantemente macitentán con 600 mg de rifampicina (inductor potente de CYP3A4), puede reducir la exposición en el estado estacionario de macitentán en un 79%, sin afectar la exposición del metabolito.
Ketoconazol: al administrar macitentán con 400 mg/día de ketoconazol (potente inhibidor de CYP3A4) o 200 mg/día de ketoconazol, se ha observado un aumento de 2 veces y 3 veces, respectivamente, en el ABC de macitentán. La exposición al metabolito se redujo en un 26%.
Fluconazol: la administración conjunta de 400 mg/día de fluconazol (inhibidor moderado doble de CYP3A4 y CYP2C9), puede provocar un aumento de 3,8 veces en la exposición a macitentán. Sin embargo, no se han observado cambios clínicamente relevantes frente a la exposición con el metabolito.
Warfarina: la administración de dosis múltiples de 10 mg/día de macitentán con una dosis única de 25 mg de warfarina, no tuvo ningún efecto sobre la exposición a S-warfarina (sustrato de CYP2C9) o R-warfarina (sustrato de CYP3A4). El efecto farmacodinámico de warfarina en el RIN no se vio afectado por macitentán.
Sildenafilo: en el estado estacionario, la exposición a 20 mg de sildenafilo, tres veces al día se incrementó en un 15% durante la administración concomitante de 10 mg/día de macitentán. Sildenafilo, un sustrato del CYP3A4, no afectó a la farmacocinética de macitentán pero produjo una reducción del 15% en la exposición del metabolito. Estos cambios se consideran clínicamente no relevantes.
Ciclosporina A: la administración conjunta de 10 mg/día de macitentán con 100 mg c/12 horas de ciclosporina A (inhibidor combinado de CYP3A4 y OATP), no alteró de forma clínicamente relevante la exposición en el estado de equilibrio a macitentán y su metabolito.
Anticonceptivos hormonales: no se han observado interacciones clínicamente relevantes, luego de la administración conjunta de macitentán con anticonceptivos hormonales (noretisterona 1 mg y etinilestradiol 35 µg).
Sustratos de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP): el uso de 10 mg de macitentán una vez al día, no tuvo efecto sobre la farmacocinética de un medicamento que es sustrato de la BCRP (como rosuvastatina, riociguat).

REACCIONES ADVERSAS:
Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron nasofaringitis (14%), cefalea (13,6%) y anemia (13,2%), siendo estas de intensidad leve a moderada.
La seguridad de macitentán se ha evaluado en un estudio controlado con placebo a largo plazo en 742 pacientes con HAP sintomática.
A continuación, se describen las reacciones adversas observadas:
Infecciones: Muy frecuentes: nasofaringitis, bronquitis. *Frecuentes:* faringitis, gripe, infección urinaria.
Hematológicas: Muy frecuentes: anemia, hemoglobina disminuida. *Frecuentes:* leucopenia, trombocitopenia.
Hepatobiliares: Frecuente: aminotransferasas elevadas.
Inmunológicas: Poco frecuente: reacción de hipersensibilidad (como angioedema, prurito, erupción).
Neurológicas: Muy frecuente: cefalea.
Vasculares: Frecuente: hipotensión*.
Respiratorias: Frecuente: congestión nasal.
Generales: Muy frecuentes: edema, retención de líquido**.
**Hipotensión:* en un estudio a largo plazo, se han notificado casos de hipotensión en el 7,0% y en el 4,4% de los pacientes con HAP tratados con 10 mg de macitentán y placebo, respectivamente.
***Edema/retención de líquido:* en un estudio a largo plazo, la incidencia de edema en los pacientes con HAP tratados con 10 mg de macitentán vs. placebo fue del 21,9% y del 20,5%, respectivamente. En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, la incidencia de edema periférico en pacientes tratados con 10 mg de macitentán vs. placebo fue del 11,8% y del 6,8%, respectivamente. En dos estudios clínicos, en pacientes con úlceras digitales asociadas a esclerosis sistémica, la incidencia de edema periférico osciló en un rango de 13,4% a 16,1% en los pacientes tratados con 10 mg macitentán y de 6,2% a 4,5% en el grupo placebo.
Efectos sobre las pruebas de laboratorio:
Aminotransferasas hepáticas: la incidencia de elevaciones de aminotransferasas (ALT/AST) > 3 × LSN fue del 3,4% en pacientes con HAP tratados con 10 mg macitentán vs. 4,5% en el grupo placebo. Se produjeron elevaciones > 5 × LSN en el 2,5% de los pacientes con HAP tratados con 10 mg macitentán vs. el 2% del grupo con placebo.
Hemoglobina: en un estudio, en pacientes con HAP tratados con 10 mg de macitentán se observó una reducción media en la hemoglobina, frente a placebo, de 1 g/dl. Se han notificado reducciones en la concentración de hemoglobina desde el inicio hasta menos de 10 g/dl en el 8,7% de los pacientes tratados con 10 mg de macitentán y en el 3,4% del grupo placebo.
Leucocitos: en un estudio, en pacientes con HAP tratados con 10 mg de macitentán se observó una reducción de 0,7 × 10^9/l en el recuento leucocitario medio con respecto al inicial, frente a la ausencia de cambio en los pacientes tratados con placebo.
Trombocitos: en un estudio, en pacientes con HAP tratados con 10 mg de macitentán se observó una reducción en el recuento medio de plaquetas de 17 × 10^9/l, frente a una reducción media de 11 × 10^9/l en pacientes tratados con placebo.

SOBREDOSIFICACION:
Macitentán se ha administrado en una dosis única de hasta 600 mg en individuos sanos, observándose en esos casos, cefalea, náuseas y vómitos. En caso de sobredosis, se deben adoptar medidas habituales de soporte. Debido al alto grado de unión a proteínas de macitentán, es probable que la diálisis no resulte efectiva.
En caso de presentarse síntomas extrapiramidales severos se recomienda administrar anticolinérgicos.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del
Hospital Posadas
(011) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez
(011) 4962-2247 / 6666

Maxtran está sujeto a un Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por ANMAT.

PRESENTACION:
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Comprimidos recubiertos, de color blanco, codificados en una cara con isotipo de identificación Baliarda y en la otra cara con la inscripción “M 10”.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

CONSERVACION:
Mantener a temperatura no superior a 25°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 60.125
Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.
Baliarda S.A. Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o reacción adversa del medicamento.
Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico.
Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Ultima revisión: Mayo 2024

Baliarda S.A.
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

7000255