



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-7096-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 21 de Septiembre de 2020

Referencia: 1-0047-2000-000079-19-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000079-19-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

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

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 18/08/2020 15:20:18, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 18/08/2020 15:20:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 27/03/2019 08:38:02, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 27/03/2019 08:38:02.

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

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

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 18/08/2020 15:20:18 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

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

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan

de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000079-19-5

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.09.21 12:38:14 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.09.21 12:38:16 -03:00



MACITENTAN TUTEUR®
MACITENTAN 10 mg
Comprimidos recubiertos

MACITENTAN TUTEUR®
MACITENTAN 10 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta
Industria Argentina

Lea esta guía de *MACITENTAN TUTEUR®* detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es *MACITENTAN TUTEUR®* y para qué se utiliza?

MACITENTAN TUTEUR® contiene el principio activo Macitentan, que pertenece a la clase de medicamentos denominados “antagonistas de los receptores de la endotelina”.

MACITENTAN TUTEUR® se utiliza para el tratamiento a largo plazo de la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) en adultos; puede utilizarse solo o con otros medicamentos para la HAP. La HAP es la presión arterial elevada en los vasos sanguíneos que llevan sangre del corazón a los pulmones (arterias pulmonares). En personas con HAP, estas arterias pueden estrecharse, por lo que el corazón tiene que esforzarse más para bombear sangre a través de ellas. Como consecuencia, puede aparecer cansancio, mareos y dificultad para respirar.

MACITENTAN TUTEUR® ensancha las arterias pulmonares, facilitando el pasaje de sangre a través de ellas. De este modo, se reduce la presión arterial, se alivian los síntomas y mejora la evolución de la enfermedad.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo funciona ***MACITENTAN TUTEUR®*** o porqué le recetaron este medicamento, por favor consulte a su médico.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar *MACITENTAN TUTEUR®*?

No tome *MACITENTAN TUTEUR®*:

- Si es alérgico a Macitentan o a alguno de los demás componentes de este medicamento (ver **ítem 7**).
- Si está embarazada o planea quedar embarazada, o si pudiera quedar embarazada porque no utiliza un método anticonceptivo fiable. Lea la información detallada en **Embarazo**.
- Si está amamantando a su bebé. Por favor lea la información detallada en **Lactancia**.
- Si tiene una enfermedad hepática o si tiene los niveles de enzimas hepáticas muy elevados en sangre. Consulte con su médico, quién decidirá si el medicamento es adecuado para usted.

Si cumple alguno de los puntos anteriores, informe al médico.

Advertencias y precauciones

Tenga especial cuidado con *MACITENTAN TUTEUR®*

El médico le solicitará análisis de sangre antes y durante el tratamiento con ***MACITENTAN TUTEUR®*** para determinar:

- Si tiene anemia (reducción del número de glóbulos rojos)
- Si el hígado funciona correctamente

Si tiene anemia (reducción del número de glóbulos rojos), puede tener los siguientes signos.

- Mareos



MACITENTAN TUTEUR®
MACITENTAN 10 mg
Comprimidos recubiertos

- Fatiga/malestar general/debilidad
- Frecuencia cardíaca rápida, palpitaciones
- Palidez

Si experimenta cualquiera de estos signos, **informe a su médico.**

Los signos indicativos de que el hígado puede no estar funcionando correctamente son:

- Náuseas
- Vómitos
- Fiebre
- Dolor de estómago (abdomen)
- Coloración amarillenta de la piel o el blanco de los ojos (ictericia)
- Orina de color oscuro
- Picazón en la piel
- Cansancio o agotamiento inusuales (letargo o fatiga)
- Síntomas parecidos a los de la gripe (dolor articular o muscular con fiebre)

Si experimenta cualquiera de estos signos, **informe a su médico inmediatamente.**

Si tiene problemas renales, hable con el médico antes de utilizar **MACITENTAN TUTEUR®**. **MACITENTAN TUTEUR®** dará lugar a una mayor reducción de la presión arterial y de la hemoglobina en pacientes con problemas renales.

El uso de medicamentos para el tratamiento de la HAP, incluido **MACITENTAN TUTEUR®**, en pacientes con enfermedad veno oclusiva pulmonar (obstrucción de las venas pulmonares) puede producir edema pulmonar. Si experimenta signos de edema pulmonar durante el tratamiento con **MACITENTAN TUTEUR®**, cómo unrepentino e importante aumento de falta de aire y oxígeno, **informe a su médico inmediatamente.** Sumédico puede realizarle pruebas adicionales y determinará qué tratamiento es el más adecuado parausted.

Niños y adolescentes

No administrar este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos para esta población.

Edad avanzada

La información de **MACITENTAN TUTEUR®** en pacientes mayores de 75 años es limitada. **MACITENTAN TUTEUR®** se debe utilizar con precaución en este grupo de edad.

Otros medicamentos y MACITENTAN TUTEUR®

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera necesitar tomar cualquier otro medicamento. **MACITENTAN TUTEUR®** puede afectar a otros medicamentos.

Si toma **MACITENTAN TUTEUR®** junto con otros medicamentos, incluidos los que se indican a continuación, los efectos de **MACITENTAN TUTEUR®** o de los otros medicamentos pueden verse afectados. Hable con su médico si está tomando cualquiera de los medicamentos siguientes:

- Rifampicina, claritromicina, telitromicina (antibióticos utilizados para el tratamiento de infecciones).
- Fenitoína (medicamento utilizado para el tratamiento de las convulsiones).
- Carbamazepina (utilizado para el tratamiento de la depresión y la epilepsia).
- Hierba de San Juan (medicamento a base de hierbas utilizado para tratar la depresión).
- Ritonavir, saquinavir (utilizados para tratar la infección por VIH).
- Nefazodona (utilizado para el tratamiento de la depresión).



MACITENTAN TUTEUR®
MACITENTAN 10 mg
Comprimidos recubiertos

- Ketoconazol (excepto champú), itraconazol, voriconazol (medicamentos utilizados frente a las infecciones por hongos).

Consulte con su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tomar otro medicamento.

Embarazo

Si está embarazada o en periodo de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

MACITENTAN TUTEUR® puede dañar a los fetos concebidos antes, durante o poco después del tratamiento.

- Si tiene posibilidad de quedar embarazada, utilice un método anticonceptivo fiable mientras está tomando **MACITENTAN TUTEUR®**. Hable con el médico al respecto.
- No tome **MACITENTAN TUTEUR®** si está embarazada o tiene previsto quedar embarazada.
- Si queda embarazada o cree que puede haber quedado embarazada durante el tratamiento con **MACITENTAN TUTEUR®** o al poco tiempo de dejar de tomar **MACITENTAN TUTEUR®** (hasta 1 mes), acuda al médico inmediatamente.

Si es usted una mujer en edad fértil, el médico le pedirá que se realice una prueba de embarazo antes de empezar a tomar **MACITENTAN TUTEUR®** y de forma periódica (una vez al mes) durante el tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si **MACITENTAN TUTEUR®** pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con **MACITENTAN TUTEUR®**. Hable con el médico al respecto.

Conducción y uso de máquinas

MACITENTAN TUTEUR® puede provocar efectos adversos como dolores de cabeza y disminución de la tensión arterial (ver **ítem 4**) los que sumados a los síntomas de la enfermedad también pueden hacer que sea menos apto para conducir.

Información importante sobre algunos ingredientes de **MACITENTAN TUTEUR®**

Los comprimidos de **MACITENTAN TUTEUR®** contienen pequeñas cantidades de un azúcar denominado lactosa. Si tiene intolerancia a la lactosa o cualquier otro azúcar, contacte con su médico antes de tomar **MACITENTAN TUTEUR®**.

3. ¿Cómo tomar **MACITENTAN TUTEUR®?**

MACITENTAN TUTEUR® únicamente debe recetarlos un médico con experiencia en el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar.

Siga exactamente las instrucciones de administración indicadas por su médico. En caso de duda, vuelva a consultar a su médico.

Trague el comprimido entero, con un vaso de agua y no lo mastique ni lo rompa. **MACITENTAN TUTEUR®** puede tomarse con o sin alimentos. Recuerde tomar el comprimido a la misma hora cada día.

Si toma más **MACITENTAN TUTEUR® del que debe**

Si toma más comprimidos de los indicados, consulte inmediatamente a su médico.

Si olvidó tomar **MACITENTAN TUTEUR®**

Si olvida tomar **MACITENTAN TUTEUR®**, tome una dosis en cuanto lo recuerde y, a partir de entonces, siga tomando los comprimidos a las horas habituales. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con **MACITENTAN TUTEUR®**



MACITENTAN TUTEUR®
MACITENTAN 10 mg
Comprimidos recubiertos

MACITENTAN TUTEUR® es un tratamiento que deberá seguir tomando para el control de la HAP. No deje de tomar **MACITENTAN TUTEUR®** sin antes consultar con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **MACITENTAN TUTEUR®?**

Al igual que todos los medicamentos, **MACITENTAN TUTEUR®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presentan.

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

- Anemia (reducción del número de glóbulos rojos) o disminución de la hemoglobina
- Dolor de cabeza
- Bronquitis (infección de vías respiratorias)
- Nasofaringitis (inflamación de la garganta y de los conductos nasales)
- Edema (retención de líquido), especialmente en tobillos y pies

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

- Faringitis (inflamación de la garganta)
- Gripe
- Infección urinaria
- Hipotensión (presión arterial baja)
- Congestión nasal
- Resultados de análisis hepáticas elevadas
- Leucopenia (recuento reducido de glóbulos blancos en sangre)
- Trombocitopenia (recuento reducido de plaquetas en sangre)

Efectos adversos raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- Reacciones alérgicas (hinchazón alrededor de los ojos, cara, labios, lengua o garganta, picazón y/o eritema cutáneo)

Si experimenta cualquier tipo de reacción adversa, consulte a su médico, incluso si se trata de reacciones adversas que no aparecen en esta guía.

5. Sobredosificación con **MACITENTAN TUTEUR®**

En caso de sobredosificación, se deben adoptar medidas habituales de soporte, según corresponda.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

6. Conservación de **MACITENTAN TUTEUR®**

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

7. Información adicional de **MACITENTAN TUTEUR®**

Composición de **MACITENTAN TUTEUR®**

El principio activo es Macitentan. Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de Macitentan.



MACITENTAN TUTEUR®
MACITENTAN 10 mg
Comprimidos recubiertos

Los demás componentes son: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, polivinilpirrolidona, polisorbato 80, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco.

Presentación de MACITENTAN TUTEUR®: Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvg@tuteur.com.ar llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°**

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.



CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



MACITENTAN TUTEUR®
MACITENTAN 10 mg
Comprimidos recubiertos

MACITENTAN TUTEUR®
MACITENTAN 10 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **MACITENTAN TUTEUR®** contiene: Macitentan 10 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, polivinilpirrolidona, polisorbato 80, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivos, antihipertensivos para la Hipertensión Arterial Pulmonar.
Código ATC: C02KX04.

INDICACIONES

MACITENTAN TUTEUR®, 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 (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 aumentado e interviene en la hipertrofia 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 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).

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

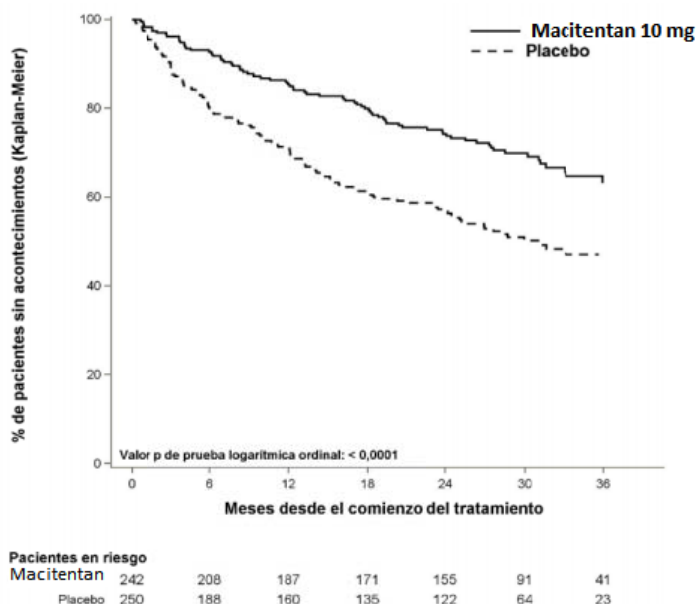


Tabla 1: Resumen de eventos de morbilidad-mortalidad

Criterios 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	Reducción de riesgo relativo (IC 97,5%)	CRI ^a (IC 97,5%)	<i>p</i> de la prueba del logaritmo del rango
Eventos de morbilidad-mortalidad ^b	53%	37%	16%	45% (24%-61%)	0,55 (0,39-0,76)	< 0,0001
Muerte ^c n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36%	0,64	0,20



MACITENTAN TUTEUR®
MACITENTAN 10 mg
Comprimidos recubiertos

				(-42%-71%)	(0,29-1,42)	
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 IV/SC n (%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			
^a = basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox ^b = % de pacientes con un evento a los 36 meses = $100 \times (1 - \text{cálculo de KM})$ ^c = 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 (CRI 0,77; IC 97,5%: 0,46-1,28).

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 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 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 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 Macitentan 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.

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



MACITENTAN TUTEUR®
MACITENTAN 10 mg
Comprimidos recubiertos

distribución (V_{ss}/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 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 (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION y ADVERTENCIAS**).

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 (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION y ADVERTENCIAS**).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado únicamente por un médico con experiencia en el tratamiento de la HAP.

Posología

MACITENTAN TUTEUR® 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.

MACITENTAN TUTEUR® se debe tomar cada día a la misma hora. Si el paciente olvida una dosis de **MACITENTAN TUTEUR®**, 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 (ver **FARMACOCINÉTICA**). Existe una experiencia clínica limitada en pacientes mayores de 75 años. Por tanto, **MACITENTAN TUTEUR®** se debe utilizar con precaución en esta población (ver **PRECAUCIONES**).

Insuficiencia hepática

Según los datos farmacocinéticos, no se precisan ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa (ver **ADVERTENCIAS y FARMACOCINÉTICA**). Sin embargo, no existe experiencia clínica con el uso de **MACITENTAN TUTEUR®** en pacientes con HAP e insuficiencia hepática moderada o severa. **MACITENTAN TUTEUR®** 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); ver **CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS**).

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 **MACITENTAN TUTEUR®** en pacientes con HAP e insuficiencia renal severa. No se recomienda el uso de **MACITENTAN TUTEUR®** en pacientes sometidos a diálisis (ver **ADVERTENCIAS y FARMACOCINÉTICA**).

Población pediátrica



MACITENTAN TUTEUR®
MACITENTAN 10 mg
Comprimidos recubiertos

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de **MACITENTAN TUTEUR®** 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 (ver **PRECAUCIONES**).

Mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos fiables (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Lactancia (ver **PRECAUCIONES**).

Pacientes con insuficiencia hepática severa (con o sin cirrosis) (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Valores de aminotransferasas hepáticas (aspartato aminotransferasa(AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) > 3 × LSN) (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS**).

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 × LSN) (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y CONTRAINDICACIONES**), 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 (ver **REACCIONES ADVERSAS**). 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 prostaciclina) cuando se han utilizado en pacientes con enfermedad venooclusiva 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 (ver **CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES**). Las mujeres no deben quedar embarazadas hasta después de un mes de suspender el tratamiento con Macitentan. Se



MACITENTAN TUTEUR®
MACITENTAN 10 mg
Comprimidos recubiertos

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 (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y FARMACOCINÉTICA**).

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

Interacción con otros medicamentos

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 (ver **FARMACOCINÉTICA**). 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.

Sildenafil: En el estado estacionario, la exposición a sildenafil 20 mg tres veces al día se incrementó en un 15% durante la administración concomitante de Macitentan 10 mg una vez al día. Sildenafil, un sustrato del CYP3A4, no afectó a la farmacocinética de Macitentan, mientras que se produjo una reducción



MACITENTAN TUTEUR®
MACITENTAN 10 mg
Comprimidos recubiertos

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 sildenafil.

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 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 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.

Inductores potentes del CYP3A4: El tratamiento concomitante con 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.

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 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 (ver **Datos preclínicos de seguridad**). 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 (ver **CONTRAINDICACIONES**).

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 (ver **CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS**). 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.

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 (ver **Datos preclínicos de seguridad**). No se puede excluir el riesgo para los lactantes. El uso de Macitentan está contraindicado durante la lactancia (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Fertilidad masculina

Se observó atrofia tubular testicular en animales macho después del tratamiento con Macitentan (ver **Datos preclínicos de seguridad**). Se desconoce la relevancia de este hallazgo 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 (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

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.



MACITENTAN TUTEUR®
MACITENTAN 10 mg
Comprimidos recubiertos

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 máquinas

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 máquinas. 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%, ver **ADVERTENCIAS**). 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 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
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis, bronquitis
	Frecuentes	Faringitis, gripe, infección urinaria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia, hemoglobina disminuida ⁵
	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 mediastínicos	Frecuentes	Congestión nasal ¹
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Edema, retención de líquidos ³

¹ Información obtenida del análisis de datos acumulados de estudios controlados con placebo

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

²La 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 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

⁴Aminotransferasas 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.

⁵Hemoglobina

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 menos de 10 g/dl en el 8,7% de los pacientes tratados con Macitentan 10 mg y en el 3,4% de los pacientes tratados con placebo.

⁶Leucocitos

En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, Macitentan 10 mg se asoció a una reducción de $0,7 \times 10^9/l$ en el recuento leucocitario medio respecto al inicio frente a la ausencia de cambio en los pacientes tratados con placebo.

⁷Trombocitos

En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, Macitentan 10 mg se asoció a una reducción en el recuento medio de plaquetas de $17 \times 10^9/l$ frente a una reducción media de $11 \times 10^9/l$ en pacientes tratados con placebo.

Población pediátrica

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



MACITENTAN TUTEUR®
MACITENTAN 10 mg
Comprimidos recubiertos

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 Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

PRESENTACIÓN

MACITENTAN TUTEUR®: Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.



CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



MACITENTAN TUTEUR®
MACITENTAN 10 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER

TUTEUR
MACITENTAN 10 mg

Lote:

Vencimiento:



CASTAGNA Edgardo Dario



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



MACITENTAN TUTEUR®
MACITENTAN 10 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

MACITENTAN TUTEUR®
MACITENTAN 10 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta
Industria Argentina

Envase conteniendo 15 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **MACITENTAN TUTEUR®** contiene:

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

MACITENTAN TUTEUR®, Comprimidos recubiertos, debe ser almacenado en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para la presentación de 30 comprimidos recubiertos.



CASTAGNA Edgardo Dario



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

23 de septiembre de 2020

DISPOSICIÓN N° 7096

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

CERTIFICADO N° 59296

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000079-19-5

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

MACITENTAN 10 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

663113



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

Buenos Aires, 23 DE SEPTIEMBRE DE 2020.-

DISPOSICIÓN N° 7096

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59296**

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

N° de Legajo de la empresa: 9949

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: MACITENTAN TUTEUR

Nombre Genérico (IFA/s): MACITENTAN

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

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

MACITENTAN 10 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 58 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 24 mg NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 4 mg NÚCLEO 1
POLIVINILPIRROLIDONA 3 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,5 mg NÚCLEO 1
POLISORBATO 80 0,5 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 0,6 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,375 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 0,3 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,225 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 15, 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C02KX04

Acción terapéutica: Antihipertensivos, antihipertensivos para la Hipertensión Arterial Pulmonar.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: MACITENTAN TUTEUR®, 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.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
VICROFER S.R.L.	7384/17	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

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

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

VICROFER S.R.L.	7384/17	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
-----------------	---------	-----------------	-------------------------	---------------------

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DR. JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA 5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
VICROFER S.R.L.	7384/17	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000079-19-5



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932