



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Disposición**

**Número:** DI-2024-3963-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 2 de Mayo de 2024

**Referencia:** 1-0047-2000-000850-22-9

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000850-22-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma BALIARDA S.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,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma BALIARDA S.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 MAXTRAN 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 BALIARDA S.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\_VERSION03.PDF / 0 - 22/02/2024 07:08:42, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 01/06/2023 07:43:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 23/12/2022 13:33:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 23/12/2022 13:33:55 .

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 BALIARDA S.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 - 06/12/2023 21:48:01 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 22/02/2024 07:08:42 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. Inscríbese 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° 1-0047-2000-000850-22-9

rl

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina  
Date: 2024.05.02 15:27:58 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio  
Administradora Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRÓNICA - GDE  
Date: 2024.05.02 15:28:00 -03:00



## Proyecto

Información para el paciente

**MAXTRAN**

**MACITENTAN 10 mg**

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Expendio bajo receta

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguna de las reacciones adversas que sufre es grave o si tiene cualquier reacción adversa no mencionada en este prospecto, INFÓRMELA INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.

### ¿Qué contiene MAXTRAN?

Contiene *macitentán*, una sustancia que pertenece a una clase de medicamentos llamados antagonistas de los receptores de endotelina.

En las personas que padecen hipertensión arterial pulmonar (HAP) la presión arterial en los vasos sanguíneos que llevan sangre del corazón a los pulmones (arterias pulmonares) se encuentra elevada. Esto se debe a la acción de la endotelina, una sustancia natural que causa que los vasos sanguíneos se estrechen, dificultando el flujo de sangre.

Macitentán bloquea la acción de la endotelina; de este modo se dilatan las arterias pulmonares, haciendo más fácil al corazón bombear la sangre a través de estas. Esto baja la presión sanguínea, alivia los síntomas y mejora la evolución de la enfermedad.

### ¿En qué pacientes está indicado el uso de MAXTRAN?

MAXTRAN está indicado en monoterapia o en combinación, para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (aumento de la presión en las arterias de los pulmones), en adultos.

### ¿En qué casos no debo tomar MAXTRAN?

No debe tomarlo si usted:

-Es alérgico (hipersensible) a macitentán o a cualquiera de los componentes del producto (ver “Información adicional”).

-Está embarazada, o planea quedar embarazada, o si no utiliza métodos anticonceptivos fiables.

-Se encuentra amamantando.

-Presenta problemas hepáticos graves (con o sin cirrosis).

-Presenta niveles muy elevados de enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa -AST- y/o alanina aminotransferasa -ALT-) en sangre.

Este medicamento no debe ser administrado en menores de 18 años.

### ¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?



Sí, usted debe informarle si:

- Padece problemas hepáticos.
- Padece anemia o disminución de los niveles de hemoglobina en sangre.
- Padece enfermedad venooclusiva pulmonar (obstrucción de las venas pulmonares).
- Presenta signos de edema pulmonar (como un repentino e importante aumento de falta de aire y oxígeno)
- Padece problemas renales o presenta disminución de la presión arterial.

**¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o podría estarlo?**

Sí, debe informarle si esta embarazada o presume estarlo, como así mismo si planea quedar embarazada, dado que el uso de MAXTRAN no está recomendado durante el embarazo.

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

**¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?**

Sí, debe informarle si está amamantando, dado que el uso de MAXTRAN no está recomendado durante la lactancia.

**¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?**

Sí, debe informarle todos los medicamentos que está tomando, incluyendo todos aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. Esto es importante ya que macitentán, puede afectar la acción y depuración de otros medicamentos y/o éstos pueden afectar la acción del producto. En especial infórmele si está bajo tratamiento con:

- medicamentos antibióticos como rifampicina, ciprofloxacina, eritromicina, claritromicina, telitromicina.
- medicamentos antiepilépticos como carbamazepina, fenitoína.
- medicamentos antifúngicos como itraconazol, ketoconazol, voriconazol, fluconazol, miconazol.
- nefazodona, hierba de San Juan.
- medicamentos como ritonavir, saquinavir.
- medicamentos como amiodarona, verapamilo, diltiazem.
- riociguat
- anticonceptivos hormonales (como norestisterona, etinilestradiol)
- Otros medicamentos como ciclosporina, sildenafilo, warfarina, rosuvastatina.
- piperina (suplemento).

**¿Qué dosis debo tomar de MAXTRAN y por cuánto tiempo?**

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

La dosis recomendada es de 10 mg, una vez al día.

**¿Si padezco problemas de riñón o de hígado, es necesario modificar la dosis de MAXTRAN?**

No, no es necesario modificar la dosis.

**¿En pacientes de edad avanzada, es necesario modificar la dosis de MAXTRAN?**

No, no es necesario modificar la dosis.

**¿Cómo debo tomar MAXTRAN?**





**BALIARDA S.A.**

---

*Si necesitara mayor información sobre reacciones adversas, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de MAXTRAN en la página web de Baliarda: [www.baliarda.com.ar](http://www.baliarda.com.ar).*

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

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede 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.

**Si lo desea, puede comunicarse con Baliarda S.A. vía email a [farmacovigilancia@baliarda.com.ar](mailto:farmacovigilancia@baliarda.com.ar) o con nuestro centro de atención telefónica: 4122-5818.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

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

“Este medicamento es libre de gluten.”

*Última revisión: ....*



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por: HERRMANN Alejandro Eugenio  
CUIL 20164256538



**BALIARDA S.A.**

---

Proyecto de Rótulo de Envase Primario

**MAXTRAN**  
**MACITENTAN 10 mg**



**BALIARDA**

Lote Nro.:

Vto:



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por:  
FERREYRA Margarita Estela  
CUIL 27149502594

Firmado digitalmente por:  
TASSONE Marcelo Gustavo  
CUIL 20175464841





**BALIARDA S.A.**

Proyecto de Rótulo de Envase Secundario

**MAXTRAN**

**MACITENTAN**

Comprimidos recubiertos

Expendio bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos recubiertos

**FÓRMULA**

*Cada comprimido de Maxtran contiene:*

Macitentan                    10,00 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, polisorbato 80, povidona K30, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, c.s.p 1 comprimido.

**POSOLOGÍA**

Según prospecto interno.

***Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.***

*Conservación:* mantener a temperatura ambiente no superior a 25°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.:

Lote Nro.:

Vto:

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

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

*Igual rótulo para el envase conteniendo: 30 y 60 comprimidos.*



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por:  
FERREYRA Margarita Estela  
CUIL 27149502594

Firmado digitalmente por:  
TASSONE Marcelo Gustavo  
CUIL 20175464841

---

Proyecto de Prospecto  
MAXTRAN  
**MACITENTAN 10 mg**  
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Expendio bajo receta

**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, talco, c.s.p. 1 comprimido.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

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

**INDICACIONES:**

Esta 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 idiopáticas o heredable, asociada a trastornos del tejido conjuntivo y a cardiopatía congénita corregida simple.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

**FARMACODINAMIA**

*Mecanismo de acción:*

La endotelina (ET)-1 y sus receptores (ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>) 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 antagonista potente de los receptores de la endotelina (ARE), ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>, activo por vía oral y aproximadamente 100 veces más selectivo *in vitro* para ET<sub>A</sub>. 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.

**FARMACOCINÉTICA:**

*Absorción:* macitentán alcanza las concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 8 horas después de la administración. A partir de entonces, las concentraciones plasmáticas de este 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 macitentan y a su metabolito permanece inalterada en presencia de alimentos. Por lo tanto, macitentan se puede administrar con o sin alimentos.

Después de la administración repetida, la farmacocinética de macitentan es proporcional a la dosis hasta los 30 mg, inclusive.

*Distribución:* macitentan y su metabolito se unen aproximadamente un 99% a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina y, en menor medida, a la alfa-1-glicoproteína ácida. Se distribuyen bien en los tejidos y el volumen de distribución aparente es de aproximadamente 50 litros y 40 litros para macitentan y su metabolito, respectivamente.

*Biotransformación:* macitentan 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:* macitentan 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:* en la farmacocinética de macitentan y de su metabolito no tienen un efecto clínicamente relevante la edad, el sexo o el origen étnico.

*Insuficiencia renal:* la exposición a macitentan 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 macitentan se redujo en un 21%, 34% y 6% y en un 20% y 25% del metabolito en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa, respectivamente. Estas reducciones se consideran clínicamente no relevantes.

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

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 o con insuficiencia renal.

#### *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 macitentan, 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 macitentan 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-)  $> 3 \times \text{LSN}$ .

**ADVERTENCIAS:**

*Generales:* no se ha establecido la relación riesgo/beneficio de macitentan en pacientes con HAP (grupo I, según la OMS).

*Efectos hepáticos:* en estudios clínicos, en pacientes tratados con macitentan, 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 ( $> 3 \times \text{LSN}$ ), no se debe iniciar el tratamiento con macitentan. En pacientes con insuficiencia hepática moderada no está recomendado el uso de macitentan.

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  $> 2 \times \text{LSN}$ , o de síntomas consistentes con enfermedad hepática (como ictericia), se debe suspender el tratamiento con macitentan. 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 ARE, incluyendo macitentan. En estudios controlados con placebo, estas reducciones se estabilizaron después de las primeras 4-12 semanas de tratamiento con macitentan 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 macitentan. Se deben realizar determinaciones de las concentraciones de hemoglobina antes de iniciar el tratamiento y luego repetir las a lo largo del mismo.

*Enfermedad venooclusiva pulmonar:* se han notificado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostaciclina) cuando se han utilizado en pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar. Se debe considerar la posibilidad de que exista una enfermedad venooclusiva pulmonar en pacientes con HAP tratados con macitentan y 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 macitentan. 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 macitentan provoca toxicidad en la reproducción. Este riesgo es desconocido en mujeres embarazadas, por lo tanto, el uso de macitentan durante el embarazo, está contraindicado.

*Lactancia:* estudios en animales han mostrado que macitentan 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 macitentan 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 deben quedar embarazadas hasta después de 1 mes de suspender el tratamiento con macitentan. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con macitentan.

*Fertilidad:* en estudios en animales, se ha observado atrofia tubular testicular luego del tratamiento con macitentan. Se desconoce si macitentan 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 macitentan en pacientes con HAP e insuficiencia hepática moderada o severa.

*Insuficiencia renal:* no existe experiencia clínica con el uso de macitentan en pacientes con HAP e insuficiencia renal severa. No se recomienda el uso de macitentan en pacientes sometidos a diálisis.

*Población pediátrica:* no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de macitentan en pacientes menores de 18 años.

*Pacientes de edad avanzada:* se debe tener precaución cuando se administra macitentan en pacientes mayores de 75 años.

***Interacciones medicamentosas:***

*Estudios in vitro:*

In vitro se ha observado que macitentan 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<sub>1B1</sub> y OATP<sub>1B3</sub>).
- no son sustratos relevantes de OATP<sub>1B1</sub> y OATP<sub>1B3</sub>; 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 transportadores de expulsión de toxinas y multifármacos (MATE<sub>1</sub> y MATE<sub>2-K</sub>).

---

-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).

Macitentan inhibe la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) a concentraciones intestinales clínicamente relevantes.

Macitentan 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 macitentan. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de macitentan 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 macitentan 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 macitentan con inhibidores moderados dobles de CYP3A4 y de CYP2C9 (como fluconazol, amiodarona).

Asimismo se recomienda precaución cuando se administra macitentan 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 macitentan con 600 mg de rifampicina (inductor potente de CYP3A4), puede reducir la exposición en el estado estacionario de macitentan en un 79%, sin afectar la exposición del metabolito.

*Ketoconazol:* al coadministrar macitentan 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 macitentan. 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. 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 macitentan con una dosis única de 25 mg de warfarina, no tuvo ningún efecto sobre la exposición a S-warfarina (sustrato del CYP2C9) o R-warfarina (sustrato del CYP3A4). El efecto farmacodinámico de warfarina en el RIN no se vio afectado por macitentan.

*Sildenafil:* en el estado estacionario, la exposición a 20 mg de sildenafil, tres veces al día se incrementó en un 15% durante la administración concomitante de 10mg/día de macitentan. Sildenafil, es un sustrato del CYP3A4, no afectó a la farmacocinética de macitentan 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 macitentan con 100 mg/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 macitentan y su metabolito.

*Anticonceptivos hormonales*: no se han observado interacciones clínicamente relevantes, luego de la administración conjunta de macitentan 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 macitentan 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 macitentan 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 frecuentes*: 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 macitentan y placebo, respectivamente.

\*\**Edema/retención de líquidos*: en un estudio a largo plazo, la incidencia de edema en los pacientes con HAP tratados con 10 mg de macitentan versus 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 macitentan versus 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 macitentan 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 macitentan versus 4,5% en el grupo placebo. Se produjeron elevaciones > 5 × LSN en el 2,5% de los pacientes con HAP tratados con 10 mg macitentan versus 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  $0,7 \times 10^9/l$  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  $17 \times 10^9/l$  frente a una reducción media de  $11 \times 10^9/l$  en pacientes tratados con placebo.

### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

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 y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247/6666.

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

### **PRESENTACIÓN:**

Envases conteniendo 15, 30 y 60 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". Núcleos: color blanco.

*Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.*

### **Conservación:**

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico

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

“Este medicamento es libre de gluten.”

*Última revisión:* .....



TASSONE Marcelo Gustavo  
CUIL 20175464841



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por:  
FERREYRA Margarita Estela  
CUIL 27149502594



7 de mayo de 2024

**DISPOSICIÓN N° 3963**

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

**CERTIFICADO N° 60125**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000850-22-9**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

MACITENTAN 10 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

677642



SIERRAS Roberto  
Daniel  
CUIL 20182858685

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  
(C1087AAI), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1

Buenos Aires, 7 DE MAYO DE 2024.-

**DISPOSICIÓN N° 3963**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 60125**

La Administradora 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: BALIARDA S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6890

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: MAXTRAN

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

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

MACITENTAN 10 mg
------------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

POVIDONA K 30 3 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 59,8 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 102) 17,5 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 101) 10 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,5 mg NÚCLEO 1
POLISORBATO 80 0,2 mg NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 4 mg NÚCLEO 1
POLIETILENGLICOL 3000 0,61 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 1,2 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,44 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,75 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: BLÍSTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

BLÍSTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (1 BLISTER X 15

COMPRIMIDOS).

30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (3 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS O 2 BLISTERS X 15 COMPRIMIDOS).

60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (6 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS O 4 BLISTERS X 15 COMPRIMIDOS).

Presentaciones: 15, 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGIDO DE LA HUMEDAD.

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: Antihipertensivo para la hipertensión arterial pulmonar (HAP).

Vía/s de administración: ORAL

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 idiopáticas o heredable, asociada a trastornos del tejido conjuntivo y 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
ECZANE PHARMA S.A.	DISP. NRO.: DI-2022-9084-APN-ANMAT#MS	DEAN FUNES 353	AVELLANEDA - 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

ECZANE PHARMA S.A.	DISP. NRO.: DI-2022-9084- APN-ANMAT#M	DEAN FUNES 353	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
--------------------	--	----------------	---------------------------------	------------------------

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ECZANE PHARMA S.A.	DISP. NRO.: DI-2022-9084- APN-ANMAT#M	DEAN FUNES 353	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000850-22-9



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

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