



UVEREN®

Macitentan 10 mg
Comprimidos Recubiertos - Vía oral
Industria Argentina - Venta bajo receta

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Descripción	Cantidad
Macitentan	10.0 mg
Lactosa monohidrato	38.86 mg
Celulosa microcristalina	15.75 mg
Almidón glicolato de sodio	2.80 mg
Povidona	2.10 mg
Estearato de magnesio	0.35 mg
Polisorbato 80	0.14 mg
Opadry II White	2.80 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivos, Antihipertensivos para la Hipertensión arterial pulmonar.
Código ATC: C02KX04.

INDICACIONES

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), para reducir la morbilidad y el riesgo de muerte.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción:

La endotelina (ET)-1 y sus receptores (ETA y ETB) 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 el daño orgánico. Macitentan es un antagonista potente de los receptores de la endotelina ETA y ETB, activo por vía oral, que impide la unión de la ET-1 a sus receptores. Macitentan presenta gran afinidad y ocupación mantenida de los receptores de ET en células del músculo liso de la arteria pulmonar humana y tiene propiedades fisicoquímicas que favorecen la penetración en el tejido pulmonar enfermo. Uno de los metabolitos de macitentan (ATC-132577) también es farmacológicamente activo con los receptores ET y se estima que es un 20% igual de potente a la droga madre in vitro. En modelos de hipertensión pulmonar, macitentan redujo selectivamente la presión arterial pulmonar media sin afectar la presión sanguínea sistémica, evitó la hipertrofia arterial pulmonar y la remodelación del ventrículo derecho, y aumentó significativamente la media de supervivencia.

Farmacocinética:

La farmacocinética de macitentan y su metabolito activo se han documentado principalmente en individuos sanos. La exposición a macitentan en pacientes con HAP fue aproximadamente 1,3 veces superior que en individuos sanos (tanto para el ABC y para la C_{max}). La exposición al metabolito activo, que es aproximadamente 5 veces menos potente que macitentan, fue aproximadamente 1,3 veces superior respecto a los individuos 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 10 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 metabolito activo 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 su metabolito activo permanece inalterada en presencia de alimentos y, por tanto, macitentan se puede tomar con o sin alimentos.

Distribución:

Macitentan y su metabolito activo ACT-132577 se distribuyen bien en los tejidos tal como indica un volumen de distribución (V_{ss}/F) aparente de aproximadamente 50 l y 40 l para macitentan y ACT-132577, respectivamente. Macitentan y su metabolito activo se unen de forma importante a las proteínas plasmáticas (>99%), principalmente a la albúmina y, en menor medida, a la

alfa-1-glucoproteína ácida.

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 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. Para estas vías el CYP2C9 tiene un rol predominante, con contribuciones menores del CYP2C8, CYP2C19 y CYP3A4.

Eliminación:

Macitentan solo se excreta después de un amplio metabolismo. La principal vía de excreción es a través de la orina, que representa aproximadamente la eliminación del 50% de la dosis.

Poblaciones especiales:

No hay un efecto clínicamente relevante de la edad, el sexo o el origen étnico en la farmacocinética de macitentan y su metabolito activo.

Insuficiencia Renal: La exposición a macitentan y su metabolito activo se incrementó en 1,3 y 1,6 veces, respectivamente, en pacientes con insuficiencia renal severa. Este aumento no se considera clínicamente relevante.

Insuficiencia Hepática: La exposición a macitentan se redujo en un 21%, 34% y 6% y la del metabolito activo en un 20%, 25% y 25% en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada o severa, respectivamente. Esta reducción no se considera clínicamente relevante.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

No se observaron efectos adversos en los estudios de toxicidad tras dosis repetidas en ratones, ratas y perros, hasta 39 semanas de iniciado el tratamiento con exposiciones de 2 a 6 veces la exposición en humanos con dosis de 10 mg/día. 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.

Toxicidad a largo plazo:

No se observaron efectos adversos hepáticos en los estudios a largo plazo conducidos en ratones, ratas y perros, con exposiciones de 12 a 116 veces la exposición en humanos.

Carcinogenicidad:

Los 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 a exposiciones superiores a 7 y 23 veces la exposición terapéutica humana, en ratas y perros, respectivamente. Después de 2 años de tratamiento, se observó atrofia tubular testicular en ratas con una exposición 4 veces superior a la humana.

Toxicidad reproductiva

Macitentan no afectó la fertilidad de ratas macho y hembra a exposiciones que oscilaron entre 18 y 44 veces la exposición en humanos, respectivamente, y no afectó el número, la motilidad, ni la morfología de los espermatozoides en las ratas macho. No se observaron hallazgos testiculares en ratones después del tratamiento de hasta 2 años. Macitentan fue teratogénico en conejos y ratas a exposiciones 32 y 48 veces la exposición terapéutica humana, respectivamente. 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. El tratamiento de ratas jóvenes entre el día 4 y el 114 postnatales provocó una reducción del aumento del peso y atrofia testicular a exposiciones 7 veces la exposición terapéutica humana. La fertilidad no se vio afectada.

Otros datos (toxicidad local, fototoxicidad, inmunotoxicidad):

Macitentan no fue genotóxico en una batería estándar de ensayos in vivo e in vivo. Macitentan no fue fototóxico in vivo.

Farmacodinámica:

En individuos sanos, macitentan administrado en dosis únicas y en dosis múltiples aumento las concentraciones plasmáticas de ET-1. En un estudio aleatorizado, cruzado de cuatro ramas y controlado con placebo y control positivo, realizado con individuos sanos, las dosis repetidas de 10 mg y 30 mg de macitentan no tuvieron un efecto significativo en el intervalo QT.

Eficacia y seguridad clínicas:

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, basado en eventos y de Fase 3 (SERAPHIN) en 742 pacientes con HAP sintomática, que fueron aleatorizados a tres grupos de tratamiento (para recibir placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] o 10 mg [N = 242] de macitentan una vez al día), con el fin de evaluar el efecto a largo plazo sobre la morbilidad y la mortalidad. En la etapa basal, la mayoría de los pacientes que participaron en el estudio (64%) recibieron una dosis estable de terapia específica para la HAP, como inhibidores de la fosfodiesterasa (61%) y/o prostanoïdes 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 (EOT), definido como: muerte por cualquier causa, septotomía auricular, trasplante de pulmón o inicio de prostanoïdes intravenosos o subcutáneos, 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 al basal, un empeoramiento de los síntomas de HAP (empeoramiento de la CF de la OMS o insuficiencia cardíaca derecha) y la necesidad de un nuevo tratamiento para la HAP. Un comité de adjudicación independiente, ciego en cuanto a la asignación de tratamiento, confirmó todos los acontecimientos.

La duración media del tratamiento fue de 101, 116 y 118 semanas para el grupo que recibió el placebo, el grupo tratado con 3 mg de macitentan, y el grupo tratado con 10 mg de macitentan, respectivamente, hasta un máximo de 188 semanas con macitentan. Los pacientes que suspendieron el tratamiento antes de finalizar el estudio (EOS) fueron seguidos hasta el final de dicho estudio para controlar su estado general. La tasa de determinación para estos pacientes fue mayor al 95%. La edad promedio de todos los pacientes fue de 46 años (rango de 12 a 85 años) siendo la mayoría caucásicos (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 heredable 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%]).

El tratamiento con macitentan 10 mg, en comparación con el placebo produjo una reducción del riesgo del 45% (Hazard ratio [HR] 0,55; IC del 97,5%: 0,39 a 0,76; p de la prueba del logaritmo del rango < 0,0001). El efecto terapéutico se estableció de forma precoz y se mantuvo durante el estudio.

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. En comparación con el placebo, el riesgo de muerte relacionada con la HAP (14/250 placebo; 7/242 macitentan) o de hospitalización como consecuencia de la HAP (82/250 placebo; 49/242 macitentan), se redujo en un 50% (p<0,001). Otros criterios de valoración secundarios definidos en el protocolo del estudio fueron los cambios observados en la distancia recorrida en 6 minutos (TM6M) según la clase funcional de la OMS, y el tiempo hasta la muerte por cualquier causa. En comparación con el placebo, macitentan mostró efectos positivos y estadísticamente significativos. No se observaron diferencias significativas entre el macitentan y el placebo en relación a la mortalidad por cualquier causa. Se evaluaron los parámetros hemodinámicos en un subgrupo de paciente (placebo [N=67], macitentan 10 mg [N=57]) después de 6 meses de tratamiento. Los pacientes tratados con macitentan 10 mg lograron una reducción media del 36,5% (97,5% IC: 21,7 a 49,2%) en la resistencia vascular pulmonar y un aumento del 0,58 l/min/m² (97,5% IC: 0,28 a 0,93 l/min/m²) en el índice cardíaco, en comparación con el grupo tratado con el placebo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debería ser iniciado únicamente por un médico con experiencia en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Uveren resulta eficaz cuando se utiliza en monoterapia o en combinación con inhibidores de la fosfodiesterasa-5 o prostanoïdes inhalados/orales. Los comprimidos recubiertos no se deben romper y se deben tragar enteros, con agua.

Dosificación habitual:

Uveren se debe tomar por vía oral en una dosis de 10 mg una vez al día, con o sin alimentos.

Instrucciones especiales de dosificación:

Pacientes con insuficiencia hepática: Según los datos de farmacocinética, no se

precisan ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa (ver "Farmacodinámica"). No existe experiencia clínica con el uso de macitentan en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Uveren en este grupo de pacientes (ver "Advertencias y Precauciones"). **Pacientes con insuficiencia renal:** Según los datos de farmacocinética, no se precisa ajuste de la dosis en pacientes con 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 Uveren en pacientes con insuficiencia renal severa o sometido a diálisis. **Pacientes de edad avanzada:** No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver "Farmacocinética").

Niños y adolescentes: Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de macitentan en niños de menos de 12 años de edad. Existe una experiencia clínica limitada en pacientes mayores de 12 años.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formulación
- Embarazo
- Mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos fiables
- Antes de iniciar el tratamiento, valores elevados de aminotransferasas hepáticas (aspartato aminotransferasas [AST] y/o alanino aminotransferasa [ALT] > 3 x LSN) (ver "Advertencias y Precauciones").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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 Uveren en pacientes con niveles basales elevados de aminotransferasas (>3 x LSN). Debido a la falta de datos clínicos, el tratamiento con Uveren no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa.

Se debe realizar una determinación de los niveles de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con Uveren y repetir el estudio cuando el médico así lo indique. 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 x LSN o de síntomas clínicos de daño hepático (por ejemplo, ictericia), se debe suspender el tratamiento con Uveren. Podrá considerarse la reanudación del tratamiento con Uveren una vez que los niveles de enzimas hepáticas hayan retornado a los valores normales en pacientes que no han experimentado síntomas clínicos de daño hepático. Se recomienda el asesoramiento de un hepatólogo.

Concentración de hemoglobina:

Como sucede con otros AREs, el tratamiento con macitentan se ha asociado a una reducción en la concentración de hemoglobina. En los estudios controlados con placebo, las reducciones en la concentración de hemoglobina relacionadas con macitentan ocurrieron de forma temprana y los niveles se mantuvieron 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 Uveren en pacientes con anemia severa antes del tratamiento. Se recomienda medir las concentraciones de hemoglobina antes del inicio del tratamiento y repetir las determinaciones durante el tratamiento según esté clínicamente indicado.

Enfermedad veno-oclusiva pulmonar:

Se han notificado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostacilinas) cuando se han utilizado en pacientes con enfermedad veno-oclusiva 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 venosa oclusiva pulmonar.

Pacientes con insuficiencia renal:

Los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa tienen mayor riesgo de experimentar una caída en la presión sanguínea y anemia durante el tratamiento con Uveren. Por tanto, se debe considerar el control de la presión arterial y de la hemoglobina. No hay experiencia clínica en el uso de Uveren en pacientes con insuficiencia renal severa ni en pacientes sometidos a diálisis, por consiguiente, no se recomienda el uso de Uveren en este grupo de pacientes.

Hipertensión arterial pulmonar en pacientes con infección por VIH, fármacos y toxinas:

Existe experiencia clínica limitada en el uso de Uveren en pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a la infección por el VIH, a fármacos y a toxinas.

Fertilidad:

Uso en mujeres en edad fértil: Ver "Embarazo/Lactancia".

Fertilidad en los hombres: Se observó el desarrollo de atrofia tubular testicular en animales macho después del tratamiento de por vida con macitentan en ratas. Se desconoce la importancia de este hallazgo para los humanos, pero no se puede excluir un potencial efecto adverso sobre la espermatogénesis.

Excipientes:

Uveren contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar Uveren.

INTERACCIONES

El metabolismo de macitentan a su metabolito activo es catalizado principalmente por el CYP3A4, con una contribución menor del CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19. A concentraciones clínicamente relevantes, macitentan y su metabolito activo no son sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 y macitentan no es un sustrato de P-gp, MDR-1. A concentraciones clínicamente relevantes, macitentan y su metabolito activo no t inhiben o inducen al citocromo P450 (CYP), ni inhiben a la mayoría de los transportadores hepáticos o renales de los principios activos, tales como P-gp, MDR-1, Mate1, Mate2-K, BSEP, NTCp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 y OAT3. A concentraciones clínicamente relevantes, macitentan inhibe BRCP in vitro.

Las investigaciones específicas de las interacciones con otros medicamentos revelaron lo siguiente:

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 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. Los datos correspondientes no están disponibles para el acenocumamol y el fencoprumon.

Sildenafil:

En el estado estacionario, la exposición a sildenafil 20 mg tres veces al día durante la administración concomitante de macitentan 10 mg una vez al día, incrementó en un 15 % para el AUC y en un 26% para la Cmax. La exposición al metabolito activo de sildenafil se incrementó en un 8% para el AUC y en un 10% para la Cmax durante la administración concomitante de macitentan. Sildenafil, un sustrato del CYP3A4, no afectó la farmacocinética de macitentan (incremento del AUC en un 6% y disminución de la Cmax en un 1%), mientras que hubo una reducción del 15% del AUC y una reducción del 18% de la Cmax para el 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 al día, un inhibidor potente del CYP3A4, la exposición expresada como AUC de una dosis oral única de 10 mg de macitentan se incrementó en aproximadamente 2 veces. La Cmax aumentó en un 28% en presencia de ketoconazol. El AUC y la Cmax del metabolito activo de macitentan se redujeron en un 26% y en un 51%, respectivamente. Debe tenerse precaución si macitentan se utiliza en forma simultánea con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, ritonavir, y saquinavir).

Fluconazol:

En la presencia de 400 mg diarios de fluconazol, un inhibidor dual moderado de CYP3A4 y CYP2C9, la exposición a macitentan podría aumentar aproximadamente 3,8 veces según el modelo farmacocinético fisiológico (PBPK). Se recomienda evitar el uso concomitante con inhibidores duales moderados del CYP3A4 y CYP2C9 (por ejemplo, fluconazol y amiodarona). También se recomienda evitar el uso concomitante con un inhibidor moderado del CYP3A4 (por ejemplo, ciprofloxacina, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, verapamilo) y un inhibidor moderado del CYP2C9 (por ejemplo, miconazol, piperina).

Ciclosporina A:

El tratamiento concomitante con Ciclosporina A 100 mg dos veces al día, un inhibidor combinado del CYP3A4 y OATP, no alteró la exposición en estado estacionario de macitentan (incremento del AUC en un 10% y disminución de la Cmax en un 3%) ni de su metabolito activo (disminución en el AUC y la Cmax en un 3% y 4%, respectivamente) un grado clínicamente relevante.

Rifampicina:

El tratamiento concomitante con rifampicina 600 mg al día, un potente inductor del CYP3A4, redujo la exposición en estado estacionario de macitentan expresado como AUC y la Cmax en un 79% y 60%, pero no afectó la exposición al metabolito activo (sin cambios en el AUC y un incremento de la Cmax en un 17%). Se debe considerar la disminución de la eficacia de macitentan en presencia de un potente inductor del CYP3A4 tal como la rifampicina.

Anticonceptivos hormonales:

La administración de 10 mg de macitentan una vez al día no influyó en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (1 mg de noretisterona y 35 µg de etinilestradiol).

Drogas que son sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama:

Macitentan 10 mg una vez al día no afectó la farmacocinética del riociguat oral o rosuvastatina (riociguat 1 mg; rosuvastatina 10 mg).

EMBARAZO, LACTANCIA

Embarazo:

Debido al alto riesgo de mortalidad para la madre y el niño, la HAP constituye una contraindicación para el embarazo. Existe limitada información (casos aislados) sobre el uso de Uveren durante el embarazo. Se desconoce el riego potencial para los seres humanos. Los estudios experimentales en animales han demostrado su teratogenicidad, las mujeres tratadas con Uveren deben ser advertidas sobre el potencial riesgo del fármaco para el niño. Uveren está contraindicado en el embarazo (ver "Contraindicaciones"). El tratamiento con Uveren sólo se debe iniciar en mujeres en edad fértil una vez verificada la ausencia de embarazo, y cuando se haya proporcionado la información apropiada sobre métodos confiables de anticoncepción y verificado que se utiliza un sistema anticonceptivo confiable. Las mujeres no deben quedar embarazadas hasta 1 mes después de la discontinuación de Uveren. Teniendo en cuenta la posible falla de los métodos anticonceptivos hormonales durante el tratamiento con Uveren y considerando el riesgo de que el embarazo pueda agravar la hipertensión pulmonar, se recomienda realizar pruebas de embarazo durante el tratamiento con Uveren para permitir una detección temprana del embarazo.

Lactancia:

Se desconoce si macitentan se excreta en la leche materna. En ratas, macitentan y sus metabolitos se excretan durante la lactancia. La lactancia no está recomendada durante el tratamiento con Uveren.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS

No se han realizado estudios correspondientes.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia de los estudios clínicos: la seguridad de macitentan se evaluó en un ensayo controlado con placebo a largo plazo en 742 pacientes con HAP sintomática, en un estudio controlado con placebo en 379 pacientes con hipertensión esencial, y en un estudio controlado con placebo en 178 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. La determinación de la frecuencia no tiene en cuenta otros factores como la variación de duración del estudio, las condiciones preexistentes, y las características basales de los pacientes. La frecuencia se informa de acuerdo con la clasificación de órganos con la siguiente definición: Muy frecuentes (≥1/10) Frecuentes (≥1/100, <1/10) Poco frecuentes (≥1/1000, <1/100) Raras (≥1/10000, <1/1000) Muy raras (<1/10000) Tabla 1: Reacciones Adversas

	HAP Doble-ciego (SERAPHIN)		Agrupado Doble ciego**		Frecuencia*
Clasificación por órganos y sistemas	Macitentan 10 mg (N=242)	Placebo (N=249)	Macitentan 10 mg (N=423)	Placebo (N=370)	
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis	14%	10%	9%	7%	Muy frecuentes
Bronquitis	12%	6%	10%	6%	Muy frecuentes
Faringitis	6%	3%	4%	2%	Frecuentes
Gripe	6%	2%	5%	2%	Frecuentes
Infección urinaria	9%	6%	6%	5%	Frecuentes
Gastroenteritis	3%	1%	2%	1%	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Anemia	13%	3%	11%	2%	Muy frecuentes
Leucopenia	2,5%	1,6%	1,7%	1,1%	Frecuentes
Trombocitopenia	5%	2,8%	3,3%	2,2%	Frecuentes
Aumento de aminotransferasas (ALAT/ASAT >3xULN)	3,4%	4,5%	3,1%	3,9%	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	14%	9%	11%	10%	Muy frecuentes
Trastornos vasculares					
Hipotensión #	7%	4,4%	5,7%	3,8%	Muy frecuentes
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	N=194	N=184	N=249	N=230	
	Female	Female	Female	Female	
Trastornos menstruales (principalmente sangrado)	5%	1%	4%	1%	Frecuentes
Quiste ovárico	1,5%	0%	1%	0%	Frecuentes

*Incidencias en pacientes mujeres en tratamiento

** Los estudios combinados doble ciego incluyen: AC-055-302 (SERAPHIN) en PAH, AC-055-201 en hipertensión esencial y AC-055B201 en fibrosis pulmonar idiopática. # Debido a los efectos vasodilatadores del macitentan, se pueden esperar efectos sobre la presión arterial.

Como los pacientes del estudio doble ciego de hipertensión esencial (AC-055-201) eran hipertensos al inicio del estudio (ya que esta era la indicación en estudio), los datos agrupados no incluyeron este estudio.

Reacciones adversas posteriores a la comercialización:

Trastornos del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad (angioedema, prurito y rash cutáneo).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: congestión nasal.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: edema, retención de líquidos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

El edema /retención de líquidos ha sido asociado con el uso de ERAs y también es una manifestación clínica de la insuficiencia del ventrículo derecho y de la enfermedad HAP subyacente. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la incidencia de EAs de edema en grupos de macitentan 10 mg y placebo fue 11,0 eventos/100 pacientes-año entro los tratados con macitentan 10 mg en comparación con 12,5 eventos/100 pacientes-año entre los tratados con el placebo. La hipotensión se ha asociado al uso de antagonistas del receptor de endotelina. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la hipotensión como un EA se reportó para el 7,0% y el 4,4% de los pacientes con macitentan 10 mg y placebo, respectivamente. Esto corresponde a 3,5 eventos/100 pacientes año entre los tratados con macitentan 10 mg en comparación con 2,7 eventos/100 pacientes-año entre los tratados con el placebo.

Anomalías analíticas:

Aminotransferasas hepáticas: La incidencia de elevación de transaminasas (ALT/AST) >3 x LSN fue del 3,4% en el grupo tratado con macitentan 10 mg y del 4,5% en el grupo del placebo, en un estudio doble ciego realizado en pacientes con HAP. Las elevaciones >5 x LSN se produjeron en el 2,5% de los pacientes en el grupo tratado con macitentan 10 mg frente al 2% de los pacientes en el grupo tratado con placebo.

Hemoglobina: En un estudio doble ciego realizado en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció con una disminución media de la hemoglobina en comparación con el placebo de 1 g/dl. En el 8,7% de los pacientes tratados con 10 mg de macitentan y en el 3,4% de los pacientes tratados con el placebo se reportó una disminución del valor inicial en la concentración de hemoglobina por debajo de 10 g/dl.

Leucocitos: En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció a una disminución en el recuento leucocitario medio respecto al valor basal de 0,7 x 10⁹/l frente a una disminución media de 11 x 10⁹/l en los pacientes tratados con placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente 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

SOBREDOSIS

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

Signos y síntomas:

Se observaron reacciones adversas de cefalea, náuseas y vómitos. Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, la sobredosis también podría provocar hipotensión.

Tratamiento:

En caso de sobredosis, se deben adoptar medidas habituales de soporte, según proceda 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 de: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247 Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

PRESENTACIÓN

Blísters de Aluminio/PVC/PE/PVDC blanco opaco. Conteniendo 3 blísters de 10 comprimidos recubiertos cada uno.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

No utilice Uveren después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en el blíster después de "VTO".

La fecha de vencimiento es el último día de ese mes.

No tire los medicamentos por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59.867

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. "ESTE MEDICAMENTO TIENE PLAN DE GESTION DE RIESGO"

Laboratorios Aspen S.A.

Dirección: Remedios 3439/43, C.A.B.A

Web: www.aspen-lab.com / farmacovigilancia@aspen-lab.com

Teléfonos: (011) 4-637-6367 / 8850

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica

Elaborado en: - Virgilio 844/56, C.A.B.A.