

SIM EXPRESS

Información dirigida a los profesionales de la salud

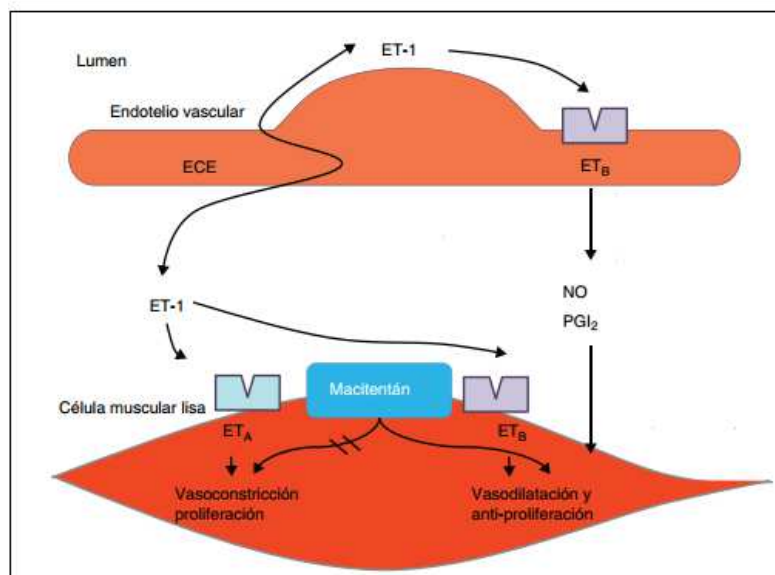
Macitentan

Agente cardiovascular. Antihipertensivo para la hipertensión arterial pulmonar. Código ATC: C02KX04

Mecanismo de acción

El *macitentan* es un antagonista de los receptores de endotelina 1 (ET1)¹. Compite con la unión de la ET1 a los receptores ET-A y ET-B situados en las células del músculo liso vascular y el endotelio, con una afinidad *in vitro* aproximadamente 100 veces superior por los receptores ET-A que por los receptores ET- B. Presenta una cinética de disociación relativamente lenta, lo que resulta en una ocupación mantenida de los receptores de ET. Esto previene la activación, mediada por la ET1, de otros sistemas de segundos mensajeros que dan lugar a vasoconstricción y proliferación de células del músculo liso. Figura N° 1

Figura N° 1: Macitentan. Mecanismo de acción



ET: endotelina; ETA y ETB: receptores de endotelina; NO: óxido nítrico; PGI₂: prostaglandina I₂.

Adaptación: Wills B. y col. Nuevos agentes para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Rev Colomb Cardiol. 2014;21(6):399-408. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90379884&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=203&ty=57&accion=L&origen=zonalectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=203v21n06a90379884pdf001.pdf

¹ La endotelina 1 y sus receptores (ET-A y ET-B) median en diferentes efectos como vasoconstricción, fibrosis, proliferación, hipertrofia e inflamación.

En condiciones de enfermedad como la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP), el sistema local de la ET1 está aumentado e interviene en la hipertrofia vascular y el daño orgánico.

Dosificación

Adultos

La dosis recomendada es de 10 mg/una vez al día, vía oral. No se han evaluado dosis mayores.

Poblaciones especiales

Pacientes con 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* en pacientes con HAP e insuficiencia renal severa. No se recomienda el uso de *macitentan* en pacientes sometidos a diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

Según los datos farmacocinéticos, no se precisan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa; sin embargo, no existe experiencia clínica con el uso de *macitentan* en pacientes con HAP e insuficiencia hepática moderada o severa.

Macitentan no debe iniciarse en pacientes con insuficiencia hepática severa, o elevación de las aminotransferasas hepáticas (AST, ALT) clínicamente significativa, 3 veces por encima del Límite Superior de Normal (LSN).

Pacientes geriátricos

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años. Existe una experiencia clínica limitada en pacientes mayores de 75 años; por lo tanto, *macitentan* se debe utilizar con precaución en esta población.

Niños

La seguridad y eficacia de *macitentan* no se ha determinado en pacientes pediátricos.

Farmacocinética:

Absorción: no es afectada por los alimentos. En voluntarios sanos se observó que un desayuno con alto contenido en grasa no afecta la concentración del fármaco ni la de su metabolito activo. Las concentraciones plasmáticas máximas de *macitentan* se alcanzan aproximadamente 8 horas después de la administración.

Distribución: tanto el fármaco como el metabolito activo se unen a la albúmina y a la glicoproteína-1-alfa, en un porcentaje mayor al 99%.

Metabolismo: hepático extenso. *Macitentan* se metaboliza principalmente a través del Cit.P3A4 y en menor extensión por el Cit.P2C19, a su metabolito activo ACT-132577 (aproximadamente 5 veces menos potente que *macitentan*). Se estima que este metabolito contribuye en un 40% a la actividad farmacológica del *macitentan*. Otras vías metabólicas proporcionan productos sin actividad farmacológica.

Excreción: *macitentan* sólo se excreta después de un amplio metabolismo. La principal vía de excreción es la renal, 50% de la dosis. En heces: 24%.

Tiempo de vida media: aproximadamente 16 h. La vida media de eliminación del metabolito activo es de aproximadamente 48 h.

Efectos adversos

Efectos hematológicos: anemia (13%), disminución de la hemoglobina (8,7%).

Efectos hepáticos: aumento de los niveles de aminotransferasas hepáticas (2,1-3,4%).

Efectos inmunológicos: gripe (6%). Durante la comercialización se notificaron reacciones de hipersensibilidad (angioedema, prurito, rash).

Efectos neurológicos: dolor de cabeza (14%).

Efectos renales: enfermedades infecciosas de las vías urinarias (9%).

Efectos respiratorios: bronquitis (12%), nasofaringitis/faringitis (20%).

Otros: se han reportado casos de hipotensión arterial.

Embarazo

Macitentan ha sido clasificado por la **FDA como categoría X en el embarazo, en todos los trimestres** (estudios en seres humanos y animales han demostrado anormalidades fetales o existe evidencia de riesgo fetal basados en experiencias humanas, o ambos; y el riesgo de su uso en mujeres embarazadas claramente supera cualquier posible beneficio). *Macitentan* está **contraindicado en mujeres que están o pueden estar embarazadas.**

Se desconoce si atraviesa la placenta humana.

Lactancia

La evidencia disponible y/o los consensos de expertos no son concluyentes para determinar el riesgo del lactante cuando la madre se administra *macitentan*.

Se desconoce si *macitentan* o sus metabolitos activos se excretan en la leche humana; sin embargo, ambos compuestos se excretan en la leche de ratas lactantes. Debido al potencial de toxicidad grave de *macitentan* en el lactante, se debe decidir si se suspende la lactancia o se interrumpe el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Precauciones

- No se ha establecido el balance beneficio/riesgo de *macitentan* en pacientes con HAP en clase funcional I de la Organización Mundial de la Salud.

- Las **mujeres en edad fértil** en tratamiento con *macitentan* deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces para evitar el embarazo durante el tratamiento y hasta 1 mes después de interrumpido el mismo. Se debe descartar la existencia de embarazo antes de iniciar la terapia, mensualmente durante el tratamiento y 1 mes después de suspenderlo. Informar a la paciente acerca del riesgo potencial para el feto.

- *Macitentan* puede producir **disminución del hematocrito y de la hemoglobina**, se recomienda monitorear los parámetros hematológicos antes del inicio del tratamiento y repetir las determinaciones durante el tratamiento según esté clínicamente indicado. Su uso no está recomendado en pacientes con anemia severa.

- Dado que se han presentado casos de **hepatotoxicidad**, elevación de las transaminasas sérica e insuficiencia hepática con otros antagonistas de los receptores de la endotelina, se recomienda realizar una determinación de los niveles de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con *macitentan* y, luego, mensualmente. En caso de que se produzcan elevaciones clínicamente relevantes e inexplicables de las transaminasas, o si las elevaciones se acompañan de un aumento en la bilirrubina > 2 veces del LSN, o de síntomas clínicos de daño hepático (p. ej., ictericia), se debe suspender el tratamiento.

- Con otros antagonistas de los receptores de la endotelina ocurrieron efectos adversos sobre la **espermatogénesis**.

- Se debe interrumpir el tratamiento si se produce edema pulmonar en pacientes con **enfermedad pulmonar veno-oclusiva**. 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 veno-oclusiva pulmonar.

- 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.

- Evitar el uso concomitante con **inductores fuerte del Cit.P3A4**, tales como: rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina, fenitoína.

- Evitar el uso concomitante con **inhibidores fuertes del Cit.P3A4**, tales como: itraconazol, ketoconazol, voriconazol, claritromicina, ritonavir, saquinavir.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al *macitentan* o alguno de los componentes del producto.

- Embarazo y lactancia.

- Mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos fiables.

- Pacientes con insuficiencia hepática severa (con o sin cirrosis).

- Valores de aminotransferasas hepáticas > 3 veces el LSN.

Indicaciones Terapéuticas

Usos terapéuticos aprobados por la **ANMAT**:

- En monoterapia o en combinación, para el tratamiento a largo plazo de la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) en pacientes adultos clasificados como clase funcional II a III de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Se ha demostrado su eficacia en una población con HAP, incluidos aquéllos con HAP idiopática o heredable, HAP asociada a trastornos del tejido conjuntivo e HAP asociada a cardiopatía congénita corregida simple.

Usos terapéuticos aprobados por la **FDA**:

- Para el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) (OMS Grupo I) en adultos, para retrasar la progresión de la enfermedad incluyendo la muerte, la iniciación de la terapia con prostanoides o el empeoramiento clínico.

Se estableció la eficacia de *macitentan*, ya sea como monoterapia o en combinación con inhibidores de la fosfodiesterasa-5 o prostanoides inhalados u orales, en el ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo SERAPHIN (n = 742), en pacientes con HAP en su mayor parte de clase funcional II o III de la clasificación de la OMS, tratados por un periodo promedio de 2 años.

Producto comercializado en Argentina que contiene *macitentan*:

Producto comercial	Laboratorio
Opsumit®	Biotoscana Farma S.A.

INFORMACIÓN ANEXA

Clasificación Clínica de la Hipertensión Pulmonar. OMS. 2013²

Grupo I. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

Grupo II. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardíaca izquierda

Grupo III. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades pulmonares y/o a hipoxemia

Grupo IV. Hipertensión pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica (HPTEC)

Grupo V. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros

Hipertensión Arterial Pulmonar. Clase Funcional. OMS.

La valoración de la clase funcional de los pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar es fundamental, ya que se asocia al pronóstico, y se divide en cuatro categorías de menor a mayor gravedad según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

CLASE I: Pacientes que no presentan limitación en la actividad física habitual; normalmente la actividad física no causa aumento de la disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.

CLASE II: Pacientes que presentan una limitación moderada en sus actividades físicas. No presentan malestar en reposo pero la actividad física normal causa aumento de la disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.

CLASE III: Pacientes que presentan una limitación marcada en sus actividades físicas. No presentan malestar en reposo pero la actividad física menor causa aumento de la disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.

CLASE IV: Pacientes incapaces de realizar una actividad física y al descansar presentan síntomas de fallo ventricular derecho. La disnea y/o la fatiga pueden presentarse en reposo y los síntomas aumentan con la mínima actividad física.

Bibliografía

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de macitentan. 23/07/2015. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-macitentan-opsumit.pdf>
- ANMAT. Disposición 1705/15. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2015/Dispo_1705-15.pdf
- Micromedex Inc-2015
- Simonneau G. et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. Journal of the American College of Cardiology. Volume 62, Issue 25_S, December 2013. Disponible en: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleID=1790599>
- Wills B. y col. Nuevos agentes para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Rev Colomb Cardiol. 2014;21(6):399-408. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90379884&pident_usuario=0&pcontid=&pident_revista=203&ty=57&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=203v21n06a90379884pdf001.pdf

² 5º Congreso Mundial de Hipertensión Pulmonar. Niza. Francia 2013.