

Ricentan Duo

Macitentan 10 mg

Tadalafilo 40 mg

Comprimido recubierto

Vía de administración: oral

Venta bajo receta

INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de **Ricentan Duo** contiene: Macitentan 10,00 mg; Tadalafilo 40,00 mg. Excipientes: lactosa hidratada, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, polivinilpirrolidona, polisorbato, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco. **Este medicamento es Libre de Gluten. Contiene Lactosa.**

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: antihipertensivos para hipertensión arterial pulmonar.

INDICACIONES

Ricentan Duo (Macitentan y Tadalafilo) está indicado para:

• el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP, Grupo 1 de la Organización Mundial de la Salud [OMS]) para reducir la morbilidad en pacientes de clase funcional (FC) II o III de la OMS.

Ricentan Duo debe utilizarse en pacientes que actualmente son tratados concomitantemente con dosis estables de 10 mg de Macitentan y 40 mg de Tadalafilo (20 mg x 2) como comprimidos separados.

Pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos (<18 años de edad): no se ha establecido la seguridad y eficacia de **Ricentan Duo** en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descripción

Código ATC: C02KX54

Mecanismo de acción

Ricentan Duo combina dos agentes orales con mecanismos de acción sinérgicos para mejorar la hipertensión arterial pulmonar: Macitentan, un antagonista de los receptores de endotelina, y Tadalafilo, un inhibidor de la PDE5. Dado que **Ricentan Duo** contiene tanto Macitentan como Tadalafilo, debe considerarse el mecanismo de acción de cada componente.

Macitentan

La endotelina (ET)-1 y sus receptores (ETA y ETB) median una serie de efectos deletéreos como la vasoconstricción, fibrosis, proliferación, hipertrofia e inflamación. En condiciones de enfermedad como la HAP, el sistema local de ET está regulado al alza y está implicado en la hipotrofia vascular y en el daño de los órganos.

El Macitentan es un antagonista dual de los receptores ETA y ETB, activo por vía oral, que impide la unión de la ET-1 a sus receptores. El Macitentan presenta una mayor afinidad y una ocupación sostenida de los receptores de la ET en las células musculares lisas de la arteria pulmonar humana y tiene propiedades fisiocuánticas que favorecen la penetración en el tejido pulmonar. En estudios con animales, la penetración de Macitentan en los tejidos pulmonares fue mayor en ratas con hipertensión pulmonar inducida que en ratas normales. En modelos de hipertensión pulmonar, el Macitentan redujo selectivamente la presión arterial pulmonar media sin afectar a la presión arterial sistémica, disminuyó la hipertrofia arterial pulmonar y la remodelación del ventrículo derecho, y aumentó significativamente la supervivencia en comparación con las ratas tratadas con un vehículo.

Tadalafilo

El Tadalafilo es un potente y selectivo inhibidor de la PDE5, la enzima responsable de la degradación del guanosín monofosfato cíclico (GMPc). La hipertensión arterial pulmonar se asocia a una menor liberación de óxido nítrico por parte del endotelio vascular y a la consiguiente reducción de las concentraciones de GMPc en el músculo liso vascular pulmonar. La PDE5 es la fosfodiesterasa predominante en la vasculatura pulmonar. La inhibición de la PDE5 por el Tadalafilo aumenta las concentraciones de GMPc, lo que da lugar a la relajación de la célula muscular lisa vascular pulmonar y a la vasodilatación del lecho vascular pulmonar.

Propiedades farmacodinámicas

Dado que **Ricentan Duo** contiene Macitentan y Tadalafilo, deben considerarse los efectos farmacodinámicos de cada componente.

Macitentan

En sujetos sanos, el Macitentan aumentó de forma dependiente de la dosis las concentraciones plasmáticas de ET-1 en dosis únicas y múltiples.

Electrofisiología cardiaca: En un estudio aleatorizado, controlado con placebo y cruzado de cuatro vías con un control positivo en sujetos sanos, las dosis repetidas de 10 mg y 30 mg de Macitentan no tuvieron un efecto significativo sobre el intervalo QTc.

Tadalafilo

Efecto sobre la presión arterial y la frecuencia cardiaca

El Tadalafilo 20 mg administrado a sujetos masculinos sanos no produjo diferencias significativas en comparación con el placebo en la presión arterial sistólica y diastólica en decúbito supino (diferencia en la disminución media máxima de 1,6/0,8 mm Hg, respectivamente) y en la presión arterial sistólica y diastólica en bipedestación (diferencia en la disminución media máxima de 0,2/4,6 mm Hg, respectivamente). Además, no hubo ningún efecto significativo sobre la frecuencia cardiaca.

Nitratos: en estudios de farmacología clínica, se demostró que el Tadalafilo (5 a 20 mg) potencia el efecto hipotensor de los nitratos. Por lo tanto, el uso de Tadalafilo en pacientes que toman cualquier forma de nitratos está contraindicado.

Antihipertensivos: cuando se evaluó Tadalafilo y ciertos fármacos antihipertensivos orales (amlodipina, enalapril, metoprolol, bendrofluazida, bloqueadores de los receptores de angiotensina II) en estudios de interacción farmacológica, las dosis de Tadalafilo de 10 mg o 20 mg no dieron lugar a un aumento clínicamente significativo de los efectos antihipertensivos de esos medicamentos. El análisis de los datos del ensayo clínico fase 3 publicado tampoco mostró diferencias en los acontecimientos adversos en los pacientes que tomaban Tadalafilo con o sin medicamentos antihipertensivos.

Alfabloqueantes: se investigaron las posibles interacciones hemodinámicas de Tadalafilo con un alfabloqueante no selectivo (doxazosina 4 mg y 8 mg), un alfabloqueante selectivo [1A] (tamsulosina 0,4 mg) y un alfabloqueante selectivo [1] (alfuzosina 10 mg) en estudios aleatorizados, a doble ciego y con diseño cruzado. Se registraron la presión arterial (PA) y la frecuencia cardiaca antes de la dosis y durante 24 horas después de esta.

El Tadalafilo 20 mg aumentó el efecto hipotensor de 8 mg de doxazosina produciendo una disminución media máxima de la presión arterial sistólica en bipedestación que fue significativamente mayor que la del placebo (una diferencia media de 9,8 mm Hg). El análisis de los valores atípicos de la presión arterial mostró que el número de sujetos con una presión arterial sistólica en bipedestación inferior a 85 mm Hg fue mayor después de la doxazosina más Tadalafilo (28%) que de la doxazosina más placebo (6%). Otro estudio de farmacología clínica investigó la dosis más baja de 4 mg de doxazosina. Los cambios producidos en ese estudio fueron comparables a los observados en el estudio anterior. Un estudio adicional realizado con doxazosina (hasta 4 mg diarios) añadida a Tadalafilo (5 mg diarios) también mostró un aumento de la respuesta, y síntomas asociados a una disminución de la presión arterial.

En los sujetos en tratamiento con tamsulosina, Tadalafilo 10 mg y 20 mg produjeron aumentos máximos promediados de la presión arterial sistólica en bipedestación similares a los del placebo (diferencia media de 1,7 y 2,3 mm Hg, respectivamente). Ningún sujeto que tomara tamsulosina tuvo una disminución de la presión arterial sistólica en bipedestación inferior a 85 mm Hg. Un estudio adicional realizado con tamsulosina (0,4 mg) añadida a Tadalafilo (5 mg diarios) también mostró resultados similares, ya que solo dos de los 37 sujetos mostraron una presión arterial sistólica y diastólica significativamente baja tras la administración de Tadalafilo y tamsulosina. En los sujetos que recibieron alfuzosina, Tadalafilo 20 mg también produjo una disminución máxima de la presión arterial sistólica que no fue significativamente diferente de la obtenida tras el placebo (diferencia media de 4,35 mm Hg). Un sujeto que tomaba alfuzosina tenía una presión arterial sistólica asintomática inferior a 85 mm Hg.

No se observaron eventos adversos vasodilatadores cuando se administró Tadalafilo con tamsulosina o alfuzosina. Se notificaron mareos, vértigo y síncope tras la administración de Tadalafilo con doxazosina.

Efectos sobre otros parámetros cardíacos/hemodinámicos

En pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) estable e isquemia demostrable con el ejercicio, Tadalafilo 10 mg no fue inferior al placebo con respecto al efecto sobre el tiempo de isquemia. En otro estudio doble ciego, controlado con placebo, para evaluar los efectos de Tadalafilo en la perfusión miocárdica en pacientes con enfermedad arterial coronaria, el Tadalafilo 20 mg no tuvo un efecto significativo en el flujo sanguíneo miocárdico, tanto en reposo como durante el estrés farmacológico con dobutamina.

El Tadalafilo en dosis de hasta 500 mg no modificó significativamente el gasto cardíaco y no afectó significativamente a la respuesta hemodinámica de los pacientes al ejercicio.

No se observaron cambios relacionados con el Tadalafilo en las medidas electrocardiográficas, incluido el intervalo QTc, tras la administración de dosis únicas de Tadalafilo de hasta 500 mg y dosis múltiples de hasta 100 mg una vez al día durante 21 días, a sujetos sanos o pacientes con disfunción eréctil. Se obtuvieron los ECG antes y después de la dosis, abarcando el período desde la T_{max} esperada de Tadalafilo (2 horas) hasta la T_{max} esperada del metabolito primario (metilacetol glucuronido, 24 horas).

El efecto de una dosis única de 100 mg de Tadalafilo (2,5 veces la dosis recomendada) sobre el intervalo QT se evaluó en el momento de la concentración máxima de Tadalafilo en un estudio cruzado aleatorizado, doblemente ciego, controlado con placebo y activo (butilida intravenosa) en 90 hombres sanos de 18 a 53 años. El cambio promedio en el QTc (corrección del QT de Fridericia) para el Tadalafilo, en relación con el placebo, fue de 3,5 milisegundos (IC del 90% de ambos lados=1,9, 5, 1). El cambio promedio en el QTc (corrección del QT individual) para el Tadalafilo, en relación con el placebo, fue de 2,8 milisegundos (IC del 90% de ambos lados=1,2, 4,4). En este estudio, el aumento promedio de la frecuencia cardiaca asociado a una dosis de 100 mg de Tadalafilo en comparación con el placebo fue de 3,1 latidos por minuto.

En los estudios de farmacología clínica, Tadalafilo 10 mg y 20 mg no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la prolongación del tiempo de sangrado inducida por el ácido acetilsalicílico o los cambios inducidos por la warfarina en el tiempo de protrombina.

Efectos sobre la visión

En un estudio para evaluar los efectos de una dosis única de 40 mg de Tadalafilo sobre la visión, no se detectó ninguna alteración de la discriminación del color (azul/verde) mediante la prueba de 100 tonos de Farnsworth-Munsell. Este hallazgo es consecuente con la baja afinidad del Tadalafilo por la PDE6 en comparación con la PDE5. Además, no se observaron efectos sobre la agudeza visual, los electroretinogramas, la presión intraocular o la pupilometría. En todos los estudios clínicos con Tadalafilo 10 mg o 20 mg, los informes de cambios en la visión del color fueron poco frecuentes (< 0,1% de los pacientes).

Efectos sobre las características del esperma

Se realizaron tres estudios en hombres de 45 a 70 años para evaluar el efecto potencial sobre la espermatogénesis de Tadalafilo 10 mg (un estudio de 6 meses) y 20 mg (un estudio de 6 meses y otro de 9 meses) administrados una vez al día. En los 3 estudios, no hubo efectos adversos sobre la morfología o la motilidad de los espermatozoides. Tampoco hubo cambios significativos en las concentraciones medias de las hormonas reproductivas, la testosterona, la hormona luteinizante o la hormona folículo estimulante con 10 mg o 20 mg de Tadalafilo en comparación con el placebo. No se observó ninguna disminución de la concentración de esperma en el estudio de Tadalafilo 20 mg administrado durante 6 meses. En el estudio de Tadalafilo 10 mg durante 6 meses y en el estudio de Tadalafilo 20 mg durante 9 meses, los resultados mostraron una disminución estadísticamente significativa de la concentración media de esperma en relación con el placebo. Se desconoce su relevancia clínica para la fertilidad humana. En el estudio de 9 meses (n=125 [Tadalafilo 20 mg], n=128 [placebo]), la disminución de la concentración de espermatozoides se asoció en unos pocos pacientes (pero no en todos) con una mayor

frecuencia eyaculatoria, lo que puede ser resultado de la mejora de la función sexual relacionada con el Tadalafilo.

Relación exposición-respuesta

Un análisis de la exposición a Tadalafilo y de la distancia recorrida en 6 minutos en sujetos con HAP en el estudio de fase 3, generó un aumento previsto por el modelo en la distancia recorrida en 6 minutos desde el inicio de 35,6 metros (30,5, 39,6 metros) y 38,09 metros (33,52, 43,20 metros) a las 16 semanas de administración de 20 mg y 40 mg diarios, asumiendo la mediana (percentiles 10 y 90) de la exposición a Tadalafilo en estado estacionario.

Propiedades Farmacocinéticas

Una dosis única de 10 mg de Macitentan y 40 mg de Tadalafilo como comprimido combinado a dosis fija demostró ser bioequivalente a la administración de Macitentan 10 mg y Tadalafilo 40 mg de forma concomitante y como dosis única en sujetos sanos en condiciones de ayuno (N=162). Dado que **Ricentan Duo** contiene Macitentan y Tadalafilo, deben tenerse en cuenta las propiedades farmacocinéticas de los componentes individuales.

Macitentan

Se estudió la farmacocinética de Macitentan y de su metabolito activo principalmente en sujetos sanos. Una comparación de estudios cruzados muestra que las exposiciones a Macitentan y su metabolito activo en pacientes con HAP son similares a las observadas en sujetos sanos. Las concentraciones plasmáticas mínimas de Macitentan en pacientes con HAP no se vieron influidas por la severidad de la enfermedad. Tras la administración repetida de dosis de ≤30 mg, la farmacocinética de Macitentan es proporcional a la dosis.

Los estados estables de Macitentan y su metabolito activo se alcanzan al cabo de 3 y 7 días, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas máximas de Macitentan se alcanzaron 8 horas después de la administración y el área bajo la curva durante el intervalo de dosificación de 24 h (AUC₀₋₂₄, por sus siglas en inglés) y la concentración máxima (C_{max}) de Macitentan fueron proporcionales a la dosis en el rango de dosis probado (1 a 30 mg una vez al día). Como se preveía a partir de la t_{1/2} observada de 16 horas y 48 horas para Macitentan y su metabolito activo, respectivamente, la acumulación de Macitentan fue mínima (aproximadamente 1,5 veces) mientras que la del metabolito activo fue de unas 8,5 veces.

El Macitentan y sus metabolitos circulantes están altamente unidos (>99%) a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, en todas las especies, incluido el hombre.

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas de Macitentan se alcanzan unas 8 horas después de su administración. Posteriormente, las concentraciones plasmáticas de Macitentan y su metabolito activo disminuyeron lentamente, con una semivida de eliminación aparente de aproximadamente 16 horas y 48 horas, respectivamente.

En sujetos sanos, la exposición a Macitentan y a su metabolito activo no se modifica en presencia de alimentos y, por lo tanto, Macitentan puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

El Macitentan y su metabolito activo ACT-132577 se distribuyen bien en los tejidos, como indica un volumen aparente de distribución (Vss/F) de aproximadamente 50 L y 40 L, respectivamente.

El Macitentan y su metabolito activo están altamente unidos a las proteínas plasmáticas (>99%) principalmente a la albúmina y en menor medida a la alfa 1 glicoproteína ácida.

Metabolismo

El Macitentan tiene cuatro vías metabólicas primarias. Macitentan sufre principalmente la despropilación oxidativa de la sulfamida para formar un metabolito farmacológicamente activo. Esta reacción depende del sistema del citocromo P450, principalmente CYP3A4 con una contribución menor de CYP2C19. También se forman cantidades muy pequeñas del metabolito activo por CYP2C8 y CYP2C9. El metabolito activo circula en el plasma humano y puede contribuir al efecto farmacológico general.

Otras vías metabólicas dan lugar a productos sin actividad farmacológica. En estas vías, el CYP2C9 desempeña un papel predominante con contribuciones menores del CYP2C8, CYP2C19 y CYP3A4.

Eliminación

Macitentan se excreta solo después de una extensa metabolización. La principal vía de excreción es la orina, que representa aproximadamente el 50% de la dosis.

Tadalafilo

En un rango de dosis de 2,5 a 20 mg, la exposición al Tadalafilo (ABC) aumentó proporcionalmente con la dosis en sujetos sanos. Entre 20 y 40 mg, se observa un ABC aproximadamente 1,5 veces mayor, lo que indica un aumento menos que proporcional de la exposición en todo el intervalo de dosis de 2,5 a 40 mg. Durante la dosificación de Tadalafilo de 20 y 40 mg una vez al día, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan en 5 días, y la exposición es aproximadamente 1,3 veces mayor que después de una dosis única. Las fosfodiesteras son una familia diversa de enzimas que tienen diferentes distribuciones tisulares y funciones, pero que todas actúan en última instancia para hidrolizar los nucleótidos cíclicos, terminando así sus acciones. Se conocen once clases de fosfodiesteras, muchas de ellas con subtipos identificados por su estructura y función. La PDE5 es una de las principales enzimas hidrolizadoras de GMPc en la vasculatura pulmonar.

Los estudios *in vitro* han demostrado que el Tadalafilo es un potente inhibidor de la PDE5. La PDE5 es una enzima que se encuentra en el músculo liso vascular pulmonar, el músculo liso visceral, el cuerpo cavernoso, el esqueleto esquelético, las plaquetas, el riñón, el pulmón, el cerebro y el páncreas. El efecto del Tadalafilo es más selectivo sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesteras. El Tadalafilo es > 10.000 veces más selectivo para la PDE5 que para las enzimas PDE1, PDE2, PDE4 y PDE7, que se encuentran en el corazón, el cerebro, los vasos sanguíneos, el hígado y otros órganos. El Tadalafilo es >10.000 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y los vasos sanguíneos. Esta selectividad de la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la PDE3 es una enzima implicada en la contractilidad cardiaca. Además, el Tadalafilo es aproximadamente 700 veces más potente para la PDE5 que para la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. El Tadalafilo es también >9.000 veces más potente para la PDE5 que para la PDE8 a la PDE10. El Tadalafilo es 14 veces más potente para la PDE5 que para la PDE11A1 y 40 veces más potente para la PDE5 que para la PDE11A4, dos de las cuatro formas conocidas de la PDE11. La PDE11 es una enzima que se encuentra en la próstata humana, los testículos, el músculo esquelético y en otros tejidos. *In vitro*, el Tadalafilo inhibe la actividad de la PDE11A1 recombinante humana y, en menor grado, la de la PDE11A4 y concentraciones dentro del rango terapéutico. La función fisiológica y las consecuencias clínicas de la inhibición de la PDE11 en los seres humanos no se han definido.

Absorción

El Tadalafilo se absorbe fácilmente tras su administración oral y la concentración máxima plasmática promedio observado (C_{max}) se alcanza en la mediana de tiempo de 4 horas tras la administración. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta del Tadalafilo tras su administración oral.

La velocidad y el grado de absorción del Tadalafilo no se ven influidos por los alimentos, por lo que el Tadalafilo puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

El volumen de distribución aparente promedio es de aproximadamente 77 L en estado de equilibrio, lo que indica que el Tadalafilo se distribuye en los tejidos. En concentraciones terapéuticas, el 94% del Tadalafilo en el plasma se une a las proteínas. La unión a las proteínas no se ve afectada por el deterioro de la función renal.

Metabolismo

El Tadalafilo se metaboliza predominantemente por la isoforma 3A4 del citocromo P450 (CYP). El principal metabolito circulante es el glucuronido de metilacetol. Este metabolito es al menos 13.000 veces menos potente que el Tadalafilo para la PDE5. En consecuencia, no se espera que sea clínicamente activo en las concentraciones de metabolitos observadas.

Eliminación

La depuración oral promedio de Tadalafilo es de 3,4 L/h en estado de equilibrio y la vida media terminal media es de 15 horas en sujetos sanos. El Tadalafilo se excreta predominantemente como metabolitos inactivos, principalmente en las heces (aproximadamente el 61% de la dosis) y en menor medida en la orina (aproximadamente el 36% de la dosis).

Poblaciones especiales

En los pacientes con hipertensión pulmonar que no recibían bosentan concomitante, la exposición media al Tadalafilo en estado estacionario tras 40 mg fue un 26% mayor en comparación con la de los voluntarios sanos. No hubo diferencias clínicamente relevantes en la C_{max} en comparación con los voluntarios sanos. Los resultados sugieren una menor depuración en los pacientes con hipertensión pulmonar en comparación con los voluntarios sanos.

Pacientes pediátricos: no se ha estudiado la farmacocinética de **Ricentan Duo** en pacientes pediátricos. Sin embargo, se dispone de datos sobre el Macitentan. El Tadalafilo no ha sido evaluado en individuos menores de 18 años.

Macitentan

Se evaluó la farmacocinética de Macitentan y su metabolito ACT-132577 en 16 pacientes pediátricos (5 tenían entre 6 y 11 años y 11 eran adolescentes de 12 a 17 años) con hipertensión arterial pulmonar. A los pacientes pediátricos del subgrupo de peso corporal ≥25 kg y ≥50 kg se les administró una dosis de 7,5 mg una vez al día de Macitentan (8 pacientes).

Se administró una dosis de 10 mg de Macitentan una vez al día a pacientes pediátricos con un peso corporal de ≤50 kg (8 pacientes). La exposición al Macitentan, basada en la C_{max} y el AUCt, estuvo en un rango similar independientemente del peso y la edad. En comparación con los datos de adultos de 20 pacientes tratados con 10 mg de Macitentan una vez al día en un estudio publicado, la exposición a Macitentan pareció ser ligeramente menor en los niños en comparación con los adultos, mientras que no hubo indicios de diferencias en la exposición a su metabolito ACT-132577 en los niños.

Tadalafilo
El Tadalafilo no ha sido evaluado en individuos menores de 18 años.

Pacientes geriátricos: no se ha estudiado la farmacocinética de **Ricentan Duo** en pacientes de edad avanzada.

Macitentan

No existe un efecto clínicamente relevante de la edad, el sexo o la raza en la farmacocinética de Macitentan y su metabolito activo.

Tadalafilo

El valor promedio del ABC (4881 mcg·h/L para una dosis de 10 mg) en sujetos masculinos de 65 a 78 años fue aproximadamente un 25% superior al ABC (3896 mcg·h/L) de los sujetos de 19 a 45 años, mientras que la edad tuvo un efecto insignificante sobre los valores de C_{max}. Este efecto de la edad no es clínicamente significativo y no requiere un ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática: no se ha investigado la farmacocinética de **Ricentan Duo** en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, se dispone de datos sobre los componentes individuales de **Ricentan Duo**.

Macitentan

La exposición a Macitentan se redujo en un 21%, 34% y 6% para el metabolito activo en un 20%, 25% y 25% en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada o severa, respectivamente. Esta disminución no se considera clínicamente relevante.

Tadalafilo

En un estudio de farmacología clínica en el que se utilizó 10 mg de Tadalafilo, la exposición a Tadalafilo (ABC) en sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada (Clase A y B según Child- Pugh) fue comparable a la exposición en sujetos.

No se han estudiado pacientes con cirrosis hepática severa (Clase C según Child-Pugh), por lo que no se recomienda la dosificación de Tadalafilo en estos pacientes.

Insuficiencia renal: no se ha investigado la farmacocinética de **Ricentan Duo** en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, se dispone de datos sobre los componentes individuales de **Ricentan Duo**.

Macitentan

La exposición a Macitentan y a su metabolito activo aumentó 1,3 y 1,6 veces, respectivamente, en pacientes con insuficiencia renal severa. Este aumento no se considera clínicamente relevante.

Tadalafilo

En los estudios de farmacología clínica en los que se utilizó una dosis única de 5 a 20 mg de Tadalafilo, la exposición al Tadalafilo (ABC) aproximadamente se duplicó en sujetos con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina de 51 a 80 ml/min) o moderada (depuración de creatinina de 31 a 50 ml/min), y en sujetos con enfermedad renal terminal en tratamiento con hemodialisís. En los pacientes en tratamiento con hemodialisís, la C_{max} fue un 41% superior a la observada en los sujetos sanos. La hemodialisís contribuyó de forma insignificante a la eliminación de Tadalafilo.

Otros poblaciones: no se ha investigado la farmacocinética de **Ricentan Duo** en otras poblaciones. Sin embargo, se dispone de datos sobre los componentes individuales de **Ricentan Duo**.

Uso de Tadalafilo en pacientes con diabetes

La exposición al Tadalafilo (ABC 3454 mcg·h/L para una dosis de 10 mg) en pacientes con diabetes fue un 19% menor, y la concentración máxima plasmática promedio (C_{max} de 184 mcg/L) fue un 5% menor que la observada en sujetos sanos. Esta diferencia en la exposición no requiere un ajuste de la dosis.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada y ajuste de dosis

La dosis recomendada de **Ricentan Duo** es de un comprimido una vez al día.

Cambio de Macitentan y Tadalafilo como componentes individuales a Ricentan Duo

Los pacientes que actualmente son tratados concomitantemente con dosis estables de 10 mg de Macitentan y 40 mg de Tadalafilo (20 mg x 2) una vez al día como componentes individuales pueden cambiarse a **Ricentan Duo**.

Pacientes con Insuficiencia renal

No se recomienda la administración de **Ricentan Duo** a pacientes con insuficiencia renal grave (ver en “Advertencias y precauciones”: “Trastornos renales”). No se tiene experiencia con el uso de Macitentan en pacientes sometidos a diálisis, por lo que **Ricentan Duo** no se recomienda en dicha población. **Ricentan Duo** está recomendado solo para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada que toleren de 10 mg de Macitentan y 40 mg de Tadalafilo una vez al día.

Los pacientes con insuficiencia renal moderada tienen un mayor riesgo de experimentar hipotensión y anemia durante el tratamiento con **Ricentan Duo**. Por lo tanto, debe considerarse el monitoreo de la presión arterial y la hemoglobina.

Pacientes con Insuficiencia hepática

No se recomienda la administración de **Ricentan Duo** a pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. El tratamiento con **Ricentan Duo** no debe iniciarse en pacientes con aminotransferasas elevadas (>3 x ULN).

Se deben obtener pruebas de enzimas hepáticas antes del inicio del tratamiento con **Ricentan Duo**. Posteriormente, se recomienda realizar pruebas mensuales durante el primer año de tratamiento. Las pruebas pueden repetirse con menor frecuencia durante el tratamiento según esté clínicamente indicado. **Ricentan Duo** se recomienda solo para pacientes con insuficiencia hepática leve que toleren dosis estables de 10 mg de Macitentan y 40 mg de Tadalafilo una vez al día como componentes individuales, tras una cuidadosa evaluación individual de beneficio/riesgo por parte del médico prescriptor.

Pacientes pediátricos (<18 años de edad)

No se ha establecido la seguridad y eficacia del **Ricentan Duo** en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Pacientes gerátricos (≥65 años de edad)

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de 65 años de edad o más. Existe una experiencia clínica limitada en pacientes mayores de 75 años de edad con Macitentan o Tadalafilo, por lo que **Ricentan Duo** debe utilizarse con precaución en esta población.

Forma de administración

Ricentan Duo debe tomarse por vía oral una vez al día con o sin alimentos. Los comprimidos deben ingerirse enteros.

Dosis omitida

Si una dosis de **Ricentan Duo** se omite, la misma debe ser administrada tan pronto como el paciente lo recuerde. En caso contrario, el paciente debe saltarse la dosis y tomar la siguiente en el horario habitual. Se debe instruir al paciente para que no tome 2 dosis en el mismo día para compensar la dosis omitida.

CONTRAINDICACIONES

Ricentan Duo está contraindicado en:

- Pacientes que son hipersensibles a Macitentan o Tadalafilo o a cualquier ingrediente de la formulación, incluyendo cualquier ingrediente no medicinal o componente del envase.
- Mujeres que están o pueden quedar

Tadalafilo

Potencial de interacciones farmacodinámicas con Tadalafilo

Nitritos: la administración de Tadalafilo a pacientes que estén utilizando cualquier forma de nitrato orgánico, está contraindicada.

En estudios de farmacología clínica, se demostró que el Tadalafilo potencia el efecto hipotensor de los nitratos. En un paciente que haya tomado Tadalafilo, cuando la administración de nitratos se considere médicamente necesaria en una situación de riesgo vital, deben transcurrir al menos 48 horas después de la última dosis de Tadalafilo antes de considerar la administración de nitratos. En tales circunstancias, los nitratos solo deben administrarse bajo estrecha supervisión médica y con una adecuada monitorización hemodinámica. *Alfaloqueantes:* se recomienda tener precaución cuando se coadministren inhibidores de la PDE5 con alfaloqueantes. Los inhibidores de la PDE5, incluido el Tadalafilo, y los agentes bloreadores alfa adrenérgicos son vasodilatadores con efectos reductores de la presión arterial. Cuando se utilicen vasodilatadores en combinación, puede prevsee un efecto aditivo sobre la presión arterial. Se han realizado estudios de farmacología clínica con la coadministración de Tadalafilo con doxazosina, alfuzosina o tamsulosina.

Combinación con otros inhibidores de la PDE5: Tadalafilo también se comercializa con el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de las combinaciones de **Ricentan Duo** con Tadalafilo u otros inhibidores de la PDE5. Por lo tanto, no se recomienda el uso de tales combinaciones.

Antihipertensivos: los inhibidores de la PDE5, incluido el Tadalafilo, son vasodilatadores sistémicos de efecto suave. Se realizaron estudios de farmacología clínica para evaluar el efecto de Tadalafilo en la potenciación de los efectos reductores de la presión arterial de determinados medicamentos antihipertensivos (amlodipino, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, bendrofluazida, enalapril y metoprolol). Se produjeron pequeñas reducciones de la presión arterial tras la coadministración de Tadalafilo con estos agentes en comparación con el placebo.

Los médicos deben discutir con los pacientes la posibilidad de que **Ricentan Duo** aumente el efecto reductor de la presión arterial de los alfaloqueantes y los medicamentos antihipertensivos.

En algunos pacientes, el uso concomitante de inhibidores de la PDE5 y alfaloqueantes puede reducir significativamente la presión arterial, lo que puede provocar una hipotensión sintomática (por ejemplo, desmayos). Se debe tener en cuenta lo siguiente:

• Los pacientes deben estar estables en la terapia con alfaloqueantes antes de iniciar el tratamiento con **Ricentan Duo**.

Los pacientes que demuestran inestabilidad hemodinámica con la terapia de alfaloqueantes solo tienen un mayor riesgo de hipotensión sintomática con el uso concomitante de inhibidores de la PDE5.

• En aquellos pacientes que ya estén tomando una dosis optimizada de inhibidor de la PDE5, la terapia con alfaloqueantes debe iniciarse en la dosis más baja. El aumento gradual de la dosis de alfaloqueantes puede asociarse a una mayor disminución de la presión arterial cuando se toma un inhibidor de la PDE5.

• La seguridad del uso combinado de inhibidores de la PDE5 y alfaloqueantes puede verse afectada por otras variables, como la disminución del volumen intravascular y otros fármacos antihipertensivos.

Alcohol: los inhibidores de la PDE5, incluido el Tadalafilo, son vasodilatadores y pueden aumentar el efecto reductor de la presión arterial del alcohol.

El Tadalafilo no afectó a las concentraciones de alcohol, y el alcohol no afectó a las concentraciones de Tadalafilo. A dosis elevadas de alcohol (0,7 g/kg, concentración sanguínea máxima media de 0,08%), la inclusión de 10 o 20 mg de Tadalafilo no indujo disminuciones de la presión arterial media estadísticamente significativas. En algunos sujetos se observaron mareos posturales e hipotensión ortostática. Cuando se administró Tadalafilo con dosis más bajas de alcohol (0,6 g/kg), no se observó hipotensión y se produjeron mareos con una frecuencia similar a la del alcohol solo.

Potencial de otros fármacos para afectar a Tadalafilo

Inductores del citocromo P450: los estudios han demostrado que los fármacos que inducen el CYP3A4 pueden disminuir la exposición al Tadalafilo. Para los pacientes que toman crónicamente inductores potentes de CYP3A4, como la rifampicina, no se recomienda el uso de Tadalafilo.

• *Rifampicina (600 mg diarios)*, un inductor de CYP3A4, redujo la exposición de Tadalafilo 10 mg en dosis única (ABC) en un 88% y la C_{máx} en un 46%, en relación con los valores de Tadalafilo 10 mg solo.

• *Rosentan (125 mg dos veces al día)*, un sustrato de CYP2C9 y CYP3A4 y un inductor moderado de CYP3A4, CYP2C9 y posiblemente CYP2C19, redujo la exposición sistémica de Tadalafilo (40 mg una vez al día) en un 42% y la C_{máx} en un 27% tras la coadministración de múltiples dosis.

Aunque no se han estudiado las interacciones específicas, otros inductores de CYP3A4, como la carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital, probablemente disminuirán la exposición al Tadalafilo.

Inhibidores del citocromo P450: el Tadalafilo se metaboliza predominantemente por el CYP3A4. En pacientes que toman inhibidores potentes de CYP3A4 como ketonazolol, itraconazol o ritonavir, no se recomienda el uso de **Ricentan Duo**.

Los estudios han demostrado que los fármacos que inhiben el CYP3A4 pueden aumentar la exposición al Tadalafilo.

• *Ketonazolol (400 mg diarios)*, un inhibidor selectivo y potente de CYP3A4, aumentó la exposición de Tadalafilo 20 mg en dosis única (ABC) en un 312% y la C_{máx} en un 22%, en relación con los valores de Tadalafilo 20 mg solo. Ketonazolol (200 mg diarios) aumentó la exposición de Tadalafilo 10 mg en una sola dosis (ABC) en un 107% y la C_{máx} en un 15%, en relación con los valores de Tadalafilo 10 mg solo. Aunque no se han estudiado las interacciones específicas, otros inhibidores de CYP3A4, como la eritromicina y el itraconazol, probablemente aumentarán la exposición al Tadalafilo.

Inhibidor de la proteasa del VIH: Ritonavir (500 mg o 600 mg dos veces al día en estado de equilibrio), un inhibidor de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, aumentó la exposición de Tadalafilo 20 mg en dosis única (ABC) en un 32% con una reducción del 30% en la C_{máx}, en relación con los valores de Tadalafilo 20 mg solo.

• *Ritonavir (200 mg dos veces al día)*, aumentó la exposición de Tadalafilo 20 mg en dosis única (ABC) en un 124%, sin cambios en la C_{máx}, en relación con los valores de Tadalafilo 20 mg solo. Aunque no se han estudiado las interacciones específicas, es probable que otros inhibidores de la proteasa del VIH aumenten la exposición al Tadalafilo.

Antácidos: la administración simultánea de un antiácido (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio) y Tadalafilo (10 mg) redujo la tasa aparente de absorción de Tadalafilo sin alterar la exposición (ABC) a Tadalafilo.

Antagonistas H2 (por ejemplo, nizatidina): un aumento del pH gástrico resultante de la administración de nizatidina no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de Tadalafilo (10 mg).

Potencial de Tadalafilo para afectar a otros fármacos

Sustratos del citocromo P450: no se espera que Tadalafilo cause una inhibición o inducción clínicamente significativa de la depuración de los fármacos metabolizados por las isoformas del citocromo P450 (CYP).

• *CYP1A2 (por ejemplo, teofilina):* Tadalafilo (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de la teofilina. Cuando se administró Tadalafilo a sujetos que tomaban teofilina, se observó un pequeño aumento (3 latidos por minuto) del incremento de la frecuencia cardíaca asociado a la teofilina.

• *CYP2C9 (por ejemplo, warfarina):* el Tadalafilo (10 mg y 20 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la exposición (ABC) a la S-warfarina o a la R-warfarina, ni el Tadalafilo afectó a los cambios en el tiempo de protrombina inducidos por la warfarina.

• *CYP3A4 (por ejemplo, midazolam, lovastatina o bosentan):* Tadalafilo (10 mg y 20 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la exposición (ABC) a midazolam o lovastatina. Tadalafilo (40 mg una vez al día) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la exposición (ABC y C_{máx}) del bosentan, un sustrato de CYP2C9 y de CYP3A4, o de sus metabolitos.

Aspirina: Tadalafilo (10 mg y 20 mg una vez al día) no potenció el aumento del tiempo de sangrado originado por la aspirina.

Glicoproteína-P (por ejemplo, digoxina): la coadministración de Tadalafilo (40 mg una vez al día) durante 10 días no tuvo una farmacocinética significativa de la digoxina (0,25 mg/día) en sujetos sanos.

Anticonceptivos orales combinados: en estado de equilibrio, el Tadalafilo (40 mg una vez al día) aumentó la exposición al etinilestradiol (ABC) en un 26% y la C_{máx} en un 70% en relación con el anticonceptivo oral administrado con placebo. No hubo un efecto estadísticamente significativo del Tadalafilo sobre el levonorgestrel.

Interacciones entre fármaco y alimento

Cuando se administró la combinación a dosis fijas de Macitentan 10mg + Tadalafilo 40mg a sujetos sanos con una comida rica en grasas, no se observó ningún efecto de los alimentos en la farmacocinética de Macitentan y el ABC de Tadalafilo no se modificó, mientras que la C_{máx} aumentó un 45%. Este aumento de la C_{máx} de Tadalafilo no se considera clínicamente significativo. El jugo de pomelo, al ser un débil inhibidor del metabolismo de la pared intestinal de CYP3A4, puede dar lugar a modestos aumentos de los niveles plasmáticos de Tadalafilo.

Interacciones entre fármaco y producto herbáceo

No se han establecido las interacciones con productos herbáceos.

Interacciones entre fármaco y pruebas de laboratorio

No se han establecido las interacciones con las pruebas de laboratorio.

Poblaciones especiales

Mujeres embarazadas

No se registran datos sobre el uso de **Ricentan Duo** durante el embarazo. **Ricentan Duo** está contraindicado durante el embarazo o en pacientes que puedan quedar embarazadas debido a la teratogenicidad identificada en los estudios en animales con Macitentan. Dado que **Ricentan Duo** contiene Macitentan y Tadalafilo, debe tenerse en cuenta la información sobre el embarazo asociada a cada componente.

Macitentan

La HAP es una contraindicación para el embarazo, debido al alto riesgo de mortalidad tanto para la madre como para el feto. Existen datos limitados sobre la administración de Macitentan a mujeres embarazadas. Todavía se desconoce el riesgo potencial en humanos. En los estudios con animales, el Macitentan fue teratogénico en conejos y ratas, provocando fusiones y anomalías cardiovasculares y del arco mandibular en todos los niveles de dosis probados. Las mujeres que reciben Macitentan deben ser advertidas del riesgo de daño al feto. El tratamiento con Macitentan solo debe iniciarse en mujeres en edad fértil cuando se haya verificado la ausencia de embarazo, proporcionado el asesoramiento adecuado sobre anticoncepción y practicado una anticoncepción fiable. Las mujeres no deben quedar embarazadas durante 1 mes después de la discontinuación de Macitentan. Se recomiendan pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con Macitentan para permitir la detección temprana del embarazo.

Tadalafilo

No se han realizado estudios adecuadamente controlados sobre el uso de Tadalafilo en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción animal en ratas y ratones no revelaron evidencia de daño fetal.

Los estudios de reproducción animal no mostraron evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad cuando se administró Tadalafilo a ratas o ratones preñados a exposiciones de Tadalafilo no ligado de hasta 9 veces la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) de 40 mg/día durante la organogénesis.

Lactancia

Ricentan Duo está contraindicado en mujeres lactantes. Se desconoce si Macitentan o Tadalafilo, o sus metabolitos se excretan en la leche materna. En ratas, Macitentan y sus metabolitos se excretaron en la leche durante la lactancia.

Pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos (<18 años de edad): No se ha establecido la seguridad y eficacia de **Ricentan Duo** en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos

No hay experiencia clínica con el uso de **Ricentan Duo** en pacientes de 65 años de edad o más.

En los estudios clínicos de Macitentan y Tadalafilo en HAP, el 14% y el 28% de los sujetos tenían 65 años de edad o más. Existe una experiencia clínica limitada en pacientes mayores de 75 años de edad con Macitentan o Tadalafilo, por lo que **Ricentan Duo** debe utilizarse con precaución en esta población (ver en "Posología y modo de administración: "Dosis recomendada y ajuste de dosis -Pacientes geriátricos (≥65 años de edad).

REACCIONES ADVERSAS

Consideraciones generales sobre reacciones adversas

El perfil de seguridad general de **Ricentan Duo** se basa en el uso concomitante de Macitentan y Tadalafilo y en los datos de seguridad de los componentes individuales.

Dado que **Ricentan Duo** contiene Macitentan y Tadalafilo, deben tenerse en cuenta las reacciones adversas asociadas a cada componente.

Reacciones adversas en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy específicas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica y no deben compararse con las tasas en los ensayos clínicos publicados de otro fármaco. La información sobre las reacciones adversas de los ensayos clínicos publicados es útil para identificar los eventos adversos relacionados con el fármaco y para aproximar las tasas.

Macitentan

Los datos de seguridad de Macitentan se obtuvieron de un estudio clínico publicado a largo plazo controlado con placebo en 742 pacientes con HAP. Se administraron dosis de 3 mg y 10 mg de Macitentan una vez al día. Se presentan los datos de seguridad para la dosis recomendada de 10 mg de Macitentan. La exposición a Macitentan en este ensayo fue de hasta 3,6 años (N=542 durante 1 año; N=429 durante 2 años y N=98 durante más de 3 años). La incidencia general de discontinuaciones del tratamiento debido a eventos adversos (EA) fue del 11% (26/242 pacientes) para 10 mg de Macitentan y del 12% (31/249 pacientes) para placebo. La incidencia general de pacientes con un EA serio fue del 45% (109/242 pacientes) para 10 mg de Macitentan y del 55% (137/249 pacientes) para placebo. La mayoría de los EA fueron leves o moderados en intensidad. La tabla 2 representa los EA emergentes del tratamiento notificados por >3% de los pacientes en el grupo de 10 mg de Macitentan y con mayor frecuencia que en el de placebo por >3%.

Tabla 2: Reacciones adversas emergentes del tratamiento notificadas por >3% de los pacientes con Macitentan y más frecuentes que con placebo por >3%.

Clase de órgano, aparato o sistema/Eventos adversos (EA)	Macitentan , 10 mg (n=242) (%)	Placebo (n=249) (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	13	3
Infecciones e infestaciones		
Nasofaringitis	14	10
Bronquitis	12	6
Infección del tracto urinario	9	6
Faringitis	6	3
Influenza	6	2
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	14	9

Macitentan

La hipotensión se ha asociado al uso de los ERA. En un estudio a largo plazo, doble ciego, en pacientes con HAP, se informó hipotensión como EA para el 7,0% y 4,4% de los pacientes con 10 mg de Macitentan y placebo, respectivamente. Esto corresponde a 3,5 eventos/100 pacientes-año con 10 mg de Macitentan en comparación a 2,7 eventos/100 pacientes-año con placebo.

El edema/retención de líquidos se ha asociado con el uso de los ERA y es también una manifestación clínica de la insuficiencia cardíaca derecha y de la enfermedad de HAP subyacente. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la incidencia de los AE por edema en los grupos de tratamiento con 10 mg de Macitentan y con placebo fue del 21,9% y del 20,5%, respectivamente. Esto corresponde a 11,0 eventos/100 pacientes-año con 10 mg de Macitentan en comparación a 12,5 eventos/100 pacientes-año con placebo.

Tadalafilo

El Tadalafilo se administró a 402 pacientes con HAP durante los ensayos clínicos publicados realizados en todo el mundo. En los ensayos de Tadalafilo, un total de 266 pacientes fueron tratados durante al menos 182 días, y 110 pacientes fueron tratados durante al menos 360 días. Los eventos adversos (EA) se notificaron con mayor incidencia en los sujetos que ingerían 40 mg de Tadalafilo; sin embargo, la tasa de discontinuación debida a EA distintos de los relacionados con el empeoramiento de la HAP fue similar en el grupo de tratamiento con Tadalafilo (3,8%) y en el de placebo (4,9%).

Tabla 3: Reacciones adversas emergentes del tratamiento reportados por ≥3% de los pacientes en el grupo de 40 mg de Tadalafilo y más frecuentes que el placebo.

Evento	Placebo (%) (n=82)	Tadalafilo, 40 mg (%) (n=79)
Cefalea	15	42
Mialgia	4	14
Nasofaringitis	7	13
Rubefacción	2	13
Infección del tracto respiratorio (superior e inferior)	6	13
Dolor en las extremidades	2	11
Diarrea	10	11
Náuseas	6	11
Dorsalgia	6	10
Dispepsia	2	10
Congestión nasal (incluida la congestión sinusal)	1	9
Dolor torácico	1	6
Disnea	4	6
Fatiga	4	6
Vómitos	1	6
Infección del tracto respiratorio superior	4	6
Bronquitis	0	5
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	4	5
Edema	1	5
Erupción cutánea	3	5
Constipación	1	4
Sofoco	2	4
Insomnio	2	4
Menorragia (incluyendo el aumento del sangrado uterino) ^a	0	4
Rigidez musculoesquelética	0	4
Dolor torácico de origen no cardíaco	0	4
Infección del tracto urinario	0	4
Malestar abdominal	0	3
Dolor abdominal	2	3
Dolor abdominal inferior	1	3
Dolor abdominal superior	1	3
Sinusitis	0	3
Espasmos musculares	2	3
Visión borrosa	1	3

^a *Término clínico no MedDRA para incluir informes de condiciones de sangrado menstrual anormal/excesivo como menorragia, metrorragia o menometrorragia.*

En el estudio controlado con placebo, un sujeto (que recibió Tadalafilo 10 mg) informó de cambios en la visión del color. En el estudio de extensión a largo plazo, ningún paciente informó de cambios en la visión del color.

Reacciones adversas menos frecuentes en ensayos clínicos publicados

Macitentan¹

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* anemia, eosinofilia, hemorragia, leucopenia, linfadenitis, policitemia.
- Trastornos cardíacos:* fibrilación auricular, taquicardia auricular, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bloqueo de rama derecha, derrame pericárdico, taquicardia supraventricular.
- Trastornos del oído y del laberinto:* vértigo.
- Trastornos oculares:* cataratas, conjuntivitis, aumento del lagrimeo, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales:* dolor abdominal, colitis, constipación, divertículo intestinal, intoxicación alimentaria, gastritis erosiva, hemorroides, síndrome del intestino irritable, perioridontitis, dentalgia.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:* enfermedad similar a la gripe, dolor torácico de origen no cardíaco, muerte súbita.
- Trastornos hepatobiliares:* colestiliasis, hiperbilirrubinemia.
- Trastornos del sistema inmunológico:* hipersensibilidad a los fármacos.
- Infecciones e infestaciones:* infección de oído, forúnculo, gastroenteritis viral, infección parasitaria, infección de las vías respiratorias inferiores, herpes oral, sobrecrecimiento bacteriano, estrongiloidiasis, amigdalitis, absceso dental, traqueitis.
- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:* picadura de arácnido, contusión, laceración.
- Trastornos:* aumento de la alanaína aminotransferasa, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la enzima en sangre, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina, disminución del recuento de plaquetas, disminución del recuento de glóbulos rojos, disminución del peso, disminución del recuento de glóbulos blancos.
- Trastornos del metabolismo y la nutrición:* hipoparatiroidismo, hiponatermia.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:* artritis, costochondritis, síndrome de dolor miofascial, espasmos musculares, artrosis, osteocondrosis, fascitis plantar, esclerosis sistémica.
- Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos):* leiomioma uterino.
- Trastornos del sistema nervioso:* mareos por esfuerzo, migraña, neuralgia, ciática.

- Trastornos psiquiátricos:* ansiedad, depresión.
- Trastornos oftalmológicos:* aumento del lagrimeo, edema/ inflamción de los párpados.
- Trastornos otológicos:* vértigo.
- Trastornos respiratorios:* infección del tracto respiratorio inferior, dolor faringolaringeo, rinitis.
- Sistema reproductivo:* hemorragia vaginal.
- Hallazgos anormales de laboratorio: hematología, química clínica y otros datos cuantitativos**
- Macitentan*
- Hemoglobina:* en un estudio doble ciego en pacientes con HAP, Macitentan 10 mg se asoció con una disminución promedio de hemoglobina de 1,0g/dL en comparación con placebo. Se informó una disminución en la concentración de hemoglobina por debajo de 10 g/dL en el 8,7% de los pacientes tratados con 10 mg de Macitentan y en el 4,4% de los pacientes tratados con placebo.
- Aminotransferasas hepáticas:* la incidencia de elevaciones de aminotransferasas (ALT/AST) >3 x ULN fue del 3,4% con 10 mg de Macitentan y del 4,5% con placebo en un estudio doble ciego en pacientes con HAP. Se produjeron elevaciones >5 x ULN en el 2,5% de los pacientes que tomaron 10 mg de Macitentan frente al 2% de los pacientes que tomaron placebo.

Se han notificado elevaciones de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) y lesiones hepáticas con el uso de Macitentan. En la mayoría de los casos se pudieron identificar causas alternativas (insuficiencia cardíaca, congestión hepática, hepatitis autoinmune).

Los antagonistas de los receptores de endotelina se han asociado con elevaciones de las aminotransferasas, hepatotoxicidad y casos de insuficiencia hepática.

Reacciones adversas posteriores a la comercialización

Además de los acontecimientos adversos identificados en los estudios clínicos publicados, se identificaron los siguientes eventos adversos durante la experiencia posterior a la comercialización. Debido a que estos eventos han sido notificados voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no se pueden hacer estimaciones de la frecuencia.

Macitentan

- Trastornos gastrointestinales:* elevaciones de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST), lesión hepática.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:* edema/retención de líquidos.
- Trastornos del sistema inmunológico:* reacciones de hipersensibilidad (angioedema, prurito y erupción cutánea).
- Trastornos respiratorios, tóxicos y del mediastino:* congestión nasal. Tadalafilo
- Todo el cuerpo:* reacciones de hipersensibilidad que incluyen erupción cutánea, urticaria, edema facial, síndrome de Stevens-Johnson y dermatitis exfoliativa.
- Trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares:* eventos cardiovasculares severos, incluyendo infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor de pecho, palpitaciones y taquicardia.
- Hipertensión (notificada con más frecuencia cuando se administra Tadalafilo a pacientes que ya están tomando agentes antihipertensivos), hipertensión y síncope.*
- Trastornos gastrointestinales:* dolor abdominal y reflujo gastroesofágico.
- Trastornos del sistema nervioso:* migraña, amnesia global transitoria.
- Trastornos otológicos:* se han notificado casos de disminución o pérdida repentina de la audición después de la comercialización en asociación temporal con el uso de inhibidores de la PDE5, incluido el Tadalafilo. En muchos casos, la información de seguimiento médico era limitada.
- Trastornos respiratorios:* epistaxis (hemorragia nasal).
- Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo:* hiperhidrosis (sudoración).
- Sentidos especiales:* visión borrosa, neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, oclusión de la vena retiniana, defecto del campo visual.
- Trastornos urogenitales:* priapismo, erección prolongada.

¹ *Es importante notificar 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 de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Elea Phoenix S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532².*

¹ *Eventos con frecuencia <3% ocurridos en más de 1 paciente en el grupo de Macitentan, y con mayor frecuencia que en el grupo de placebo; eventos menos frecuentes ocurridos en al menos dos sujetos en el grupo de tratamiento de 40 mg de Tadalafilo, y mayores que en el de placebo.*

² *Eventos notificados en el ensayo clínico controlado publicado de Tadalafilo que se produjeron en al menos dos sujetos del grupo de tratamiento de 40 mg, y mayores que los del placebo. La relación de tales eventos con Tadalafilo es dudosa.*

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay experiencia en humanos de sobredosis aguda con la combinación fija de Macitentan 10 mg + Tadalafilo 40 mg ni con **Ricentan Duo**. Dado que **Ricentan Duo** contiene Macitentan y Tadalafilo, debe tenerse en cuenta el riesgo de sobredosis asociado a cada componente.

Tratamiento

En caso de sobredosis con **Ricentan Duo**, se deben tomar medidas de apoyo estándar según sea necesario. Conforme a los datos de los componentes individuales, es poco probable que la diálisis sea eficaz.

Macitentan

Macitentan se ha administrado en una dosis única de hasta 600 mg en sujetos sanos. Se observaron eventos adversos de dolor de cabeza, náuseas y vómitos.

Tadalafilo

Se ha administrado dosis únicas de hasta 500 mg de Tadalafilo a sujetos sanos, y dosis diarias múltiples de hasta 100 mg/día durante 21 días a pacientes con disfunción eréctil (DE). Las reacciones adversas fueron similares a las observadas en dosis inferiores. No se estudiaron las dosis mayores a 40 mg en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

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

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

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

- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800-333-0160.

Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532.

<p> INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE </p>
<p> </p>

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento, y cada vez que renueve su receta. Podría contener nueva información. Conserve esta información, puede necesitar leerla nuevamente.