

Ricentan Duo

Macitentan 10 mg

Tadalafil 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; Tadalafil 40,00 mg. Excipientes: lactosa hidratada, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, polivinilpirrolidona, polisorbato, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de grado de sustitución, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenoglicol, talco. **Este medicamento es Libre de Gluten. Contiene Lactosa.**

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: antihipertensivos para hipertensión arterial pulmonar.

INDICACIONES

Ricentan Duo (Macitentan y Tadalafil) 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) I o II 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 Tadalafil (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 los agentes orales con mecanismos de acción sinérgicos para mejorar la hipertensión arterial pulmonar: Macitentan, un antagonista de los receptores de endotelina, y Tadalafil, un inhibidor de la PDE5. Dado que Ricentan Duo contiene tanto Macitentan como Tadalafil, 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 alto y está implicado en la hipertensión 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 fisiquímicas 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 sistólica, 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.

Tadalafil

El Tadalafil es un potente y selectivo inhibidor de la PDE5, la enzima responsable de la degradación del guanosín monofosfato cíclico (GMP). 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 Tadalafil 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 Tadalafil, 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 cardíaca: 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.

Tadalafil

Efecto sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca

El Tadalafil 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 cardíaca.

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

Antihipertensivos: cuando se evalúan Tadalafil y ciertos fármacos antihipertensivos orales (amlodipina, enalapril, metoprolol, bendroflumetazona, bloqueadores de los receptores de angiotensina II) en estudios de interacción farmacológica, las dosis de Tadalafil 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 Tadalafil o con otros medicamentos antihipertensivos.

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

El Tadalafil 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 Tadalafil (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 Tadalafil (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, Tadalafil 10 mg y 20 mg produjeron aumentos máximos promedios 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 Tadalafil (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 Tadalafil y tamsulosina. En los sujetos que recibieron alifuzosina, Tadalafil 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 alifuzosina tenía una presión arterial sistólica asintomática inferior a 85 mm Hg.

No se observaron eventos adversos vasodilatadores cuando se administró Tadalafil con tamsulosina o alifuzosina. Se notificaron mareos, vértigo y sincopes tras la administración de Tadalafil con doxazosina.

Efectos sobre otros parámetros cardíacos/hemodinámicos

En pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) estable e isquemia demostrable con el ejercicio, Tadalafil 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 Tadalafil en la perfusión miocárdica en pacientes con enfermedad arterial coronaria, el Tadalafil 20 mg no tuvo un efecto significativo en el flujo sanguíneo miocárdico, tanto en reposo como durante el estrés farmacológico con dobutamina.

El Tadalafil 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 Tadalafil en las medidas electrocardiográficas, incluido el intervalo QTc, tras la administración de dosis únicas de Tadalafil 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 crótica. Se obtuvieron los ECG antes y después de la dosis, abarcando el período desde la Tmáx esperada de Tadalafil (2 horas) hasta la Tmáx esperada del metabolito primario (metacalcitol glucurónico, 24 horas).

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

En los estudios de farmacología clínica, Tadalafil 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 Tadalafil 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 Tadalafil por la PDE6 en comparación con la PDE5. Además, no se observaron efectos sobre la agudeza visual, los electroretinogramas, la presión intraocular o la pupilográfica.

En todos los estudios clínicos con Tadalafil 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 espermatozoide de Tadalafil 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 de las hormonas reproductivas, la testosterona, la hormona luteinizante o la hormona folícu estimulante con 10 mg o 20 mg de Tadalafil en comparación con el placebo. No se observó ninguna disminución de la concentración de esperma en el estudio de Tadalafil 20 mg administrado durante 6 meses. En el estudio de Tadalafil 10 mg durante 6 meses y en el estudio de Tadalafil 20 mg durante 9 meses, los resultados mostraron una disminución estadísticamente significativa de la concentración media de esperma en relación con el placebo. Se desaconseja la relevancia clínica para la fertilidad humana. En el estudio de 9 meses (n=125 [Tadalafil 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 Tadalafil.

Relación exposición-respuesta

Un análisis de la exposición a Tadalafil 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 (33,2, 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 Tadalafil en estado estacionario.

Propiedades Farmacocinéticas

Una dosis única de 10 mg de Macitentan y 40 mg de Tadalafil como comprimido combinado a dosis fija demostró ser bioequivalente a la administración de Macitentan 10 mg y Tadalafil 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 Tadalafil, 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 estudios estables de Macitentan y su metabolito activo alcanzan el valor de casi 3 y 7 días, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas máximas de Macitentan se alcanzan 8 horas después de la administración y el área bajo la curva durante el intervalo de dosificación de 24 (ABC₀₋₂₄, 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).

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

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 toleran de 10 mg de Macitentan y 40 mg de Tadalafil una vez al día.

Los pacientes con insuficiencia renal moderada tienen un mayor riesgo de experimentar hipotensión y anemia durante el tratamiento con Macitentan. 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 aminotransferas 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 que tomen dosis estables de 10 mg de Macitentan y 40 mg de Tadalafil una vez al día.

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

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 geriátricos (> 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 y Tadalafil, 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.

Distribución

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

El Macitentan y su metabolito activo están altamente unidos 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 máximas de Macitentan y su metabolito activo disminuyen ligeramente, con una semivida de eliminación aparente de aproximadamente 16 horas y 48 horas, respectivamente.

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

Eliminación

El Macitentan se excreta casi completamente en la orina, que representa aproximadamente el 50% de la dosis administrada.

El Macitentan y su metabolito activo están altamente unidos a las

