



Antagonista dual no selectivo de los receptores de la endotelina (ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>), activo por vía oral, que presenta gran afinidad y saturación prolongada de los receptores de ET en células del músculo liso de las arterias pulmonares, evitando diferentes efectos deletéreos como vasoconstricción, fibrosis, proliferación, hipertrofia e inflamación.

## **USO CLÍNICO**

El macitentán se emplea en los siguientes usos en edad pediátrica (**E: off-label**):

- Hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes con clase funcional II o III, inicial en monoterapia o en asociación secuencial a otros medicamentos aprobados para el mismo uso (nivel de evidencia IB). Tratamiento de inicio combinado con inhibidos de la 5-fosfodiesterasa de la HAP en pacientes con clase funcional II o III (nivel de evidencia IIa-C).
- **HAP idiopática y hereditaria**, HAP asociada a enfermedades del tejido conjuntivo y HAP asociada a cardiopatías congénitas simples corregidas.

**No se ha demostrado eficacia en pacientes con situación de Eisenmenger. Todavía se está investigando la eficacia y seguridad en Pediatría (Estudio TOMORROW, en fase de reclutamiento), los efectos a largo plazo y la seguridad del macitentán y su lugar en la terapia de combinación en comparación con otros aET.**

**Su uso en Pediatría solo ha sido descrito en pacientes >12 años.**

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

**Adolescentes >12 años:** dosis inicial y de mantenimiento de 10 mg cada 24 horas.

En la literatura médica hay descritos dos casos en menores de 12 años en nuestro territorio. Un caso de un niño de 6 años que, tras fracaso del tratamiento de la HAP con bosentán, sildenafil y ambrisentán fue tratado con macitentán 5 mg/día (peso 23 kg) con buena tolerancia sin efectos adversos a los 7 meses de tratamiento. Otro caso de un prematuro (edad gestacional de 34 semanas) a los 15 meses, tras elevación de transaminasas con bosentán y sildenafil se inició tratamiento con macitentán 2,5 mg/día (peso 7,7 kg) y aumentando a 3,3 mg/día, persistiendo sin complicaciones a los 6 meses de tratamiento.

### **Administración:**

Se debe tomar cada día a la misma hora con o sin alimentos. Si el paciente olvida una dosis, deberá tomársela lo antes posible y tomar la siguiente dosis a la hora habitual.

## **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo, a la soja o a alguno de los excipientes.

- Valores basales de aminotransferasas hepáticas (aspartato transaminasa o alanina aminotransferasa), superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad. Pacientes con insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis).

## **PRECAUCIONES**

- Iniciar solo si la presión arterial sistólica sistémica es superior a 85 mmHg o percentil 5 para edad, sexo y talla.
- Elevación de aminotransferasas hepáticas dosis-dependiente: determinar sus valores antes de iniciar el tratamiento, a intervalos mensuales durante el tratamiento y 2 semanas después de cualquier aumento en la dosis. 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  $>2 \times$  límite superior de la normalidad (LSN), o de síntomas clínicos de daño hepático (por ejemplo, ictericia), se debe suspender el tratamiento con macitentán y podrá considerarse la reanudación una vez los niveles de enzimas hepáticas hayan retornado al intervalo normal en pacientes que no han experimentado síntomas clínicos de daño hepático. Se recomienda el asesoramiento de un hepatólogo.
- Debe extremarse la precaución en casos de hipertensión protopulmonar secundaria a enfermedad hepática terminal.
- Determinar hemoglobina antes de iniciar el tratamiento y repetir las determinaciones durante el tratamiento según esté clínicamente indicado. Las reducciones relacionadas con macitentán en la concentración de hemoglobina no fueron progresivas, se estabilizaron después de las primeras 4-12 semanas de tratamiento y permanecieron estables durante el tratamiento crónico.
- Enfermedad pulmonar venooclusiva: riesgo de edema pulmonar.
- HAP y fallo ventricular izquierdo concomitante (no será derecho): vigilar la aparición de signos de retención de líquidos; si ocurriese, iniciar tratamiento con diuréticos o aumentar dosis de estos.

### **Insuficiencia renal:**

No se precisa ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No existe experiencia clínica con el uso de macitentán en pacientes con HAP e insuficiencia renal grave. No se recomienda el uso de macitentán en pacientes sometidos a diálisis. Los pacientes con insuficiencia renal pueden presentar un mayor riesgo de hipotensión y anemia durante el tratamiento con macitentán. Por tanto, se debe considerar el control de la presión arterial y la hemoglobina.

### **Insuficiencia hepática:**

No se precisan ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. Sin embargo, no existe experiencia clínica con el uso de macitentán en pacientes con hipertensión pulmonar e insuficiencia hepática moderada o grave. El macitentán no se debe iniciar en pacientes con insuficiencia hepática grave, o elevación clínicamente significativa de las aminotransferasas hepáticas ( $>3 \times$  LSN).

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

**No hay datos específicos en niños.**

- Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son nasofaringitis, cefalea y anemia.
- En un ensayo clínico se notificaron como muy frecuentes: bronquitis, nasofaringitis, anemia, cefalea y edema seguidas de faringitis, gripe, infección urinaria, hipotensión, congestión nasal, hipertransaminasemias (dosis-dependiente), leucopenia y trombocitopenia.

### **Sobredosis:**

El macitentán se ha administrado en una dosis única de hasta 600 mg en sujetos sanos. Se observaron reacciones adversas de cefalea, náuseas y vómitos. En caso de sobredosis, se deben adoptar medidas habituales de soporte, según proceda. Debido al alto grado de unión a proteínas de macitentán, es improbable que la diálisis resulte efectiva.

### **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- El macitentán y su metabolito activo no tienen efectos inhibidores o inductores clínicamente relevantes en las enzimas del citocromo P450.
- Inductores potentes del CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina y fenitoína): se debe considerar la reducción de la eficacia de macitentán en presencia de un inductor potente del CYP3A4 y evitar su administración de forma concomitante.
- Inhibidores potentes del CYP3A4 (itraconazol, ketoconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, ritonavir y saquinavir): se debe tener en cuenta el riesgo de aumento en concentración plasmática de macitentán y tener precaución cuando se administra macitentán de forma concomitante.
- Warfarina: no es necesario ajustar la dosis de warfarina u otros anticoagulantes orales. Se recomienda intensificar el control de los valores del INR.
- Sildenafil: se puede administrar de forma concomitante con macitentán de forma eficaz y segura.
- Ciclosporina A: el tratamiento concomitante con ciclosporina A, un inhibidor combinado del CYP3A4 y OATP, no alteró de forma clínicamente relevante la exposición en equilibrio a macitentán y su metabolito activo.
- Anticonceptivos hormonales: el macitentán no afectó a la farmacocinética de un anticonceptivo oral (1 mg de noretisterona y 35 µg de etinilestradiol).

### **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Excipientes** (pueden ser diferentes según presentación comercial; consultar ficha técnica específica): lactosa, lecitina de soja. Recubrimiento con película: poli (alcohol vinílico) (E1203), dióxido de titanio (E171), talco (E553b), lecitina de soja (E322) y goma xantana (E415).

**Conservación:** no conservar a temperatura superior a 30 °C.

**Preparación:** los comprimidos recubiertos con película no se deben romper y se deben tragar enteros, con agua.

Se trata de un medicamento de uso, prescripción y **dispensación hospitalaria**.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>

---

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Ficha técnica del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 03/03/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions; 2012 [consultado el 03/03/2020]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Flores M, Caro AT, Mendoza A. Initial experience in children with the use of macitentan in pulmonary arterial hypertension after side effects with other endothelin receptor antagonist. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2019;52:55-56. doi.org/10.1016/j.ppedcard.2018.11.004
- Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, *et al.* Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med*. 2013;369:809-818.
- Belge C, Delcroix M. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the dual endothelin receptor antagonist macitentan: clinical evidence and experience. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:1753466618823440.
- Bedan M, Grimm D, Wehland M, *et al.* A Focus on Macitentan in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018 Aug;123(2):103-113.

**Fecha de actualización:** agosto de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**