



Guayaquil, 16 de diciembre de 2020  
Reporte de Seguridad No. 043

## El uso concomitante del medicamento OPSUMIT con inhibidores duales moderados de CYP3A4 / CYP2C9 podrían provocar un aumento de la exposición a OPSUMIT (macitentan 10 mg)

La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria Arcsa, Dr. Leopoldo Izquieta Pérez, ha tomado conocimiento mediante el Laboratorio Farmacéutico Johnson & Johnson del Ecuador S.A. - División Janssen de la comunicación directa a los profesionales de salud, sobre el uso concomitante del medicamento OPSUMIT con inhibidores duales moderados de CYP3A4 / CYP2C9 que podrían provocar un aumento de la exposición a OPSUMIT (macitentan 10 mg).

El comunicado de seguridad emitido por el Laboratorio Farmacéutico Johnson & Johnson del Ecuador S.A., informa lo siguiente:

Resumen: nuevos datos sobre el metabolismo de Macitentan

- Se han identificado nuevos aspectos de la posible interacción fármaco-fármaco (DDI) para macitentan.
- Se encontró que la CYP2C9 es responsable del 26% del metabolismo de macitentan en contraposición a nuestro entendimiento previo el cual consideraba la CYP2C9 un contribuidor menor del metabolismo de macitentan.
- La coadministración con fluconazol (400 mg una vez al día) podría aumentar de 3.8 veces en la exposición al macitentan debido a la doble inhibición de fluconazol de las dos vías metabólicas más importantes.
- La dosis recomendada de macitentan 10 mg permanece sin cambios como se describe en la Información del Producto.

### Antecedentes del problema de seguridad

El origen de estos hallazgos se basa en una revisión de los nuevos datos disponibles de DDI para fluconazol (400 mg una vez al día) donde se han identificado nuevos aspectos de interacción. La contribución cuantitativa de las enzimas CYP implicadas en el metabolismo del macitentan se volvió a evaluar in vitro como parte del desarrollo del modelo PBPK. Se descubrió que CYP2C9 es responsable del 26% del





metabolismo de macitentan en contraposición a nuestra comprensión previa de que proporcionaría una contribución menor.

Además, el efecto del fluconazol (inhibidor dual moderado de CYP2C9 y CYP3A4) sobre la farmacocinética de macitentan también se investigó mediante métodos PBPK. La coadministración de fluconazol (400 mg una vez al día) podría resultar en un aumento de 3.8 veces en la exposición al macitentan debido a la doble inhibición de las dos vías metabólicas más importantes.

También se revisaron los datos de Macitentan 10 mg de ensayos clínicos y casos posteriores a la comercialización. Se identificaron casos en los que macitentan 10 mg se administró concomitantemente con inhibidores duales de CYP3A4 / CYP2C9, como fluconazol y amiodarona. La revisión indicó que la coadministración de fluconazol / amiodarona con macitentan 10 mg no era común (entre el 1-5% de los pacientes). También mostró que no se identificaron problemas de seguridad con la administración simultánea de fluconazol / amiodarona y macitentan 10 mg.

Recomendaciones relacionadas con el uso concomitante de inhibidores de CYP3A4 y CYP2C9

La ficha técnica de OPSUMIT (macitentan 10 mg) se ha actualizado con la nueva información de la siguiente manera:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Uso concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4 y CYP2C9, duales o combinados.

Se debe tener precaución cuando se administre macitentan concomitantemente con inhibidores duales moderados de CYP3A4 y CYP2C9 (por ejemplo, fluconazol y amiodarona).

También se debe tener precaución cuando se administre macitentan concomitantemente con un inhibidor moderado de CYP3A4 (por ejemplo, ciprofloxacino, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, verapamilo) y un inhibidor moderado de CYP2C9 (por ejemplo, miconazol, piperina).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Estudios in vitro





El metabolismo de macitentan hasta su metabolito activo es catalizado principalmente por la enzima CYP3A4 con menores contribuciones de las enzimas CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19.

Macitentan y su metabolito activo no tienen efectos inhibidores o inductores relevantes en las enzimas del citocromo.

Macitentan y su metabolito activo no son sustratos de la proteína resistente a multifármacos (Pgp, MDR-1) o de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y OATP1B3).

Macitentan y su metabolito activo no son inhibidores de los transportadores de fármacos hepáticos o renales a concentraciones clínicamente relevantes, incluyendo la proteína resistente a multifármacos (P-gp, MDR-1), los transportadores de expulsión de toxinas y multifármacos (MATE1 y MATE2-K), la bomba de exportación de sales biliares (BSEP, por sus siglas en inglés), el polipéptido cotransportador dependiente de sodio (NTCP) y los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y OATP1B3).

#### Estudios in vivo

Warfarina: Macitentan administrado como dosis múltiple de 10 mg una vez al día no tuvo efectos sobre la exposición a S-warfarina (sustrato del CYP2C9) o R-warfarina (sustrato del CYP3A4) después de una dosis única de 25 mg de warfarina. El efecto farmacodinámico de la warfarina en el Cociente Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) no fue afectado por macitentan. La farmacocinética de macitentan y su metabolito activo no fueron afectados por la warfarina.

Sildenafil: En el estado estacionario, la exposición a 20 mg de sildenafil tres veces al día se incrementó en un 15% durante la administración concomitante de 10 mg de macitentan una vez al día. Sildenafil, un sustrato del CYP3A4, no afectó la farmacocinética de macitentan, mientras hubo una reducción del 15% en la exposición al metabolito activo de macitentan. Estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes. En un estudio controlado con placebo en pacientes con HAP, se demostró la eficacia y la seguridad de macitentan en combinación con sildenafil.

Ketoconazol: En presencia de 400 mg de ketoconazol una vez al día, un inhibidor potente del CYP3A4, la exposición a macitentan se incrementó en aproximadamente 2 veces. La exposición al metabolito activo de macitentan se redujo en un 26%. Se debe tener precaución cuando se administra macitentan concomitantemente con los inhibidores potentes del CYP3A4.





Ciclosporina A: El tratamiento concomitante con 100 mg de ciclosporina A dos veces al día, un inhibidor combinado del CYP3A4 y OATP, no alteró de forma clínicamente relevante la exposición a macitentan y su metabolito activo en el estado estacionario.

Rifampicina: El tratamiento concomitante con 600 mg de rifampicina una vez al día, un inductor potente del CYP3A4, redujo la exposición a macitentan en el estado estacionario en un 79%, pero no afectó la exposición al metabolito activo. Se debe considerar la reducción de la eficacia de macitentan en presencia de un inductor potente del CYP3A4 como la rifampicina.

Anticonceptivos hormonales: Una dosis diaria de 10 mg de macitentan no afectó a la farmacocinética del anticonceptivo oral (1 mg de noretisterona y 35 µg de etinilestradiol).

Medicamentos que son sustratos de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés): 10 mg de macitentan una vez al día no afectó la farmacocinética de riociguat o rosuvastatina oral (1mg de riociguat, 10 mg de rosuvastatina).

Johnson & Johnson del Ecuador S.A. – Solicitud de emisión de reportes

Comuníquese para informar eventos adversos

Tenga en cuenta que es importante informar los eventos adversos como una herramienta crucial para confirmar la relación riesgo-beneficio positiva continua para macitentan en entornos del mundo real.

Detalles de contacto de la compañía

En Ecuador, en caso de requerir información o de reportar algún evento adverso, por favor comuníquese a la línea 1800 000043 o al correo electrónico: [infojanssen@janec.jnj.com](mailto:infojanssen@janec.jnj.com)

En este sentido, el Centro Nacional de Farmacovigilancia de la Arcsa, invita a informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados a medicamentos, a través del correo electrónico: [farmaco.vigilancia@controlsanitario.gob.ec](mailto:farmaco.vigilancia@controlsanitario.gob.ec)

Sus datos personales y la información proporcionada serán estrictamente confidenciales.

