

Composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes paliados con Fontan

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se relaciona con dosis altas de macitentan (INN),
es decir, ácido propilsulfámico [5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-
pirimidin-4-il]-amida o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos o formas
morfológicas de estos para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o
disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional,
10 especialmente en pacientes paliados con Fontan. Además, la presente invención se
relaciona con el uso de dosis altas de macitentan para la fabricación de un medicamento
para el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en
pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en
pacientes paliados con Fontan, así como a un método para el tratamiento de la
15 enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad
cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan que
comprenden administrar dosis altas de macitentan a un paciente. Adicionalmente, la
presente invención se relaciona con un régimen de dosificación para el tratamiento de la
enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad
20 cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan así
como con una combinación de macitentan con uno o más inhibidores de la fosfodiesterasa
tipo 5 (PDE5), análogos de prostaciclina, agonistas del receptor de prostaciclina y/o
estimuladores de guanilato ciclasa solubles. Además, la presente invención se relaciona

con una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan que comprenden una dosis alta de macitentan. Además, la presente invención se relaciona con el uso de dosis altas de aprocitentan para el mismo propósito.

ANTECEDENTES

El procedimiento Fontan es un procedimiento quirúrgico paliativo usado en pacientes, típicamente niños, con corazones univentriculares u otras enfermedades del corazón congénitas relacionadas. Esto implica desviar la sangre venosa de la vena cava inferior (IVC) y la vena cava superior (SVC) a las arterias pulmonares sin pasar a través del ventrículo morfológico derecho; es decir, las circulaciones sistémicas y pulmonares se colocan en serie con el ventrículo individual funcional. El procedimiento se realizó inicialmente 1968 por Francis Fontan y Eugene Baudet. Las modificaciones contemporáneas de las técnicas quirúrgicas han mejorado significativamente la supervivencia. Sin embargo, la fisiología Fontan resultante se asocia con una alta morbilidad (Van der Ven et al, *F1000 Research* (2018), **7**(*F1000 Faculty Rev*),935). Aún existe un riesgo progresivo de la erosión y la falla de la circulación de Fontan con el tiempo, lo que conduce a un empeoramiento clínico de estos pacientes con el tiempo (Beghetti et al, *Heart* (2010), **96**, 911-916).

Con el resultado mejorado y la cantidad creciente de procedimientos que se realizan, se espera que la cantidad de pacientes supervivientes haya aumentado y se espera que aumente aún más. Aunque salva vidas en el momento de la operación, el

procedimiento Fontan resulta en una circulación pulmonar que es muy diferente de las condiciones fisiológicas, con un riesgo progresivo de la erosión con el tiempo (Hosein et al., *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* (2007), **31**, 344-352). Se desconoce la cantidad de pacientes que probablemente estén afectados, pero la circulación de Fontan puede fallar en muchos pacientes, lo que conduce a secuelas graves y potencialmente potencialmente mortales (Gewillig, *Heart* 2005), **91**, 839-846). En general, los pacientes de Fontan tienen una supervivencia a largo plazo disminuida, que deteriora progresivamente el estado funcional y un mayor riesgo de muerte súbita, lo que significa que el procedimiento se considera paliativo en lugar de curativo (Fontan et al., *Circulation* (1990), **81**, 1520-1536).

Aparte del impacto de la fisiología de Fontan, el proceso del envejecimiento en sí tiene efectos potencialmente importantes sobre la patofisiología vascular pulmonar, tal como el aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) (Kovacs et al., *Eur. Respir. J.* (2009), **34**, 888-894) y disfunción diastólica ventricular. Por lo tanto, la conservación de la fisiología de Fontan y la prevención de fallo es de importancia crítica, pero no ha demostrado que ningún tratamiento sea efectivo. Si la circulación de Fontan falla, actualmente existen opciones quirúrgicas o médicas limitadas y una falta de pautas basadas en evidencia para ayudar en el manejo.

Ya que el procedimiento de Fontan se desarrolló aproximadamente tres décadas atrás, los primeros pacientes solo están alcanzando su tercera y cuarta décadas de vida y los datos en pacientes mayores con fisiología de Fontan se vuelven cada vez más disponibles. Aunque la patofisiología subyacente de Fontan deficiente es probablemente multifactorial, es probable que una causa subyacente principal sea alteraciones en, y daños a, la vasculatura pulmonar.

Muchas complicaciones posteriores a Fontan surgen como resultado de una mayor presión y congestión venosas, y un flujo sanguíneo/gasto cardíaco bajo crónico. Dada la falta de fuerza ventricular para impulsar el flujo sanguíneo a través de las arterias pulmonares, una resistencia baja (resistencia vascular pulmonar [PVR]) y un sistema de capacitancia alta son obligatorias para un circuito de Fontan de buen funcionamiento. En el período posoperatorio, incluso pequeños aumentos en PVR pueden conducir a hipertensión venosa sistémica asociada con un gasto cardíaco disminuido a pesar de una operación técnicamente exitosa (Kirklin et al., *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* (1990), **4**, 2-7).

De hecho, un ligero aumento de PVR en cualquier momento a los niveles que serían fácilmente tolerados en fisiología normal puede resultar en una falla progresiva de la circulación de Fontan. Es importante destacar que la PVR alta es un fuerte indicador de mortalidad (Griffiths et al., *Ann. Thorac. Surg.* (2009), **88**, 558-563).

La prostaciclina rara vez se ha usado en pacientes de Fontan perioperativos; beraprost reduce la presión media de la arteria pulmonar (PAP) y PVR en candidatos de Fontan preoperatorio con hipertensión pulmonar leve (Takahashi et al., *Pediatr. Int.* (2003), **45**, 671-675) y se ha demostrado que el epoprostenol previene el efecto de rebote después del abandono del óxido nítrico (NO) inhalado en la fase posoperatoria temprana (Miyaji et al., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* (2003), **125**, 437-439). Cuando la administración oral es posible, el sildenafil se usa frecuentemente en el período posoperatorio, ya que se percibe como seguro, con un rápido inicio y buena eficacia. Sin embargo, ninguno de estos medicamentos (beraprost, epoprostenol o sildenafil) se aprueba para estos usos y no hay datos publicados para confirmar su eficacia o seguridad en esta indicación.

Se ha demostrado que el bosentán mejora la capacidad de ejercicio, la clase funcional, la calidad de vida relacionada con la salud y los parámetros descongelados (que incluyen PVR y PAP) en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (PAH) (Gabbay et al., *Vase. Health Risk Manag.* (2007), **3**, 887-900; Valerio y Coghlan, *Vase. Health Risk Manag.* (2009), **5**, 607-619). El tratamiento a largo plazo con bosentán mejoró los síntomas y la saturación de oxígeno aórtico, clase funcional, capacidad de ejercicio máxima y submáxima, el índice de disnea de Borg, PAP medio, el flujo sanguíneo pulmonar y PVR en un paciente con bronquitis plástica después de Fontan (Apostolopoulou et al., *J. Heart Lung Transplant.* (2005), **24**, 1174-1176; y Hebert et al., “The effect of Bosentan on exercise capacity in Fontan patients; rationale and design for the TEMPO study,” *BMC Cardiovasc. Disord.* 2013; 13: 36). El efecto del tratamiento de bosentán a largo plazo en el hígado es una preocupación potencial para tratar pacientes de Fontan, especialmente en pacientes con complicaciones hepáticas. Sin embargo, el bosentán no está aprobado para estos usos.

Dado el papel importante de la circulación vascular pulmonar en la fisiología de Fontan y el aumento demostrado de PAP con edad, existe un requisito importante para el desarrollo de prevención o tratamiento médico efectivo y seguro para pacientes con empeoramiento o el sistema de Fontan fallido.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un medicamento y/o régimen de tratamiento para la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional,

especialmente en pacientes paliados con Fontan. Particularmente, es un objetivo de la presente invención mejorar la captación/consumo de oxígeno (pico VO_2) por el cuerpo.

Es un objeto adicional de la presente invención reducir el riesgo de morbilidad y/o mortalidad de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes

5 con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan. Es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar una combinación de medicamento y/o de tratamiento para la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan.

10

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

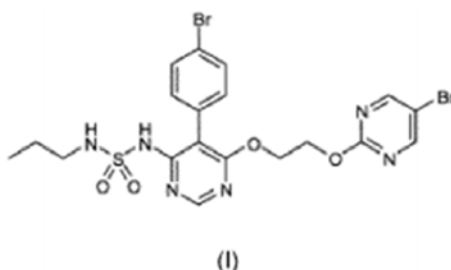
La Figura 1 es una curva de respuesta a la dosis que muestra el cambio en la hemoglobina (HGB) en función de la dosis de macitentan administrada a un ser humano.

15

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los presentes inventores han reconocido que, a pesar de la ocurrencia potencial de disminuciones en la hemoglobina, disminuciones en la presión arterial y/o edema o aumentos en la retención de fluidos clínicamente relevantes, es posible y seguro y efectivo tratar la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan con dosis altas de macitentán. En particular, es posible disminuir el progreso de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca, o incluso mejorar el estado de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca.

En la presente invención, el macitentán se define como ácido propilsulfámico [5- (4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il]-amida, es decir, un compuesto de la Fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o forma morfológica de este.

El macitentán es un antagonista del receptor de endotelina (ARE) que actúa como un antagonista de dos subtipos del receptor de endotelina (ET), ET_A y

ET_B (Kholdani et al., Macitentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Vase. Health Risk Manag. (2014), **10**, 665-673).

Actualmente, macitentán se toma como una dosis oral de 10 mg una vez al día. Su vida media en seres humanos es aproximadamente 16 horas y el estado estacionario se alcanza para el tercer día de administración (Bruderer et al., Absorption, distribution, metabolism, and excretion of macitentan, a dual endothelin receptor antagonist, in humans. Xenobiotica (2012), **42**(9), 901-910). Se absorbe lentamente en el plasma (Sidharta et al., Macitentan: entry-into-humans study with a new endothelin receptor antagonist. Eur. J. Clin. Pharmacol, (2011), **67**, 977-984). El macitentán se desalquila en el metabolito activo ACT-132577, es decir aprocitentán, que alcanza su concentración plasmática máxima aproximadamente 30 horas después de administrar la primera dosis y tiene una vida media de aproximadamente 48 horas. Aunque el ACT-132577 tiene una menor afinidad por los receptores de ET que su compuesto original (Iglarz et al., Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2008), **327**(3), 736-745), mantiene concentraciones plasmáticas más altas que el macitentán. Ambos compuestos pueden excretarse del cuerpo a través de la orina o materia fecal.

A continuación se explicarán varios aspectos de la invención.

(a) Un aspecto de la presente invención se relaciona con macitentán para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan, en donde la dosis de macitentán es de 20 mg al día a 300 mg al día. La dosis también puede ser de más de 20 mg al día

a 300 mg al día. La dosis puede ser de 25 mg al día a 300 mg al día. Por ejemplo, la dosis es igual o mayor de 20 mg al día a 250 mg al día. Preferentemente, la dosificación es 25 mg a 200 mg al día.

De acuerdo con un aspecto más preferido, estas dosificaciones se aplican una vez al día.

Actualmente, macitentán se administra como una dosis oral de 10 mg una vez al día. Sin embargo, con la presente invención se sugiere administrar una dosis alta de macitentán para mejorar el estado de la enfermedad, prevenir que la aparición de enfermedad empeore, y mejorar la supervivencia a largo plazo y/o disminuir la tasa de hospitalización. Ventajosamente, por ejemplo, en comparación con el bosentán, si hay menos o ningún efecto secundario en la función hepática y ninguna o hepatotoxicidad no significativa.

Otras ventajas son la falta de disminución adicional clínicamente relevante en la hemoglobina, la falta de disminución adicional clínicamente relevante en la presión arterial y/o la falta de aumento adicional clínicamente relevante en edema / retención de fluido.

(b) Otro aspecto de la presente invención se relaciona con macitentán para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con el aspecto (a), en donde el tratamiento significa la reducción de morbilidad y/o mortalidad de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan.

La reducción de la morbilidad y/o la mortalidad de la enfermedad vascular pulmonar y/o la disfunción cardíaca en pacientes funcionales con enfermedad cardíaca ventricular única, especialmente en pacientes aminoados con Fontan, puede evaluarse mediante pruebas de ejercicio cardiopulmonar (CPET).

5 La intolerancia al ejercicio, indicada por disnea y fatiga durante el ejercicio, es una manifestación cardinal de la insuficiencia cardíaca (HF) (R. Malhotra et al., Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure, JACC: HEART FAILURE VOL. 4, núm. 8, pág. 607-616, 2016, que se considera incorporada en su totalidad en la presente descripción como referencia).

10 La prueba de ejercicio cardiopulmonar (CPET) define con precisión la capacidad máxima de ejercicio a través de la medición de la captación máxima de oxígeno (VO_2). Las pruebas de ejercicio cardiopulmonar (CPET) proporcionan medidas de intercambio de gas en cada aliento de 3 variables: Captación de O_2 (VO_2), salida de dióxido de carbono (VCO_2) y ventilación (VE).

15 VO_2 medido durante un CPET limitado al síntoma máximo es el método más objetivo para evaluar la capacidad funcional y consiste en los siguientes componentes (Balady GJ et al., Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2010; 122: 191 — 225, que se considera incorporada en su totalidad en la presente
20 descripción como referencia):

$$\text{Pico } \text{VO}_2 = \text{HR}_{\text{MAX}} \times \text{SV}_{\text{MAX}} \times (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2)_{\text{MAX}}$$

en donde SV es el volumen sistólico y $(CaO_2 - CvO_2)$ es la extracción neta de oxígeno de los tejidos periféricos y depende de la concentración de hemoglobina.

Los valores VO_2 se expresan en ml/kg/min

Además, las mejoras en el riesgo de morbilidad y/o mortalidad de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan pueden demostrarse mediante la actividad diaria medida por una medida de aceleración (por ejemplo, actigrafía); o distancia de prueba de caminata de 6 minutos; o cuestionario de calidad de vida.

(c) Otro aspecto de la presente invención se refiere a macitentan para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con el aspecto (a) o (b), en donde la dosis de macitentan es de 60 a 90 mg al día. Preferentemente, la dosis es de 65 a 85 mg al día, con mayor preferencia la dosis es de 70 a 80 mg al día y con la máxima preferencia la dosis es de 75 mg al día. Debe entenderse que cada uno de los límites inferiores descritos anteriormente puede combinarse con cada uno de los límites superiores, es decir, la dosificación también podría ser de 60 a 85 mg, de 60 a 80 mg o de 60 a 75 mg al día. También se describen dosificaciones de 65 a 90 mg o 65 a 75 mg al día. Otros rangos preferidos son 72 a 78 mg al día. De acuerdo con un aspecto más preferido, estas dosificaciones se aplican una vez al día.

(d) Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con macitentan para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o

disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan, de acuerdo con el aspecto (a) o (b), en donde la dosificación de macitentán es de 25 mg al día a 50 mg al día. Preferentemente, la dosificación es 30 a 45 mg al día, con mayor preferencia 5 35 a 40 mg al día y con la máxima preferencia 37,5 mg al día. Debe entenderse que cada uno de los límites inferiores descritos anteriormente puede combinarse con cada uno de los límites superiores, es decir, la dosificación también podría ser de 25 a 45 mg o de 25 a 40 mg al día. También se describen dosis de 30 a 50 mg o 30 a 40 mg al día. Otros rangos preferidos son de 36 a 39 mg al día. De acuerdo con un 10 aspecto más preferido, estas dosificaciones se aplican una vez al día.

(e) Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a macitentán para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con el aspecto (a) o (b), 15 en donde la dosis de macitentán es de 110 a 200 mg al día. Preferentemente, la dosis es de 125 a 175 mg al día, con mayor preferencia de 140 a 160 mg al día y con la máxima preferencia de 150 mg al día. Debe entenderse que cada uno de los límites inferiores descritos anteriormente puede combinarse con cada uno de los límites superiores, es decir, la dosificación también podría ser de 110 a 175 mg al día, de 110 20 a 160 mg al día o de 110 a 150 mg al día. También se describen dosis de 125 a 160 mg o 140 a 175 mg al día. Otros rangos preferidos son 145 a 155 mg al día. De acuerdo con un aspecto más preferido, estas dosificaciones se aplican una vez al día.

(f) Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con macitentan para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan, de acuerdo con el aspecto (a) o (b), en donde la dosificación de macitentan es de 60 mg al día a 90 mg dos veces al día. Preferentemente, la dosificación es 65 a 85 mg dos veces al día, con mayor preferencia 70 a 80 mg dos veces al día y con la máxima preferencia 75 mg dos veces al día. Debe entenderse que cada uno de los límites inferiores descritos anteriormente puede combinarse con cada uno de los límites superiores, es decir, la dosificación también podría ser de 60 a 85 mg dos veces al día, de 60 a 80 mg dos veces al día o de 60 a 75 mg dos veces al día. También se describen dosificaciones de 65 a 90 mg dos veces al día o 65 a 75 mg dos veces al día. Otros rangos preferidos son 72 a 78 mg dos veces al día.

(g) Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a macitentan para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con el aspecto (a) o (b), en donde la dosis de macitentan es de 25 a 50 mg dos veces al día, preferentemente de 30 a 45 mg dos veces al día, con mayor preferencia de 35 a 40 mg dos veces al día y con la máxima preferencia de 37,5 mg dos veces al día. Debe entenderse que cada uno de los límites inferiores descritos anteriormente puede combinarse con cada uno de los límites superiores, es decir, la dosificación también podría ser de 25 a 45 mg dos

veces al día o de 25 a 40 mg dos veces al día. También se describen dosis de 30 a 50 mg dos veces al día o 30 a 40 mg dos veces al día.

Otros rangos preferidos son 36 a 39 mg dos veces al día.

(h) Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con

5 macitentan para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con el aspecto (a) o (b), en donde la dosificación de macitentan se aumenta de 10 mg al día, seguida por 25 a 50 mg al día, preferentemente 37,5 mg al día y opcionalmente seguida por 60
10 a 90 mg al día, preferentemente 75 mg al día. En esta, “seguida por 25 a 50 mg al día” significa, preferentemente, que la dosificación es 30 a 45 mg al día, con mayor preferencia 35 a 40 mg al día y con la máxima preferencia 37,5 mg al día. Debe entenderse que cada uno de los límites inferiores descritos puede combinarse con cada uno de los límites superiores, es decir, la dosificación también podría ser de 25 a 45 mg
15 o de 25 a 40 mg al día. También se describen dosis de 30 a 50 mg o 30 a 40 mg al día. Otros rangos preferidos son 36 a 39 mg al día. Debe entenderse que a cualquier incremento a una dosis más alta puede seguir el retorno a la dosis más baja en caso de que la dosis más alta no sea tolerada.

Además, la frase “opcionalmente seguida por 60 a 90 mg al día”
20 significa, preferentemente, que la dosificación es 65 a 85 mg al día, con mayor preferencia la dosificación es 70 a 80 mg al día y con la máxima preferencia la dosificación es 75 mg al día. Debe entenderse que cada uno de los límites inferiores descritos anteriormente puede combinarse con cada uno de los límites superiores, es

decir, la dosificación también podría ser de 60 a 85 mg, de 60 a 80 mg o de 60 a 75 mg al día. También se describen dosificaciones de 65 a 90 mg, o de 65 a 75 mg al día. Los rangos preferidos adicionales son de 72 a 78 mg al día. Debe entenderse que a cualquier incremento a una dosis más alta puede seguir el retorno a la dosis más baja en caso de que la dosis más alta no sea tolerada.

De acuerdo con un aspecto más preferido, estas dosificaciones se aplican una vez al día.

En la actualidad, la dosificación de macitentan investigada en ensayos clínicos para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan es de 10 mg al día. Los pacientes que obtienen esta dosificación pueden recibir un aumento inmediato de la dosis hasta 37,5 mg al día, opcionalmente seguida por 75 mg al día.

Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con macitentan para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con el aspecto (a) o (b), en donde la dosificación de macitentan se aumenta de 10 mg al día, seguido de 25 a 50 mg al día, preferentemente 37,5 mg al día, opcionalmente seguido de 60 a 90 mg al día, preferentemente 75 mg al día, opcionalmente seguido de 110 a 200 mg al día, preferentemente 150 mg al día. [0038] La frase “opcionalmente seguida de 110 a 200 mg al día” significa preferentemente, la dosificación es de 125 a 175 mg al día, con mayor preferencia, de 140 a 160 mg al día y con la máxima preferencia de 150 mg al

día. Debe entenderse que cada uno de los límites inferiores descritos anteriormente puede combinarse con cada uno de los límites superiores, es decir, la dosificación también podría ser de 110 a 175 mg al día, de 110 a 160 mg al día o de 110 a 150 mg al día. También se describen dosis de 125 a 160 mg o 140 a 175 mg al día. Otros
5 rangos preferidos son 145 a 155 mg al día. De acuerdo con un aspecto más preferido, estas dosificaciones se aplican una vez al día.

(i) Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con macitentan para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple
10 funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con el aspecto (a) o (b), en donde la dosificación de macitentan se aumenta de 10 mg al día, seguida por 60 a 90 mg al día, preferentemente 75 mg una vez al día o 37,5 mg dos veces al día.

La frase “opcionalmente seguida por 60 a 90 mg al día” significa,
15 preferentemente, que la dosificación es 65 a 85 mg al día, con mayor preferencia la dosificación es 70 a 80 mg al día y con la máxima preferencia la dosificación es 75 mg al día. Debe entenderse que cada uno de los límites inferiores descritos anteriormente puede combinarse con cada uno de los límites superiores, es decir, la dosificación también podría ser de 60 a 85 mg, de 60 a 80 mg o de 60 a 75 mg al día. También se describen
20 dosificaciones de 65 a 90 mg o 65 a 75 mg al día. Otros rangos preferidos son 72 a 78 mg al día. Debe entenderse que a cualquier incremento a una dosis más alta puede seguir el retorno a la dosis más baja en caso de que la dosis más alta no sea tolerada.

De acuerdo con un aspecto más preferido, estas dosificaciones se aplican una vez al día.

Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con macitentan para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con el aspecto (a) o (b), en donde la dosificación de macitentan se aumenta de 10 mg al día, seguida por 60 a 90 mg al día, preferentemente 75 mg una vez al día o 37,5 mg dos veces al día, y opcionalmente seguida por 110 a 200 mg al día, preferentemente 150 mg al día.

La frase “opcionalmente seguida por 110 a 200 mg al día” significa, preferentemente, que la dosificación es 125 a 175 mg al día, con mayor preferencia 140 a 160 mg al día y con la máxima preferencia 150 mg al día. Debe entenderse que cada uno de los límites inferiores descritos anteriormente puede combinarse con cada uno de los límites superiores, es decir, la dosificación también podría ser de 110 a 175 mg al día, de 110 a 160 mg al día o de 110 a 150 mg al día. También se describen dosis de 125 a 160 mg o 140 a 175 mg al día. Otros rangos preferidos son 145 a 155 mg al día. De acuerdo con un aspecto más preferido, estas dosificaciones se aplican una vez al día.

En la actualidad, la dosificación de macitentan para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan es de 10 mg al día. Los pacientes que obtienen esta dosificación pueden recibir un aumento inmediato de la dosis hasta 75 mg al día o hasta 150 mg al día.

(j) Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con macitentan para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan, de acuerdo con el aspecto (h), en donde

5 la dosificación de macitentan se aumenta de 10 mg una vez al día, preferentemente durante 15 a 45 días; seguida por 25 a 50 mg al día, preferentemente 37,5 mg una vez al día, preferentemente durante 15 a 45 días; y opcionalmente seguida por 60 a 90 mg al día, preferentemente por 75 mg una vez al día o 37,5 mg dos veces al día. Debe entenderse

10 baja en caso de que la dosis más alta no sea tolerada.

En esta, el término “15 a 45 días” significa, preferentemente, 20 a 40 días, con mayor preferencia 21 a 35 días, y con la máxima preferencia, 28 a 30 días, es decir, aproximadamente un mes.

Además, la frase “seguida por 25 a 50 mg al día” significa,

15 preferentemente, que la dosificación es 30 a 45 mg al día, con mayor preferencia 35 a 40 mg al día y con la máxima preferencia 37,5 mg al día. Debe entenderse que cada uno de los límites inferiores descritos puede combinarse con cada uno de los límites superiores, es decir, la dosificación también podría ser de 25 a 45 mg o de 25 a 40 mg al día. También se describen dosis de 30 a 50 mg o 30 a 40 mg al día. Otros

20 rangos preferidos son 36 a 39 mg al día.

Además, la frase “seguida por 60 a 90 mg al día” significa, preferentemente, que la dosificación es 65 a 85 mg al día, con mayor preferencia la dosificación es 70 a 80 mg al día y con la máxima preferencia la dosificación es

75 mg al día. Debe entenderse que cada uno de los límites inferiores descritos anteriormente puede combinarse con cada uno de los límites superiores, es decir, la dosificación también podría ser de 60 a 85 mg, de 60 a 80 mg o de 60 a 75 mg al día. También se describen dosificaciones de 65 a 90 mg o 65 a 75 mg al día. Otros rangos preferidos son 72 a 78 mg al día o 36 a 39 mg dos veces al día.

De acuerdo con un aspecto más preferido, estas dosificaciones se aplican una vez al día.

Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con macitentan para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan, de acuerdo con el aspecto (h), en donde la dosificación de macitentan se aumenta de 10 mg una vez al día, preferentemente durante 15 a 45 días; seguida por 25 a 50 mg al día, preferentemente 37,5 mg una vez al día, preferentemente durante 15 a 45 días; opcionalmente seguida por 60 a 90 mg al día, preferentemente por 75 mg una vez al día o 37,5 mg dos veces al día, preferentemente durante 15 a 45 días; opcionalmente seguida por 110 a 200 mg al día, preferentemente 150 mg al día.

La frase “opcionalmente seguida por 110 a 200 mg al día” significa, preferentemente, que la dosificación es 125 a 175 mg al día, con mayor preferencia 140 a 160 mg al día y con la máxima preferencia 150 mg al día. Debe entenderse que cada uno de los límites inferiores descritos anteriormente puede combinarse con cada uno de los límites superiores, es decir, la dosificación también podría ser de 110 a 175 mg al día, de 110 a 160 mg al día o de 110 a 150 mg al día. También se describen dosis de 125 a

160 mg o 140 a 175 mg al día. Otros rangos preferidos son 145 a 155 mg al día. De acuerdo con un aspecto más preferido, estas dosificaciones se aplican una vez al día.

Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con macitentan para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o

5 disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan, de acuerdo con el aspecto (i), en donde la dosificación de macitentan se aumenta de 10 mg una vez al día, preferentemente durante 15 a 45 días; seguida por 60 a 90 mg al día, preferentemente por 75 mg una vez al día o 37,5 mg dos veces al día.

10 En esta, el término “15 a 45 días” significa, preferentemente, 20 a 40 días, con mayor preferencia 21 a 35 días, y con la máxima preferencia, 28 a 30 días, es decir, aproximadamente un mes.

La frase “seguida por 60 a 90 mg al día” significa, preferentemente, que la dosificación es 65 a 85 mg al día, con mayor preferencia la dosificación es 70 a 15 80 mg al día y con la máxima preferencia la dosificación es 75 mg al día. Debe entenderse que cada uno de los límites inferiores descritos anteriormente puede combinarse con cada uno de los límites superiores, es decir, la dosificación también podría ser de 60 a 85 mg, de 60 a 80 mg o de 60 a 75 mg al día.

También se describen dosificaciones de 65 a 90 mg o 65 a 75 mg al 20 día. Otros rangos preferidos son 72 a 78 mg al día o 36 a 39 mg dos veces al día.

(k) Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con macitentan para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional,

especialmente en pacientes paliados con Fontan, de acuerdo con (i), en donde la dosificación de macitentan se aumenta de 10 mg una vez al día, preferentemente durante 15 a 45 días; seguida por 60 a 90 mg al día, preferentemente por 75 mg una vez al día o 37,5 mg dos veces al día, preferentemente durante 15 a 45 días;

- 5 opcionalmente seguida por 110 a 200 mg al día, preferentemente 150 mg al día. La frase “opcionalmente seguida por 110 a 200 mg al día” significa, preferentemente, que la dosificación es 125 a 175 mg al día, con mayor preferencia 140 a 160 mg al día y con la máxima preferencia 150 mg al día. Debe entenderse que cada uno de los límites inferiores descritos anteriormente puede combinarse con cada uno de los límites
- 10 superiores, es decir, la dosificación también podría ser de 110 a 175 mg al día, de 110 a 160 mg al día o de 110 a 150 mg al día. También se describen dosis de 125 a 160 mg o 140 a 175 mg al día. Otros rangos preferidos son 145 a 155 mg al día.

De acuerdo con un aspecto más preferido, estas dosificaciones se aplican una vez al día.

- 15 (I) Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con macitentan para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan, de acuerdo con cualquiera de los aspectos (a) a (d), en donde la dosificación de macitentan se aumenta a 25 a 50 mg al
- 20 día, preferentemente 37,5 mg al día; preferentemente durante 15 a 45 días; opcionalmente seguida por 60 a 90 mg al día, preferentemente por 75 mg al día; siempre que el paciente ya haya sido tratado con un antagonista del receptor de endotelina preferentemente seleccionado de bosentan y ambrisentan. Esto significa

que un paciente ya ha sido tratado o se trata con un antagonista del receptor de endotelina. Debe entenderse que a cualquier incremento a una dosis más alta puede seguir el retorno a la dosis más baja en caso de que la dosis más alta no sea tolerada.

En esta, el término “15 a 45 días” significa, preferentemente, 20 a 40 días, con mayor preferencia 21 a 35 días, y con la máxima preferencia, 28 a 30 días, es decir, aproximadamente un mes.

Además, la frase “seguida por 25 a 50 mg al día” significa, preferentemente, que la dosificación es 30 a 45 mg al día, con mayor preferencia 35 a 40 mg al día y con la máxima preferencia 37,5 mg al día. Debe entenderse que cada uno de los límites inferiores descritos puede combinarse con cada uno de los límites superiores, es decir, la dosificación también podría ser de 25 a 45 mg o de 25 a 40 mg al día. También se describen dosis de 30 a 50 mg o 30 a 40 mg al día. Otros rangos preferidos son 36 a 39 mg al día.

Además, la frase “seguida por 60 a 90 mg al día” significa, preferentemente, que la dosificación es 65 a 85 mg al día, con mayor preferencia la dosificación es 70 a 80 mg al día y con la máxima preferencia la dosificación es 75 mg al día. Debe entenderse que cada uno de los límites inferiores descritos anteriormente puede combinarse con cada uno de los límites superiores, es decir, la dosificación también podría ser de 60 a 85 mg, de 60 a 80 mg o de 60 a 75 mg al día. También se describen dosificaciones de 65 a 90 mg o 65 a 75 mg al día. Otros rangos preferidos son 72 a 78 mg al día o 36 a 39 mg dos veces al día.

Debe entenderse que, opcionalmente, la dosificación de macitentan puede aumentarse adicionalmente para alcanzar de 110 a 200 mg al día. De esta manera, la dosificación se aumenta como en el aspecto (i), (j) o (k).

De acuerdo con un aspecto más preferido, estas dosificaciones se aplican una vez al día.

(m) Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con macitentan para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan, de acuerdo con cualquiera de los aspectos (a) a (c), en donde la dosificación de macitentan es 60 a 90 mg al día, preferentemente 75 mg al día; siempre que el paciente ya haya sido tratado con un antagonista del receptor de endotelina preferentemente seleccionado de bosentan y ambrisentan.

La frase “60 a 90 mg al día” significa, preferentemente, que la dosificación es 65 a 85 mg al día, con mayor preferencia la dosificación es 70 a 80 mg al día y con la máxima preferencia la dosificación es 75 mg al día. Debe entenderse que cada uno de los límites inferiores descritos anteriormente puede combinarse con cada uno de los límites superiores, es decir, la dosificación también podría ser de 60 a 85 mg, de 60 a 80 mg o de 60 a 75 mg al día. También se describen dosificaciones de 65 a 90 mg o 65 a 75 mg al día. Otros rangos preferidos son 72 a 78 mg al día o 36 a 39 mg dos veces al día.

Debe entenderse, que opcionalmente, la dosificación de macitentan puede aumentarse adicionalmente de 110 a 200 mg al día. De esta manera, la dosificación se aumenta como en el aspecto (i), (j) o (k).

De acuerdo con un aspecto más preferido, estas dosificaciones se aplican una vez al día.

(n) Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con macitentan para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos (a) a (m), en donde el macitentan se combina con un inhibidor de PDE5 y/o un análogo de prostaciclina y/o un agonista del receptor de prostaciclina y/o un estimulador de guanilato ciclasa soluble.

La inhibición de la enzima fosfodiesterasa tipo 5 que degrada el monofosfato de guanosina cíclica (cGMP) da como resultado la vasodilatación a través de la ruta NO/cGMP en sitios que expresan esta enzima. Dado que la vasculatura pulmonar contiene cantidades sustanciales de fosfodiesterasa tipo 5, se ha investigado el beneficio clínico potencial de los inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5is) en la HAP. Además, el PDE5is ejerce efectos antiproliferativos (directivas ESC/ERS Guidelines; European Heart Journal (2016), 37, 67-119).

La prostaciclina es producida predominantemente por células endoteliales e induce la vasodilatación potente de todos los lechos vasculares. Este compuesto es el inhibidor endógeno más potente de la agregación plaquetaria y también parece tener actividades citoprotectoras y antiproliferativas. Se ha demostrado la desregulación de las

rutas metabólicas de la prostaciclina en pacientes con HAP, según se evalúa por una reducción de la expresión de prostaciclina sintasa en las arterias pulmonares y de metabolitos urinarios de prostaciclina. El uso clínico de prostaciclina en pacientes con HAP se ha extendido mediante la síntesis de análogos estables que tienen diferentes

5 propiedades farmacocinéticas pero comparten efectos farmacodinámicos cualitativamente similares (directivas ESC/ERS Guidelines; European Heart Journal (2016), 37, 67-119).

Hasta ahora no se ha observado interacción fármaco-fármaco para macitentan y su metabolito activo, ACT-132577.

Por ejemplo, 10 mg al día de macitentan o.d. no ha demostrado ningún
10 efecto sobre la farmacocinética de 1 mg de rosuvastatina, lo que sugiere que no se han inhibido los transportadores de la BCRP. La BCRP es una bomba de eflujo ubicada en el intestino, la membrana canalicular hepática y el riñón, y se expone a concentraciones intracelulares de fármaco en el hígado y el riñón.

El macitentan y el ACT-132577 activaron el PXR humano con valores
15 de EC_{50} de 1,1 a 1,2 μM y 7,2 a 8,7 μM , respectivamente. En los hepatocitos humanos, ambos compuestos provocaron aumentos dependientes de la concentración en el ARNm de CYP3A4 y la actividad enzimática.

Se espera que las concentraciones plasmáticas máximas previstas de macitentan y ACT-132577 en pacientes con HAP en dosis de 75 mg al día sean de
20 aproximadamente 5 μM y 14 μM , respectivamente, basadas en el subestudio FC y suponiendo la linealidad de la dosis. Teniendo en cuenta el alto grado de unión a proteínas, se espera que las concentraciones plasmáticas libres estén en el rango de 0,02 μM a 0,07 μM para macitentan y ACT-132577, respectivamente. No es probable que

estas concentraciones no unidas de macitentan y ACT-132577 produzcan cualquier inhibición de la BCRP en el hígado o riñón o inducción de la enzima CYP3A4 en el hígado.

Por lo tanto, la dosificación de macitentan puede ser 60 a 90 mg al día en el aspecto (n). Preferentemente, la dosificación es 65 a 85 mg al día, con mayor preferencia la dosificación es 70 a 80 mg al día y, con la máxima preferencia, la dosificación es 75 mg al día. Debe entenderse que cada uno de los límites inferiores descritos anteriormente puede combinarse con cada uno de los límites superiores, es decir, la dosificación también podría ser de 60 a 85 mg, de 60 a 80 mg o de 60 a 75 mg al día. También se describen dosificaciones de 65 a 90 mg o 65 a 75 mg al día. Otro rango de dosificación preferido es 72 a 78 mg al día.

Además, la dosificación de macitentan puede aumentarse de 10 mg al día, seguida por 25 a 50 mg al día, preferentemente 37,5 mg al día, seguida por 60 a 90 mg al día, preferentemente 75 mg al día, opcionalmente seguida por 100 a 200 mg al día, preferentemente 150 mg al día.

(o) Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con macitentan para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan, de acuerdo con el aspecto (n), en donde el inhibidor de PDE5 se selecciona de sildenafil, tadalafil, vardenafil y udenafil; el análogo de prostaciclina se selecciona de epoprostenol, treprostinil, iloprost y beraprost; el agonista del receptor de prostaciclina se selecciona de selexipag y ralinepag; y el estimulador soluble de guanilato ciclasa se selecciona

de riociguat y vericigua. En este, macitentán tiene una dosificación o régimen de dosificación de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos (a) a (l) y (n).

- (p) Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con macitentán para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o
- 5 disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan, de acuerdo con el aspecto (n) u (o), en donde macitentán se combina con tadalafilo y/o selexipag o ralinepag. Alternativamente, macitentán se combina con udenafilo y/o selexipag o ralinepag. Preferentemente, macitentán se combina con tadalafilo y/o selexipag.
- 10 Alternativamente, macitentán se combina con udenafilo y/o selexipag.

En esta, el macitentán tiene una dosificación o régimen de dosificación de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos (a) a (k) y (n).

- (q) Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con macitentán para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o
- 15 disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con el aspecto (p), en donde tadalafilo, si corresponde, tiene una dosis de 20 a 40 mg al día, preferentemente 40 mg al día, udenafilo, si corresponde, tiene una dosis de 5 a 200 mg al día, preferentemente 100 a 200 mg al día, preferentemente 150 a 200 mg, preferentemente
- 20 175 mg al día, preferentemente 87,5 mg dos veces al día, preferentemente 43,5 mg cuatro veces al día, preferentemente, 58 mg tres veces al día, y selexipag, si corresponde, tiene una dosis de 0,2 a 1,6 mg dos veces al día, y ralinepag, si corresponde, tiene una dosis de 0,05 a 1,45 mg al día.

En esta, el macitentán tiene una dosificación o régimen de dosificación de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos (a) a (k) y (n).

(r) Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan que comprenden macitentán y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, que contiene macitentán en una cantidad de 20 mg a 300 mg, por ejemplo, más de 20 mg a 300 mg, por ejemplo, más de 20 mg a 250 mg, por ejemplo, de 25 mg a 200 mg, preferentemente 37,5 mg, 75 mg o 150 mg, con mayor preferencia 37,5 mg o 75 mg, con máxima preferencia 75 mg.

Debe entenderse que el macitentán puede tener una dosificación de acuerdo con una cualquiera de las dosificaciones diarias de los aspectos (a) a (e).

(s) Otro aspecto de la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica de acuerdo con el aspecto (r), que comprende

- i) macitentán en una cantidad total de 10 a 50% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,
- ii) una carga, que consiste en lactosa monohidrato con celulosa microcristalina, en una cantidad total de 10 a 85% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,
- iii) un desintegrante, que consiste en glicolato de almidón de sodio o una combinación de glicolato de almidón de sodio y polivinilpirrolidona, en una cantidad total de 1 a 10% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica,

iv) un surfactante, que consiste en un polisorbato, en una cantidad total de 0,1 a 1% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica, y

v) un lubricante, que consiste en estearato de magnesio, en una cantidad total de 0,05 a 5% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica.

5 (t) Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica de acuerdo con el aspecto (r) o (s), que está en la forma de una cápsula o una tableta (en particular en la forma de una tableta, notablemente una tableta que contiene 75 mg de macitentan).

A continuación, la invención se describe en el formato de macitentan
10 para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan:

(a') Un aspecto de la presente invención se relaciona con macitentan para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad
15 vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan, en donde la dosis de macitentan es de 20 mg al día a 300 mg al día. Debe entenderse que la descripción del aspecto (a) se aplica de manera análoga.

(b') Otro aspecto de la presente invención se relaciona con macitentan
20 para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con el aspecto (a'), en donde el tratamiento significa la reducción de

morbilidad y/o mortalidad de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan. Debe entenderse que la descripción del aspecto (b) se aplica de manera análoga.

5 (c') Otro aspecto de la presente invención se refiere a macitentan para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con el aspecto (a') o (b'), en donde la dosificación de macitentan es de 60 a 10 90 mg al día, preferentemente de 65 a 85 mg al día, con mayor preferencia de 70 a 80 mg al día y con la máxima preferencia 75 mg al día. Debe entenderse que la descripción del aspecto (c) se aplica de manera análoga.

(d') Otro aspecto de la presente invención se refiere a macitentan para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad 15 vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con el aspecto (a) o (b), en donde la dosis de macitentan es de 25 a 50 mg al día, preferentemente de 30 a 45 mg al día, con mayor preferencia de 35 a 40 mg al día y con la máxima preferencia de 37,5 mg al día. Debe entenderse que la 20 descripción del aspecto (d) se aplica de manera análoga.

(e') Otro aspecto de la presente invención se refiere a macitentan para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca

ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con el aspecto (a) o (b), en donde la dosis de macitentan es de 110 a 200 mg al día, preferentemente de 125 a 175 mg al día, con mayor preferencia de 140 a 160 mg al día y con la máxima preferencia de 150 mg al día. Debe entenderse que la descripción del aspecto (e) se aplica de manera análoga.

(f') Otro aspecto de la presente invención se refiere a macitentan para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con el aspecto (a') o (b'), en donde la dosificación de macitentan es de 60 a 90 mg dos veces al día, preferentemente de 65 a 85 mg dos veces al día, con mayor preferencia de 70 a 80 mg dos veces al día y con la máxima preferencia 75 mg dos veces al día. Debe entenderse que la descripción del aspecto (f) se aplica de manera análoga.

(g') Otro aspecto de la presente invención se refiere a macitentan para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con el aspecto (a) o (b), en donde la dosificación de macitentan es de 25 a 50 mg dos veces al día, preferentemente de 30 a 45 mg dos veces al día, con mayor preferencia de 35 a 40 mg dos veces al día y con la máxima preferencia de 37,5 mg dos veces al día. Debe entenderse que la descripción del aspecto (g) se aplica de manera análoga.

(h') Otro aspecto de la presente invención se relaciona con macitentan para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad

vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con el aspecto (a') o (b'), en donde la dosificación de macitentan se aumenta de 10 mg al día, seguida por 25 a 50 mg al día, preferentemente 37,5 mg al día y
5 opcionalmente seguida por 60 a 90 mg al día, preferentemente 75 mg al día. Debe entenderse que la descripción del aspecto (h) se aplica de manera análoga.

(i') Otro aspecto de la presente invención se relaciona con macitentan para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad
10 ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con el aspecto (a) o (b), en donde la dosificación de macitentan se aumenta de 10 mg al día, seguida por 60 a 90 mg al día, preferentemente 75 mg una vez al día o 37,5 mg dos veces al día. Debe entenderse que la descripción del aspecto (i) se aplica de manera análoga.

15 (j') Otro aspecto adicional de la presente invención se relaciona con macitentan para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan, de acuerdo con el aspecto (h'), en donde la dosificación de macitentan se
20 aumenta de 10 mg una vez al día, preferentemente durante 15 a 45 días; seguida por 25 a 50 mg al día, preferentemente 37,5 mg una vez al día, preferentemente durante 15 a 45 días; y opcionalmente seguida por 60 a 90 mg al día, preferentemente por

75 mg una vez al día o 37,5 mg dos veces al día. Debe entenderse que la descripción del aspecto (j) se aplica de manera análoga.

(k') Otro aspecto de la presente invención se relaciona con macitentan para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan, de acuerdo con el aspecto (i'), en donde la dosificación de macitentan se aumenta de 10 mg una vez al día, preferentemente durante 15 a 45 días; seguida por 60 a 90 mg al día, preferentemente por 75 mg una vez al día o 37,5 mg dos veces al día. Debe entenderse que la descripción del aspecto (k) se aplica de manera análoga.

(l') Otro aspecto adicional de la presente invención se relaciona con macitentan para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan, de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos (a') a (d'), en donde la dosificación de macitentan se aumenta de 25 a 50 mg al día, preferentemente 37,5 al día, preferentemente durante 15 a 45 días; opcionalmente seguida por 60 a 90 mg al día, preferentemente por 75 mg al día; siempre que el paciente ya haya sido tratado con un antagonista del receptor de endotelina preferentemente seleccionado de bosentan y ambrisentan. Debe entenderse que la descripción del aspecto (l) se aplica de manera análoga.

(m') Otro aspecto de la presente invención se relaciona con macitentan para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad

vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan, de acuerdo con cualquiera de los aspectos (a') a (c'), en donde la dosificación de macitentan es 60 a 90 mg al día, preferentemente 75 mg al día; siempre que el

5 paciente ya haya sido tratado con un antagonista del receptor de endotelina preferentemente seleccionado de bosentan y ambrisentan. Debe entenderse que la descripción del aspecto (m) se aplica de manera análoga.

(n') Otro aspecto de la presente invención se relaciona con macitentan para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad

10 vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos (a') a (m'), en donde el macitentan se combina con un inhibidor de PDE5 y/o un análogo de prostaciclina y/o un agonista del receptor de prostaciclina y/o un estimulador de guanilato ciclasa soluble. Debe

15 entenderse que la descripción del aspecto (n) se aplica de manera análoga.

(o') Otro aspecto de la presente invención se relaciona con macitentan para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan, de

20 acuerdo con el aspecto (n'), en donde el inhibidor de PDE5 se selecciona de sildenafil, tadalafil, vardenafil y udenafil; el análogo de prostaciclina se selecciona de epoprostenol, treprostinil, iloprost y beraprost; el agonista del receptor de prostaciclina se selecciona de selexipag y ralinepag; y el estimulador de la

guanilato ciclasa soluble se selecciona de riociguat y vericiguat. Debe entenderse que la descripción del aspecto (o) se aplica de manera análoga.

(p') Otro aspecto adicional de la presente invención se relaciona con macitentan para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan, de acuerdo con el aspecto (n') u (o'), en donde macitentan se combina con tadalafilo y/o selexipag o ralinepag, preferentemente tadalafilo y/o selexipag. Alternativamente, macitentan se combina con udenafilo y/o selexipag o ralinepag, preferentemente udenafilo y/o selexipag. Debe entenderse que la descripción del aspecto (p) se aplica de manera análoga.

(q') Otro aspecto de la presente invención se relaciona con macitentan para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con el aspecto (p'), en donde tadalafilo, si corresponde, tiene una dosis de 20 a 40 mg al día, preferentemente 40 mg al día, udenafilo, si corresponde, tiene una dosis de 5 a 200 mg al día, preferentemente 100 a 200 mg al día, preferentemente 150 a 200 mg, preferentemente 175 mg al día, preferentemente 87,5 mg dos veces al día, preferentemente 43,5 mg cuatro veces al día, preferentemente, 58 mg tres veces al día, y selexipag, si corresponde, tiene una dosis de 0,2 a 1,6 mg dos veces al día y ralinepag, si corresponde, tiene una dosis de 0,05 a 1,45 mg al día. Debe entenderse que la descripción del aspecto (q) se aplica de manera análoga.

Debe entenderse que los comentarios y detalles de los aspectos (a) a (q) también se aplican a los aspectos (a') a (q').

Además, debe entenderse que todos los aspectos descritos (a) a (q) deben considerarse descritos también en la forma de un método de tratamiento:

5 A continuación, la invención se describe en el formato de un método del tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan:

10 (a'') Un aspecto de la presente invención se relaciona con un método del tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan, dicho método que comprende administrar macitentan a dichos pacientes en una dosificación de 20 mg al día a 300 mg al día. Debe entenderse que la descripción del aspecto (a) se aplica de manera análoga.

15 (b'') Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un método del tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con el aspecto (a''), en donde el tratamiento significa la reducción de morbilidad y/o mortalidad de la enfermedad
20 vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan. Debe entenderse que la descripción del aspecto (b) se aplica de manera análoga.

(c'') Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un método del tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con el aspecto (a') o (b''), en donde la dosificación de macitentan es de 60 a 90 mg al día, preferentemente de 65 a 85 mg al día, con mayor preferencia de 70 a 80 mg al día y con la máxima preferencia 75 mg al día. Debe entenderse que la descripción del aspecto (c) se aplica de manera análoga.

(d'') Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un método del tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con el aspecto (a'') o (b''), en donde la dosis de macitentan es de 25 a 50 mg al día, preferentemente de 30 a 45 mg al día, con mayor preferencia de 35 a 40 mg al día y con la máxima preferencia de 37,5 mg al día. Debe entenderse que la descripción del aspecto (d) se aplica de manera análoga.

(e'') Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un método del tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con el aspecto (a'') o (b''), en donde la dosis de macitentan es de 110 a 200 mg al día, preferentemente de 125 a 175 mg al día, con mayor preferencia de 140 a 160 mg al día y con la máxima preferencia de 150 mg al día. Debe entenderse que la descripción del aspecto (e) se aplica de manera análoga.

(f'') Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un método del tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en

pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con el aspecto (a') o (b''), en donde la dosificación de macitentan es de 60 a 90 mg dos veces al día, preferentemente de 65 a 85 mg dos veces al día, con mayor preferencia de 70 a 80 mg dos veces al día y con la máxima preferencia 75 mg dos veces al día. Debe entenderse que la descripción del aspecto (f) se aplica de manera análoga.

(g'') Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un método del tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con el aspecto (a'') o (b''), en donde la dosis de macitentan es de 25 a 50 mg dos veces al día, preferentemente de 30 a 45 mg dos veces al día, con mayor preferencia de 35 a 40 mg dos veces al día y con la máxima preferencia de 37,5 mg dos veces al día. Debe entenderse que la descripción del aspecto (g) se aplica de manera análoga.

(h'') Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un método del tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con el aspecto (a'') o (b''), en donde la dosificación de macitentan se aumenta de 10 mg al día, seguida por 25 a 50 mg al día, preferentemente 37,5 mg al día y opcionalmente seguida por 60 a 90 mg al día, preferentemente 75 mg al día. Debe entenderse que la descripción del aspecto (h) se aplica de manera análoga.

(i'') Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un método del tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en

pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con el aspecto (a'') o (b''), en donde la dosificación de macitentan se aumenta de 10 mg al día, seguida por 60 a 90 mg al día, preferentemente 75 mg una vez al día o 37,5 mg dos veces al día. Debe

5 entenderse que la descripción del aspecto (i) se aplica de manera análoga.

(j'') Otro aspecto adicional de la presente invención se relaciona con un método del tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan, de acuerdo con el aspecto (h''), en donde la

10 dosificación de macitentan se aumenta de 10 mg una vez al día, preferentemente durante 15 a 45 días; seguida por 25 a 50 mg al día, preferentemente 37,5 mg una vez al día, preferentemente durante 15 a 45 días; y opcionalmente seguida por 60 a 90 mg al día, preferentemente por 75 mg una vez al día o 37,5 mg dos veces al día. Debe entenderse que la descripción del aspecto (j) se aplica de manera análoga.

15 (k'') Otro aspecto adicional de la presente invención se relaciona con un método del tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan, de acuerdo con el aspecto (i''), en donde la dosificación de macitentan se aumenta de 10 mg una vez al día,

20 preferentemente durante 15 a 45 días; seguida por 60 a 90 mg al día, preferentemente por 75 mg una vez al día o 37,5 mg dos veces al día. Debe entenderse que la descripción del aspecto (k) se aplica de manera análoga.

(l'') Otro aspecto adicional de la presente invención se relaciona con macitentan un método del tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan, de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos (a'') a (d''), en donde la dosificación de macitentan se aumenta de 25 a 50 mg al día, preferentemente 37,5 al día, preferentemente durante 15 a 45 días; opcionalmente seguida por 60 a 90 mg al día, preferentemente por 75 mg al día; siempre que el paciente ya haya sido tratado con un antagonista del receptor de endotelina preferentemente seleccionado de bosentan y ambrisentan.

10 Debe entenderse que la descripción del aspecto (l) se aplica de manera análoga.

(m'') Otro aspecto adicional de la presente invención se relaciona con un método del tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan, de acuerdo con cualquiera de los aspectos (a'') a (c''), en donde la dosificación de macitentan es 60 a 90 mg al día, preferentemente 75 mg al día; siempre que el paciente ya haya sido tratado con un antagonista del receptor de endotelina preferentemente seleccionado de bosentan y ambrisentan. Debe entenderse que la descripción del aspecto (m) se aplica de manera análoga.

15

(n'') Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un método del tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos (a'') a (m''), en donde el macitentan se combina con un inhibidor de PDE5 y/o un análogo de prostaciclina y/o un

20

agonista del receptor de prostaciclina y/o un estimulador de guanilato ciclasa soluble. Debe entenderse que la descripción del aspecto (n) se aplica de manera análoga.

(o'') Otro aspecto adicional de la presente invención se relaciona con un método del tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en
5 pacientes paliados con Fontan, de acuerdo con el aspecto (n''), en donde el inhibidor de PDE5 se selecciona de sildenafil, tadalafil, vardenafil y udenafil; el análogo de prostaciclina se selecciona de epoprostenol, treprostinil, iloprost y beraprost; el agonista del receptor de prostaciclina se selecciona de selexipag y ralinepag; y el estimulador de
10 la guanilato ciclasa soluble se selecciona de riociguat y vericiguat. Debe entenderse que la descripción del aspecto (o) se aplica de manera análoga.

(p'') Otro aspecto adicional de la presente invención se relaciona con un método del tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional,
15 especialmente en pacientes paliados con Fontan, de acuerdo con el aspecto (n'') u (o''), en donde macitentan se combina con tadalafil y/o selexipag o ralinepag, preferentemente tadalafil y/o selexipag. Alternativamente, macitentan se combina con udenafil y/o selexipag o ralinepag, preferentemente udenafil y/o selexipag. Debe entenderse que la descripción del aspecto (p) se aplica de manera análoga.

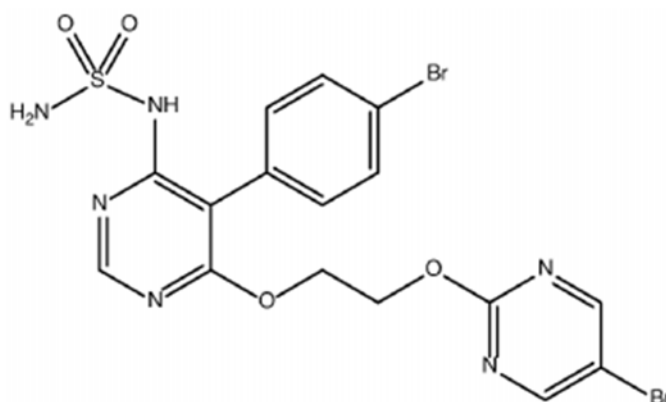
20 (q'') Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un método del tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan de acuerdo con el aspecto (p''), en donde tadalafil, si corresponde, tiene una

dosis de 20 a 40 mg al día, preferentemente 40 mg al día, udenafilo, si corresponde, tiene una dosis de 5 a 200 mg al día, preferentemente 100 a 200 mg al día, preferentemente 150 a 200 mg, preferentemente 175 mg al día, preferentemente 87,5 mg dos veces al día, preferentemente 43,5 mg cuatro veces al día, preferentemente, 58 mg tres veces al día, y
 5 selexipag, si corresponde, tiene una dosis de 0,2 a 1,6 mg dos veces al día y ralinepag, si corresponde, tiene una dosis de 0,05 a 1,45 mg al día. Debe entenderse que la descripción del aspecto (q) se aplica de manera análoga.

Debe entenderse que los comentarios y detalles de los aspectos (a) a (q) también se aplican a los aspectos (a'') a (q'').

10 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, en cada uno de los aspectos mencionados anteriormente, es decir, en cada uno de los aspectos (a) a (r) y (t), (a') a (q') así como (a'') a (q''), el macitentan puede reemplazarse por su metabolito activo, conocido con el nombre de código ACT-132577 y el nombre internacional no patentado aprocitentan, que tiene la fórmula química

15



por lo cual cualquier cantidad en peso de macitentán se reemplazará por una cantidad en peso 5 veces mayor de aprocitentán.

Por ejemplo, tomando el aspecto (c) de la invención descrito anteriormente, un aspecto adicional de la invención se relaciona con aprocitentán para uso en el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y/o disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca ventricular simple funcional, especialmente en pacientes paliados con Fontan, de acuerdo con el aspecto (a) o (b), en donde las cantidades en peso de macitentán se reemplazarán por una cantidad en peso 5 veces mayor de aprocitentán, en donde la dosificación de aprocitentán es 300 a 450 mg al día. Preferentemente, la dosificación de aprocitentán es 325 a 425 mg al día, con mayor preferencia la dosificación de aprocitentán es 350 a 400 mg al día y con la máxima preferencia la dosificación de aprocitentán es 375 mg al día. Debe entenderse que cada uno de los límites inferiores descritos anteriormente puede combinarse con cada uno de los límites superiores, es decir, la dosificación de aprocitentán también podría ser de 300 a 425 mg, de 300 a 400 mg o de 300 a 375 mg al día. También se describen dosificaciones de aprocitentán de 325 a 450 mg o 325 a 375 mg al día. Otros rangos preferidos son 360 a 390 mg de aprocitentán al día. De acuerdo con un aspecto más preferido, estas dosificaciones de aprocitentán se aplican una vez al día.

Puede establecerse que las porciones relevantes de los documentos de referencia citados se incorporan en la presente descripción como referencia.

Además, las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de la presente especificación.

ABREVIATURAS

EA	evento adverso
ALT	alanina aminotransferasa
AST	aspartato aminotransferasa
BCRP	proteína de resistencia al cáncer de mama
BMI	índice de masa corporal
bpm	latidos por minuto
CI	índice cardíaco
CYP	citocromo P450
ECG	electrocardiograma
eGFR	tasa de filtración glomerular estimado
EOS	Fin del estudio
EOT	Fin del tratamiento
ERA	antagonista del receptor de endotelina
ET	endotelina
HR	frecuencia cardíaca
IB	Folleto del investigador
IVC	vena cava inferior
MDRD	Modificación de dieta en enfermedad renal
PAH	hipertensión arterial pulmonar
PAP	presión arterial pulmonar
PD	farmacodinámica
PDE5	fosfodiesterasa tipo 5 de guanosina 3',5'-monofosfato cíclica (cGMP)
PDE5is	inhibidores de PDE5
PH	hipertensión pulmonar
PK	farmacocinética
PVR	resistencia vascular pulmonar
qd	una vez al día
QTcB	intervalo de QT corregido de acuerdo con la fórmula de Bazett
QTcF	intervalo de QT corregido de acuerdo con la fórmula de Fridericia
RBC	glóbulos rojos
SVC	vena cava superior

tid 3 veces al día
WBC glóbulos blancos

PARTE EXPERIMENTAL

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la invención.

5 EJEMPLOS

Ejemplo 1: Efecto de macitentán en la disminución de la concentración de hemoglobina

Las mediciones de hemoglobina se agruparon a partir de 3 estudios

10 clínicos de Fase I en voluntarios sanos:

- Estudio AC-055-102: Investigación de la FC, FD, seguridad y tolerabilidad del macitentán en sujetos masculinos (el protocolo de estudio se describe en la siguiente publicación: Sidharta et al., Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of macitentan, an endothelin receptor antagonist, in an ascending multiple-dose study in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.* (2013),
15 **53**(11), 1131-1138)
- Estudio AC-055-116: Investigación de la FC, FD, seguridad y tolerabilidad del macitentán en sujetos japoneses masculinos (el protocolo de estudio se describe en la siguiente publicación: Yokoyama et al., Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Macitentan, a New Endothelin Receptor Antagonist, in
20 Healthy Japanese Male Subjects. *Rinsho yakuri /Japanese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* (2016), **47**, 143-150)

- Estudio AC-055-117: Investigación de la FC, FD, seguridad y tolerabilidad del macitentan en sujetos coreanos masculinos (el protocolo de estudio se describe en la siguiente publicación: Ahn et al., Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of macitentan, a new endothelin receptor antagonist, after multiple dosing in healthy Korean subjects, Am. J. Cardiovasc. Drugs (2014), 14(5), 377-385)

En el análisis se usaron las concentraciones de hemoglobina medidas en la mañana del Día 11 de tratamiento con macitentan y al inicio del Día -1. Se realizó la regresión de los cambios en las concentraciones de hemoglobina en comparación con el valor inicial contra los diferentes niveles de dosis de macitentan, incluido el placebo.

Se ajustó una curva $E_{\text{máx}}$ con valores iniciales y se calcularon los siguientes parámetros mediante regresión no lineal:

- E_0 : Cambio en la hemoglobina sin macitentan
- $E_{\text{máx}}$: Teóricamente, el cambio máximo en la hemoglobina podría ser provocado por el macitentan
- ED_{50} : la dosis que resulta en la reducción del 50% de la hemoglobina

Se usó la siguiente fórmula:

$$\text{Cambio en la hemoglobina} = E_0 + ((\text{dosis de macitentan} \times E_{\text{máx}}) / (\text{dosis de macitentan} + ED_{50}))$$

La curva de respuesta a la dosis resultante se muestra en la Figura 1.

Basado en el análisis, el efecto máximo del macitentan en la disminución de la hemoglobina sería de aproximadamente 1,23 g/dl y el efecto del

macitentán en la disminución de la hemoglobina se estabiliza ya con la dosis de 10 mg (ver la Figura 1). Por lo tanto, no se espera una disminución clínicamente relevante de la hemoglobina por encima de una dosis de 10 mg de macitentán en seres humanos.

5 **Ejemplo 2: Administración de altas dosis de macitentán**

Este es un estudio de una sola secuencia, abierto, de centro único, fase 1 en sujetos masculinos sanos. El estudio evaluó el efecto de la administración de 75 mg qd de macitentán. El estudio incluye una fase de cribado de 21 días antes de la primera administración de macitentán, seguida de una fase de tratamiento
10 abierto. No se usó aleatorización y los sujetos recibieron el mismo tratamiento.

A. Población de sujetos

Se inscribieron 29 sujetos. 11 sujetos se inscribieron en un protocolo inicial que no incluyó una titulación ascendente de un tratamiento con macitentán; 18 sujetos estaban inscritos en un protocolo modificado que incluyó una titulación
15 ascendente del tratamiento con macitentán.

B. Tratamiento del estudio

B.1. Tratamiento de estudio T sin titulación ascendente de macitentán

La administración de 75 mg qd de macitentán comenzó el día 1. El macitentán se administró cada día en la mañana entre 8:00 y 11:00 con 240 ml de agua
20 no carbonatada. Por lo tanto, se administró una tableta recubierta con película de 75 mg de macitentán como dosis orales múltiples qd en condiciones de alimentación.

Los sujetos recibieron comidas estandarizadas y en días de dosificación cuando se administró macitentan en estado alimentado, en los siguientes puntos de tiempo:

- 5 • Cena no más tarde que 10 horas antes de la administración de macitentan al día siguiente.
- Desayuno dentro de los 30 minutos anteriores a la administración de macitentan (días 1-9 y días 11-12).
- Almuerzo aproximadamente 4 horas después de la administración de macitentan.
- 10 • Aperitivo aproximadamente 7 horas después de la administración de macitentan.
- Cena aproximadamente 10 horas después de la administración de macitentan.

Se planificó que los sujetos tomen 75 mg de macitentan durante 15 días. Sin embargo, el estudio se interrumpió a la mañana del día 8, es decir, cuando los sujetos recibieron 7 dosis de 75 mg de macitentan.

B.2. Tratamiento del estudio que incluye la titulación de macitentan

El macitentan se administró en un régimen de titulación ascendente en la mañana entre 8:00 y 11:00 con 240 ml de agua no carbonatada. Una tableta de 20 macitentan revestida con película (10 mg, 37,5 mg o 75 mg) se administró como múltiples dosis orales qd en condiciones de alimentación los días 1-9 y los días 11-12, y en condiciones de ayuno los días 10 y 13. El régimen de titulación ascendente consiste en 2 dosis qd de 10 mg de macitentan y 3 dosis qd de 37,5 mg de macitentan seguido de 8

dosis qd de 75 mg de macitentan. En los días -4, -3, 10 y 13 (es decir, los días cuando se produjo la dosificación en condiciones de ayuno), no se produjo una ingesta de fluidos salvo de agua tomada en el momento de la administración de macitentan de 1 hora antes de hasta 1 hora después de la administración de macitentan.

5 Los sujetos recibieron comidas estandarizadas y en días de dosificación cuando se administró macitentan en estado alimentado, en los siguientes puntos de tiempo:

- Cena no más tarde que 10 horas antes de la administración de macitentan al día siguiente.
- 10 • Desayuno dentro de los 30 minutos anteriores a la administración de macitentan (días 1-9 y días 11-12).
- Almuerzo aproximadamente 4 horas después de la administración de macitentan.
- Aperitivo aproximadamente 7 horas después de la administración de macitentan.
- 15 • Cena aproximadamente 10 horas después de la administración de macitentan.

C. Mediciones de seguridad

20 Las Tablas 1A, 1Ba y 1Bb resumen la frecuencia y sincronización de las mediciones de seguridad.

Tabla 1A: Fase de selección	
Día del estudio	Día -25 a -6
Examen físico	X

Peso/altura (kg/cm)	X
Electrocardiograma (ECG) ^b	X
Signos vitales ^b	X
Serología	X
eGFR ^f	X
Hematología, química y análisis de orina ^d	X

Tabla 1Ba: Fase de tratamiento (sin titulación ascendente)			
Día del estudio	Día 1		Día 2-9
Tiempo	Predosis	0	
Examen físico	X		Día 9
Examen físico dirigido por síntomas	X		Días 2-9
Peso (kg)	X		Días 2-9
ECG ^a	X		Día 9
Signos vitales ^{a, b}	X		Día 3,5,7,9
Hematología, química y análisis de orina ^d	X		Día 5, 9 ^c
Dosificación macitentan ^e		X ^c	Días 2-9
Eventos adversos	continuos		
a. Signos vitales y el ECG medidos después de 5 minutos de reposo en posición supina, el ECG usando un ECG estándar de 12 derivaciones. Presión arterial medida después de aproximadamente 2 minutos en posición erguida. b. Los signos vitales incluyen la presión arterial (supina y erguida), frecuencia de pulso, frecuencia respiratoria y temperatura. La presión arterial y la frecuencia respiratoria se miden después de 5 minutos de reposo en posición supina. La presión sanguínea inicial se midió después de aproximadamente 2 minutos en posición erguida. La frecuencia respiratoria se midió durante al menos 30 segundos. c. Los sujetos ayunaron durante al menos 10 horas antes de la dosificación. El agua (excepto para los 240 ml usados para la dosificación) se restringió desde 1 hora antes hasta 1 hora después de la administración de macitentan. d. Los sujetos ayunaron durante al menos 10 horas. e. Dosificación en condiciones de alimentación. f. Se calculó eGFR de acuerdo con la ecuación de MDRD.			

Tabla 1Bb: Fase de tratamiento (con titulación ascendente)

<i>Día del estudio</i>	Día 1		Día 2-9	Día 10-12	Día 13
<i>Tiempo</i>	Predosis	0			
Examen físico	X		Día 9	X	X
Peso	X		Día 2-9	X	X
ECG ^{(a),(b)}	X		Día 9	X	X
Signos vitales ^{(a),(b)}	X		Día 3,5,7,9		
Cribado de fármaco/alcohol	X				
Hematología, química y análisis de orina ^{(a),(d)}	X		Días 5 y 9 ^(e)	X	X
Dosis de macitentan		X	X	X	X
Eventos adversos					
a. Signos vitales y ECG medidos después de 5 minutos de reposo en posición supina, el ECG usando un ECG estándar de 12 derivaciones. Presión arterial medida después de aproximadamente 2 minutos en posición erguida. b. Los signos vitales incluyen la presión arterial (supina y erguida), frecuencia de pulso, frecuencia respiratoria y temperatura. La presión arterial y la frecuencia respiratoria se miden después de 5 minutos de reposo en posición supina. La presión sanguínea inicial se midió después de aproximadamente 2 minutos en posición erguida. La frecuencia respiratoria se midió durante al menos 30 segundos. c. Los sujetos ayunaron durante al menos 10 horas antes de la dosificación. El agua (excepto para los 240 ml usados para la dosificación) se restringió desde 1 hora antes hasta 1 hora después de la administración de macitentan. d. Los sujetos ayunaron durante al menos 10 horas. e. Dosificación en condiciones de alimentación. f. Se calculó eGFR de acuerdo con la ecuación de MDRD.					

Se realizaron las siguientes pruebas (Tabla 2):

Tabla 2		
Panel de hematología		
hemoglobina	recuento de plaquetas	recuento de glóbulos rojos
hematocrito	recuento diferencial de sangre	recuento de glóbulos blancos con diferencial
Panel de química sérica		
sodio	Creatinina	ácido láctico deshidrogenasa

potasio	Glucosa	creatina fosfoquinasa
cloruro	AST	ácido úrico
calcio	ALT	albúmina
bicarbonato	gamma glutamiltransferasa	proteína total
fosfato	bilirrubina total, indirecta y directa	colesterol total
urea	fosfatasa alcalina	triglicéridos
Análisis de orina		
Tira reactiva	cetonas	células epiteliales
gravedad específica	Bilirrubina	cristales
pH	Urobilinógeno	trazas
glucosa	Sedimento	bacterias
proteína	RBC	nitrito
sangre	WBC	leucocito esterasa

D. Análisis de seguridad

Todos los AE informados con inicio durante la fase de tratamiento se incluyeron en el análisis. Se evaluaron los efectos sobre las variables

- 5 cardiovasculares y se recolectaron las siguientes variantes: PR (ms), QRS (ms), QT (ms), QTcB (ms), QTcF (ms), frecuencia cardíaca (bpm) y RR. El rango normal para los signos vitales se define de la siguiente manera:

- Presión arterial sistólica: 100-140 mmHg
- Presión arterial diastólica: 60-90 mmHg
- Velocidad de pulsos: 45-90 bpm
- Frecuencia respiratoria: 8-20 por minuto
- Temperatura corporal: 35,0 °C a 37,5 °C

- Un AE es cualquier evento médico adverso, es decir, cualquier signo desfavorable y no intencional (incluido un hallazgo anormal), síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de macitentan. Un AE emergente del tratamiento es cualquier caso que sea nuevo en aparición o agravado en la gravedad de las condiciones iniciales. Los siguientes se usan para evaluar todos los AE:

- Relacionado: Existe una relación causal razonable entre la administración de macitentan y el AE.
- No relacionado: No hay una relación causal razonable entre la administración de macitentan y el AE.

Se hizo una evaluación del grado de gravedad de AE mediante los siguientes descriptores categóricos generales:

- Leve: Percepción de síntomas que se toleran fácilmente, causando mínimas molestias y sin interferir con las actividades diarias.
- Moderado: Se presentan molestias suficientes como para causar interferencia con la actividad normal.
- Intenso: Sufrimiento extremo, que causa deterioro significativo de funcionamiento o incapacidad. Impide las actividades cotidianas normales.

E. Resultados

Después se analizaron los AE para sujetos en la primera cohorte con y sin titulación ascendente. Ver la Tabla 4.

Tabla 4					
	N	Gravedad de los AE (sin titulación)	N	Gravedad de los AE (con titulación)	Frecuencia observada con 10 mg de macitentan
Cantidad total de pacientes	6		6		
Dolor de cabeza	6	5 leve 1 moderado	6	5 mild 1 moderado	Muy comunes
Sinusitis/rinitis/ congestión nasal	5	Todos leves	1	Leve, menor que 24 horas	Comunes
Rubor/sensación de calidez/ color rojo en la cara y/o manos	4	3 leve 1 moderado	0		Poco frecuentes
Fotofobia	3	Todos leves	0		No conocido
Las frecuencias se definen como: muy común $\geq 1/10$; común ($\geq 1/10$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10.000$); no conocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).					

Los AE se informaron desde el día 2 en adelante, y son principalmente leves. Cuatro días después de la interrupción de macitentan la mayoría de los AE se resolvieron. Para los signos vitales, el ECG y los parámetros de laboratorio, no se informan cambios clínicamente significativos. Además, se observa una reducción en la hemoglobina, dentro del rango esperado (sin disminución > 2 g/dl).

En resumen, los datos muestran que la introducción de un régimen de titulación ascendente mejoró la tolerabilidad de 75 mg de macitentan. Todos los sujetos completaron el tratamiento con macitentan en la cohorte del régimen de titulación ascendente.