OPSUMIT®
MACITENTAN 10 mg
Comprimidos recubiertos

Vía oral
Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de OPSUMIT® contiene: macitentan 10 mg
Excipientes: Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina (E460I), almidón glicolato de sodio tipo A, povidona, Estearato de magnesio (E572), polisorbato 80 (E433). Recubrimiento: alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E171), talco (E553b), lecitina, soja (E322), goma xantana (E415).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivos, Antihipertensivos para la Hipertensión arterial pulmonar. Código ATC: C02KX04

INDICACIONES

Tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos clasificados como clase funcional (CF) II a III de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para reducir la morbilidad y el riesgo de muerte.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción

La endotelina (ET)-1 y sus receptores (ETA y ETB) median en diferentes efectos como vasoconstricción, fibrosis, proliferación, hipertrofia e inflamación. En condiciones de enfermedad como la HAP, el sistema local de la ET está aumentado e interviene en la hipertrofia vascular y el daño orgánico.

Macitentan es un antagonista potente de los receptores de la endotelina ETA y ETB, activo por vía oral, que impide la unión de la ET-1 a sus receptores. Macitentan presenta gran afinidad y ocupación mantenida de los receptores de ET en células del músculo liso de la arteria pulmonar humana y tiene propiedades fisicoquímicas que favorecen la penetración en el tejido pulmonar enfermo. Uno de los metabolitos de macitentan (ATC-132577) también es farmacológicamente activo con los receptores ET y se estima que es un 20% igual de potente a la droga madre *in vitro*.

En modelos de hipertensión pulmonar, macitentan redujo selectivamente la presión arterial pulmonar media sin afectar la presión sanguínea sistémica, evitó la hipertrofia arterial pulmonar y la remodelación del ventrículo derecho, y aumentó significativamente la media de sobrevida.

Farmacocinética

La farmacocinética de macitentan y su metabolito activo se han documentado principalmente en individuos sanos. La exposición a macitentan en pacientes con HAP fue aproximadamente 1,3 veces superior que en individuos sanos (tanto para el ABC y para la C_{max}). La exposición al metabolito activo, que es aproximadamente 5 veces menos potente que macitentan, fue aproximadamente 1,3 veces superior respecto a los individuos sanos. La farmacocinética de macitentan en los pacientes con HAP no se vio influenciada por la gravedad de la enfermedad. Después de la administración repetida, la farmacocinética de macitentan es dosis-proporcional hasta los 10 mg, inclusive.

Absorción
Las concentraciones plasmáticas máximas de macitentan se alcanzan aproximadamente 8 horas después de la administración. A partir de entonces, las concentraciones plasmáticas de macitentan y su metabolito activo se reducen lentamente, con una semivida de eliminación aparente de aproximadamente 16 horas y 48 horas, respectivamente. En individuos sanos, la exposición a macitentan y su metabolito activo permanece inalterada en presencia de alimentos y, por tanto, macitentan se puede tomar con o sin alimentos.

Distribución
Macitentan y su metabolito activo ACT-132577 se distribuyen bien en los tejidos tal como indica un volumen de distribución (V_{ss}/F) aparente de aproximadamente 50 l y 40 l para macitentan y ACT-132577, respectivamente.
Macitentan y su metabolito activo se unen de forma importante a las proteínas plasmáticas (>99%), principalmente a la albúmina y, en menor medida, a la alfa-1-glucoproteina ácida.

Metabolismo
Macitentan tiene cuatro vías metabólicas principales. La despropilación oxidativa de la sulfamida proporciona un metabolito farmacológicamente activo. Esta reacción depende del sistema del citocromo P450, principalmente CYP3A4 con contribuciones mínimas de CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19. El metabolito activo circula en el plasma humano y puede contribuir al efecto farmacológico.
Otras vías metabólicas proporcionan productos sin actividad farmacológica. Para estas vías el CYP2C9 tiene un rol predominante, con contribuciones menores del CYP2C8, CYP2C19 y CYP3A4.

Eliminación
Macitentan solo se excreta después de un amplio metabolismo. La principal vía de excreción es a través de la orina, que representa aproximadamente la eliminación del 50% de la dosis.

Poblaciones especiales

No hay un efecto clínicamente relevante de la edad, el sexo o el origen étnico en la farmacocinética de macitentan y su metabolito activo.

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

Insuficiencia Hepática
La exposición a macitentan se redujo en un 21%, 34% y 6% y la del metabolito activo en un 20%, 25% y 25% en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada o severa, respectivamente. Esta reducción no se considera clínicamente relevante.

Datos preclínicos sobre seguridad

No se observaron efectos adversos en los estudios de toxicidad tras dosis repetidas en ratones, ratas y perros, hasta 39 semanas de iniciado el tratamiento con exposiciones de 2 a 6 veces la exposición en humanos con dosis de 10 mg/día.

En perros, macitentan redujo la presión arterial con exposiciones similares a la exposición terapéutica humana. Se observó un engrosamiento de la íntima de las arterias coronarias con una exposición 17 veces superior a la exposición en humanos después de 4 a 39 semanas de tratamiento. Debido a la sensibilidad específica de la especie y al margen de seguridad, este hallazgo no se considera relevante para los humanos.

Toxicidad a largo plazo
No se observaron efectos adversos hepáticos en los estudios a largo plazo conducidos en ratones, ratas y perros, con exposiciones de 12 a 116 veces la exposición en humanos.

Carcinogenicidad
Los estudios de carcinogenicidad a 2 años no mostraron un potencial carcinogénico con exposiciones 18 y 116 veces superiores a la exposición en humanos en ratas y ratones, respectivamente.
Se observó dilatación tubular testicular en estudios de toxicidad crónica a exposiciones superiores a 7 y 23 veces la exposición terapéutica humana, en ratas y perros, respectivamente.
Después de 2 años de tratamiento, se observó atrofia tubular testicular en ratas con una exposición 4 veces superior a la humana.

Toxicidad reproductiva
Macitentan no afectó la fertilidad de ratas macho y hembra a exposiciones que oscilaron entre 18 y 44 veces la exposición en humanos, respectivamente, y no afectó el número, la motilidad, ni la morfología de los espermatozoides en las ratas macho. No se observaron hallazgos testiculares en ratones después del tratamiento de hasta 2 años.

Macitentan fue teratogénico en conejos y ratas a exposiciones 32 y 48 veces la exposición terapéutica humana, respectivamente. En ambas especies, hubo anomalías cardiovasculares y de fusión del arco mandibular.

La adminsitracion de macitentan a ratas hembra desde el final del embarazo y hasta la lactancia con exposiciones 5 veces superiores a la exposición en humanos provocó una reducción de la supervivencia de los cachorros y alteración de la capacidad reproductiva de la descendencia.

El tratamiento de ratas jóvenes entre el día 4 y el 114 postnatales provocó una reducción del aumento del peso y atrofia testicular a exposiciones 7 veces la exposición terapéutica humana. La fertilidad no se vio afectada.

Otros datos (toxicidad local, fototoxicidad, inmunotoxicidad)
Macitentan no fue genotóxico en una batería estándar de ensayos *in vitro* e *in vivo*. Macitentan no fue fototóxico *in vivo*.

Farmacodinámia

En individuos sanos, macitentan administrado en dosis únicas y en dosis múltiples aumento las concentraciones plasmáticas de ET-1.
En un estudio aleatorizado, cruzado de cuatro ramas y controlado con placebo y control positivo, realizado con individuos sanos, las dosis repetidas de 10 mg y 30 mg de macitentan no tuvieron un efecto significativo en el intervalo QT.

Eficacia y seguridad clínicas
Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, basado en eventos y de Fase 3 (SERAPHIN) en 742 pacientes con HAP sintomática, que fueron aleatorizados a tres grupos de tratamiento (para recibir placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] o 10 mg [N =242] de macitentan una vez al día), con el fin de evaluar el efecto a largo plazo sobre la morbilidad y la mortalidad. En la etapa basal, la mayoría de los pacientes que participaron en el estudio (64%) recibieron una dosis estable de terapia específica para la HAP, como inhibidores de la fosfodiesterasa (61%) y/o prostanoides inhalados/orales (6%). El criterio principal de valoración fue el tiempo hasta la primera incidencia de un acontecimiento de morbilidad o mortalidad, hasta el final del tratamiento (EOT), definido como: muerte por cualquier causa, septotomía auricular, trasplante de pulmón o inicio de prostanoides intravenosas o subcutáneos, u otro empeoramiento de la HAP.
Otro empeoramiento de la HAP se definió como la presencia de los tres componentes siguientes: una reducción mantenida en la distancia recorrida en 6 minutos (TM6M) de al menos el 15% respecto al basal, un empeoramiento de los síntomas de HAP (empeoramiento de la CF de la OMS o insuficiencia cardiaca derecha) y la necesidad de un nuevo tratamiento para la HAP. Un comité de adjudicación independiente, ciego en cuanto a la asignación de tratamiento, confirmó todos los acontecimientos.
La duración media del tratamiento fue de 101, 116 y 118 semanas para el grupo que recibió el placebo, el grupo tratado con 3 mg de macitentan, y el grupo tratad con 10 mg de macitentan, respectivamente, hasta un máximo de 188 semanas con macitentan. Los pacientes que suspendieron el tratamiento antes de finalizar el estudio (EOS) fueron seguidos hasta el final de

dicho estudio para controlar su estado general. La tasa de determinación para estos pacientes fue mayor al 95%.
La edad promedio de todos los pacientes fue de 46 años (rango de 12 a 85 años) siendo la mayoría caucásicos (55%) y mujeres (77%). Aproximadamente el 52%, 46% y 2% de los pacientes presentaban CF II, III y IV de la OMS, respectivamente.
La HAP idiopática o heredable fue la etiología más frecuente de la población del estudio (57%), seguida de HAP debida a trastornos del tejido conjuntivo (31%). HAP asociada a cardiopatía congénita corregida simple (8%) e HAP asociada a otras etologías (fármacos y toxinas [3%] y VIH [1%]).

El tratamiento con macitentan 10 mg, en comparación con el placebo produjo una reducción del riesgo del 45% (Hazard ratio [HR] 0,55; IC del 97,5%: 0,39 a 0,76; p de la prueba del logaritmo del rango < 0,0001). El efecto terapéutico se estableció de forma precoz y se mantuvo durante el estudio.
La eficacia de macitentan 10 mg, en el criterio de valoración principal fue consistente en todos los subgrupos de edad, sexo, origen étnico, región geográfica, etiología, uso en monoterapia o en combinación con otro tratamiento para la HAP y CF de la OMS.
En comparación con el placebo, el riesgo de muerte relacionada con la HAP (14/250 placebo; 7/242 macitentan) o de hospitalización como consecuencia de la HAP (82/250 placebo; 49/242 macitentan), se redujo en un 50% (p<0,001).
Otros criterios de valoración secundarios definidos en el protocolo del estudio fueron los cambios observados en la distancia recorrida en 6 minutos (TM6M) según la clase funcional de la OMS, y el tiempo hasta la muerte por cualquier causa. En comparación con el placebo, macitentan mostró efectos positivos y estadísticamente significativos. No se observaron diferencias significativas entre el macitentan y el placebo en relación a la mortalidad por cualquier causa.

Se avaluaron los parámetros hemodinámicos en un subgrupo de paciente (placebo [N=67], macitentan 10 mg [N=57]) después de 6 meses de tratamiento. Los pacientes tratados con macitentan 10 mg lograron una reducción media del 36,5% (97,5% IC: 21,7 a 49,2%) en la resistencia vascular pulmonar y un aumento del 0,58 l/min/m^2 (97,5% IC: 0,28 a 0,93 l/min/m^2) en el índice cardiaco, en comparación con el grupo tratado con el placebo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debería ser iniciado únicamente por un médico con experiencia en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

OPSUMIT® resulta eficaz cuando se utiliza en monoterapia o en combinación con inhibidores de la fosfodiesterasa-5 o prostanoides inhalados/orales.

Los comprimidos recubiertos no se deben romper y se deben tragar enteros, con agua.

Dosificación habitual

OPSUMIT® se debe tomar por vía oral en una dosis de 10 mg una vez al día, con o sin alimentos.

Instrucciones especiales de dosificación

Pacientes con insuficiencia hepática
Según los datos de farmacocinética, no se precisan ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa (ver "Farmacodinámia").
No existe experiencia clínica con el uso de macitentan en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. Por lo tanto, no se recomienda el uso de OPSUMIT® en este grupo de pacientes (ver "Advertencias y Precauciones").

Pacientes con insuficiencia renal
Según los datos de farmacocinética, no se precisa ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No existe experiencia clínica con el uso de macitentan en pacientes con HAP e insuficiencia renal severa. No se recomienda el uso de OPSUMIT® en pacientes con insuficiencia renal severa o sometido a diálisis.

Pacientes de edad avanzada
No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver "Farmacocinética").

Niños y adolescentes
Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de macitentan en niños de menos de 12 años de edad. Existe una experiencia clínica limitada en pacientes mayores de 12 años.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio active o a alguno de los excipientes de la formulación
- Embarazo
- Mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos fiables
- Antes de iniciar el tratamiento, valores elevados de aminotransferasas hepáticas (aspartato aminotransferasas [AST] y/o alanino aminotransferasa [ALT] > 3 x LSN) (ver "Advertencias y Precauciones")

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Función hepática

Las elevaciones en las aminotransferasas hepáticas (AST, ALT) se han asociado a HAP y a los antagonistas de los receptores de la endotelina (AREs). No se debe iniciar tratamiento con OPSUMIT® en pacientes con niveles basales elevados de aminotransferasas (>3 x LSN). Debido a la falta de datos clínicos, el tratamiento con OPSUMIT® no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa.
Se debe realizar una determinación de los niveles de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con OPSUMIT® y repetir el estudio cuando el medico asi lo indique.

En caso de que se produzcan elevaciones clínicamente relevantes e inexplicables de aminotransferasas, o si las elevaciones se acompañan de in aumente en la bilirrubina > 2 x LSN o de síntomas clínicos de daño hepático (por ejemplo, ictericia), se debe suspender el tratamiento con OPSUMIT®.

Podrá considerarse la reanudación del tratamiento con OPSUMIT® una vez que los niveles de enzimas hepáticas hayan retornado a los valores normales en pacientes que no han experimentado síntomas clínicos de daño hepático. Se recomienda el asesoramiento de un hepatólogo.

Concentración de hemoglobina

Como sucede con otros AREs, el tratamiento con macitentan se ha asociado a una reducción en la concentración de hemoglobina. En los estudios controlados con placebo, las reducciones en la concentración de hemoglobina relacionadas con macitentan ocurrieron de forma temprana y los niveles se mantuvieron estables durante el tratamiento crónico.
Se han notificado casos de anemia que precisaron transfusiones de sangre con macitentan y otros AREs. No se recomienda el inicio de OPSUMIT® en pacientes con anemia severa antes del tratamiento.
Se recomienda medir las concentraciones de hemoglobina antes del inicio del tratamiento y repetir las determinaciones durante el tratamiento según este clínicamente indicado.

Enfermedad veno-oclusiva pulmonar

Se han notificado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostaciclinas) cuando se han utilizado en pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar. En consecuencia, si se producen signos de edema pulmonar con la administración de macitentan en pacientes con HAP, se debe considerar la posibilidad de que exista una enfermedad venosa oclusiva pulmonar.

Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa tienen mayor riesgo de experimentar una caída en la presión sanguínea y anemia durante el tratamiento con OPSUMIT®. Por tanto, se debe considerar el control de la presión arterial y de la hemoglobina. No hay experiencia clínica en el uso de OPSUMIT® en pacientes con insuficiencia renal severa ni en pacientes sometidos a diálisis, por consiguiente, no se recomienda el uso de OPSUMIT® en este grupo de pacientes.

Hipertensión arterial pulmonar en pacientes con infección por VIH, fármacos y toxinas

Existe experiencia clínica limitada en el uso de OPSUMIT® en pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a la infección por el VIH, a fármacos y a toxinas.

Fertilidad

Uso en mujeres en edad fértil
Ver “Embarazo/Lactancia”.

Fertilidad en los hombres
Se observó el desarrollo de atrofia tubular testicular en animales macho después del tratamiento de por vida con macitentan en ratas. Se desconoce la importancia de este hallazgo para los humanos, pero no se puede excluir un potencial efecto adverso sobre la espermatogénesis.

Excipientes

OPSUMIT® contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar OPSUMIT®.

INTERACCIONES

El metabolismo de macitentan a su metabolito activo es catalizado principalmente por el CYP3A4, con una contribución menor del CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19. A concentraciones clínicamente relevantes, macitentan y su metabolito activo no son sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 y macitentan no es un sustrato de P-gp, MDR-1.

A concentraciones clínicamente relevantes, macitentan y su metabolito activo no t inhiben o inducen al citocromo P450 (CYP), ni inhiben a la mayoría de los transportadores hepáticos o renales de los principios activos, tales como P-gp, MDR-1, Mate1, Mate2-K, BSEP, NTCP, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 y OAT3.

A concentraciones clínicamente relevantes, macitentan inhibe BRCP *in vitro*.

Las investigaciones específicas de las interacciones con otros medicamentos revelaron lo siguiente:
Warfarina*:* Macitentan administrado como dosis múltiples de 10 mg una vez al día no tuvo efectos sobre la exposición a S-warfarina (sustrato del CYP2C9) o R-warfarina después de una dosis única de 25 mg de warfarina. El efecto farmacodinámico de warfarina en el cociente normalizado internacional (RIN) no se vio afectado por macitentan.
Los datos correspondientes no están disponibles para el acenocumarol y el fenprocumo.

Sildenafil*:* en el estado estacionario, la exposición a sildenafil 20 mg tres veces al día durante la administración concomitante de macitentan 10 mg una vez al día, incremento en un 15 % para el AUC y en un 26% para la C_{max}. La exposición al metabolito activo de sildenafil se incrementó en un 8% para el AUC y en un 10% para la C_{max} durante la administración concomitante de macitentan. Sildenafil, un sustrato del CYP3A4, no afecto la farmacocinética de macitentan (incremento del AUC en un 6% y disminución de la C_{max} en un 1%), mientras que hubo una reducción del 15% del AUC y una reducción del 18% de la C_{max} para el metabolito activo de macitentan. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes. En un ensayo controlado con placebo en pacientes con HAP, se demostró la eficacia y la seguridad de macitentan en combinación con sildenafil.

Ketoconazol*:* en presencia de ketoconazol 400 mg al día, un inhibidor potente del CYP3A4, la exposición expresada como AUC de una dosis oral única de 10 mg de macitentan se incrementó en aproximadamente 2 veces. La C_{max} aumentó en un 28% en presencia de ketoconazol. El AUC y la C_{max} del metabolito activo de macitentan se redujeron en un 26% y en un 51%, respectivamente.
Debe tenerse precaución si macitentan se utiliza en forma simultánea con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, ritonavir, y saquinavir).

Fluconazol*:* en la presencia de 400 mg diarios de fluconazol, un inhibidor dual moderado de CYP3A4 y CYP2C9, la exposición a macitentan podría aumentar aproximadamente 3,8 veces según el modelo farmacocinético fisiológico (PBPK).
Se recomienda evitar el uso concomitante con inhibidores duales moderados del CYP3A4 y CYP2C9 (por ejemplo, fluconazol y amiodarona).
también se recomienda evitar el uso concomitante con un inhibidor moderado del CYP3A4 (por ejemplo, ciprofloxacina, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, verapamilo) y un inhibidor moderado del CYP2C9 (por ejemplo, miconazol, piperina).

Ciclosporina A: el tratamiento concomitante con Ciclosporina A 100 mg dos veces al día, un inhibidor combinado del CYP3A4 y OATP, no alteró la exposición en estado estacionario de macitentan (incremento del AUC en un 10% y disminución de la C_{max} en un 3%) ni de su metabolito activo (disminución en el AUC y la Cmax en un 3% y 4%, respectivamente) un grado clínicamente relevante.

Rifampicina*:* El tratamiento concomitante con rifampicina 600 mg al día, un potente inductor del CYP3A4, redujo la exposición en estado estacionario de macitentan expresado como AUC y la C_{max} en un 79% y 60%, pero no afectó la exposición al metabolito activo (sin cambios en el AUC y un incremento de la C_{max} en un 17%). Se debe considerar la disminución de la eficacia de macitentan en presencia de un potente inductor del CYP3A4 tal como la rifampicina.

Anticonceptivos hormonales*:* la administración de 10 mg de macitentan una vez al día no influyó en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (1 mg de noretisterona y 35µg de etinilestradiol).

Drogas que son sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama: macitentan 10 mg una vez al día no afectó la farmacocinética del riociguat oral o rosuvastatina (riociguat 1 mg; rosuvastatina 10 mg).

EMBARAZO, LACTANCIA

Embarazo

Debido al alto riesgo de mortalidad para la madre y el niño, la HAP constituye una contraindicación para el embarazo.

Existe limitada información (casos aislados) sobre el uso de OPSUMIT® durante el embarazo. Se desconoce el riego potencial para los seres humanos. Los estudios experimentales en animales han demostrado su teratogenicidad, las mujeres tratadas con OPSUMIT® deben ser advertidas sobre el potencial riesgo del fármaco para el niño. OPSUMIT® está contraindicado en el embarazo (ver "Contraindicaciones").

El tratamiento con OPSUMIT® sólo se debe iniciar en mujeres en edad fértil una vez verificada la ausencia de embarazo, y cuando se haya proporcionado la información apropiada sobre métodos confiables de anticoncepción y verificado que se utiliza un sistema anticonceptivo confiable.

Las mujeres no deben quedar embarazadas hasta 1 mes después de la discontinuación de OPSUMIT®.

Teniendo en cuenta la posible falla de los métodos anticonceptivos hormonales durante el tratamiento con OPSUMIT® y considerando el riesgo de que el embarazo pueda agravar la hipertensión pulmonar, se recomienda realizar pruebas de embarazo durante el tratamiento con OPSUMIT® para permitir una detección temprana del embarazo.

Lactancia

Se desconoce si macitentan se excreta en la leche materna. En ratas, macitentan y sus metabolitos se excretan durante la lactancia. La lactancia no está recomendada durante el tratamiento con OPSUMIT®.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS

No se han realizado estudios correspondientes.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia de los estudios clínicos: la seguridad de macitentan se evaluó en un ensayo controlado con placebo a largo plazo en 742 pacientes con HAP sintomática, en un estudio controlado con placebo en 379 pacientes con hipertensión esencial, y en un estudio controlado con placebo en 178 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

La determinación de la frecuencia no tiene en cuenta otros factores como la variación de duración del estudio, las condiciones preexistentes, y las características basales de los pacientes.

La frecuencia se informa de acuerdo con la clasificación de órganos con la siguiente definición:

Muy frecuentes	(≥1/10)
Frecuentes	(≥1/100, <1/10)
Poco frecuentes	(≥1/1000, <1/100)
Raras	(≥1/10000, <1/1000)
Muy raras	(<1/10000)

Tabla 1: Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	HAP Doble-ciego (SERAPHIN)		Agrupado Doble-ciego**		Frecuencia*
	Macitentan 10 mg (N=242)	Placebo (N=249)	Macitentan 10 mg (N=423)	Placebo (N=370)	
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis	14%	10%	9%	7%	Muy frecuentes
Bronquitis	12%	6%	10%	6%	Muy frecuentes
Faringitis	6%	3%	4%	2%	Frecuentes
Gripe	6%	2%	5%	2%	Frecuentes
Infección urinaria	9%	6%	6%	5%	Frecuentes
Gastroenteritis	3%	1%	2%	1%	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Anemia	13%	3%	11%	2%	Muy frecuentes
Leucopenia	2,5%	1,6%	1,7%	1,1%	Frecuentes
Trombocitopenia	5%	2,8%	3,3%	2,2%	Frecuentes
Aumento de aminotransferasas (ALAT/ASAT >3xULN)	3,4%	4,5%	3,1%	3,9%	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	14%	9%	11%	10%	Muy frecuentes
Trastornos vasculares					
Hipotensión [#]	7%	4,4%	5,7%	3,8%	Frecuentes
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	N=194 Female	N=184 Female	N=249 Female	N=230 Female	
Trastornos menstruales (principalmente sangrado)	5%	1%	4%	1%	Frecuentes
Quiste ovárico	1,5%	0%	1%	0%	Frecuentes

*Incidencias en pacientes mujeres en tratamiento

** Los estudios combinados doble ciego incluyen: AC-055-302 (SERAPHIN) en PAH, AC-055-201 en hipertensión esencial y AC-055B201 en fibrosis pulmonar idiopática.

[#] Debido a los efectos vasodilatadores del macitentan, se pueden esperar efectos sobre la presión arterial. Como los pacientes del estudio doble ciego de hipertensión esencial (AC-055-201) eran hipertensos al inicio del estudio (ya que esta era la indicación en estudio), los datos agrupados no incluyeron este estudio.

Reacciones adversas posteriores a la comercialización

Trastornos del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad (angioedema, prurito y rash cutáneo)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: congestión nasal
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: edema, retención de líquidos

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

El edema /retención de líquidos ha sido asociado con el uso de ERAs y también es una manifestación clínica de la insuficiencia del ventrículo derecho y de la enfermedad HAP subyacente. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la incidencia de EAs de edema en grupos de macitentan 10 mg y placebo fue 11,0 eventos/100 pacientes-año entro los tratados con macitentan 10 mg en comparación con 12,5 eventos/100 pacientes-año entre los tratados con el placebo.

La hipotensión se ha asociado al uso de antagonistas del receptor de endotelina. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la hipotensión como un EA se reportó para el 7,0% y el 4,4% de los pacientes con macitentan 10 mg y placebo, respectivamente. Esto corresponde a 3,5 eventos/100 pacientes-año entre los tratados con macitentan 10 mg en comparación con 2,7 eventos/100 pacientes-año entre los tratados con el placebo.

Anomalías analíticas

Aminotransferasas hepáticas
La incidencia de elevación de transaminasas (ALT/AST) >3 x LSN fue del 3,4% en el grupo tratado con macitentan 10 mg y del 4,5% en el grupo del placebo, en un estudio doble ciego realizado en pacientes con HAP. Las elevaciones >5 x LSN se produjeron en el 2,5% de los pacientes en el grupo tratado con macitentan 10 mg frente al 2% de los pacientes en el grupo tratado con placebo.

Hemoglobina
En un estudio doble ciego realizado en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció con una disminución media de la hemoglobina en comparación con el placebo de 1 g/dl. En el 8,7% de los pacientes tratados con 10 mg de macitentan y en el 3,4% de los pacientes tratados con el placebo se reportó una disminución del valor inicial en la concentración de hemoglobina por debajo de 10 g/dl.

Leucocitos
En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció a una disminución en el recuente leucocitario medio respecto al valor basal de 0,7 x 10^9/l frente a una disminución media de 11 x 10^9/l en los pacientes tratados con placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp

o
llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

EXPERIENCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN

Trastornos del sistema inmunitario: reacciones de hipersensibilidad (angioedema, prurito y erupción cutánea).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: congestión nasal
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: edema y retención de líquido.

SOBREDOSIS

Macitentan se ha administrado en una dosis única de hasta 600 mg en individuos sanos.

Signos y síntomas

Se observaron reacciones adversas de cefalea, náuseas y vómitos. Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, la sobredosis también podría provocar hipotensión.

Tratamiento

En caso de sobredosis, se deben adoptar medidas habituales de soporte, según proceda. Debido al alto grado de unión a proteínas de macitentan, es improbable que la diálisis resulte efectiva.

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

PRESENTACIÓN

OPSUMIT® se presenta en blisters, conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Excella GmBH & CO KG, Nürberger STR. 12, Feucht, Alemania; y/o Patheon Italia S.p.A., Viale G.B. Stucchi 110, Monza, Italia.

Acondicionamiento primario y secundario por: Patheon France, 40 Boulevard de Champaret, Bourgoin Jallieu, Francia.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A.
Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 57.623
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodríguez

Centro de Atención al Cliente
Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com
Por teléfono: 0800 122 0238

www.janssen.com

® Marca Registrada

Fecha de última revisión: 27 de enero de 2023

INFORMACION PARA EL PACIENTE

OPSUMIT®
MACITENTAN 10 mg
Comprimidos Recubiertos

Vía oral
Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

Este medicamento ha sido prescripto personalmente para usted, y no debe compartirlo con nadie más. Incluso si tienen los mismos síntomas que usted, este medicamento puede dañarlos.
Conserve este prospecto, puede necesitar volver a leerlo.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es OPSUMIT® y para que se utiliza?
2. ¿Cuándo no se debe tomar OPSUMIT®?
3. ¿Cuándo se debe tener cuidado antes de tomar OPSUMIT®?
4. ¿Cómo tomar OPSUMIT®?
5. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de OPSUMIT®?
6. ¿Cómo se debe conservar OPSUMIT®?
7. Presentación

1. ¿Qué es OPSUMIT® y para que se utiliza?

OPSUMIT® contiene el principio activo macitentan, que pertenece al grupo de sustancias conocidas como antagonistas de los receptores de la endotelina.

OPSUMIT® se utiliza para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP); puede utilizarse solo o con otros medicamentos para la HAP. La HAP es el aumento de presión en los vasos sanguíneos (las arterias pulmonares) que llevan la sangre desde el corazón hasta los pulmones. En personas con HAP, estas arterias se estrechan, de manera que el corazón debe trabajar más para bombear la sangre a través de ellas. Esto hace que la gente se sienta cansada, mareada y con falta de aire.

OPSUMIT® ensancha las arterias pulmonares, por lo que es más fácil para el corazón bombear sangre a través de ellas. Esto baja la presión sanguínea, alivia los síntomas y mejora la evolución de la enfermedad.

2. ¿Cuándo no se debe tomar OPSUMIT®?

No tome OPSUMIT®:

- Si usted es alérgico a macitentan o a cualquiera de los demás componentes de OPSUMIT®.
- Si usted está embarazada, si planea quedar embarazada o si puede quedar embarazada debido a que no está utilizando un método anticonceptivo eficaz.
- Si antes de iniciar el tratamiento tiene niveles muy altos de enzimas hepáticas.

3. ¿Cuándo se debe tener cuidado antes de tomar OPSUMIT®?

- Si usted tiene anemia (reducción del número de glóbulos rojos).

  Antes de iniciar el tratamiento con OPSUMIT® y durante el tratamiento, su médico le ordenará análisis de sangre para controlar el número de glóbulos rojos y para si su hígado está funcionando adecuadamente.

  Las señales de que su hígado puede no estar funcionando correctamente son: nauseas (sensación de vomito), vómitos, fiebre (alta temperatura), dolor de estómago, coloración

amarillenta de la piel o la parte blanca de los ojos (ictericia), orina de color oscuro, picazón de la piel, cansancio o agotamiento inusual, síndrome similar a la gripe (dolor en las articulaciones o en los músculos, con fiebre). Si usted nota alguno de estos síntomas, informe a su médico de inmediato.

- Si su enfermedad se debe al bloqueo o estrechamiento de una vena pulmonar.
- Si usted sufre de insuficiencia renal
- Si usted tiene una infección causada por el VIH.
- OPSUMIT® puede tener un efecto negativo en la fertilidad masculina.
- Los comprimidos de OPSUMIT® contienen lactosa. Dígale a su médico antes de tomar este medicamento si usted responde con una intolerancia a ciertos azúcares (por ejemplo, deficiencia de lactasa-Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa).
- No se debe dar OPSUMIT® a niños menores de 12 años de edad.
- Favor de notar que, debido a los efectos adversos, tales como, dolor de cabeza, este medicamento puede afectar su velocidad de reacción, capacidad de conducir, y la habilidad de utilizar maquinarias.
- El uso concomitante de OPSUMIT® y rifampicina (tratamiento de enfermedades infecciosas, incluyendo tuberculosis) así como ketoconazol y fluconazol (tratamiento de infecciones fúngicas) pueden afectarse mutuamente.
- Dígale a su médico si usted:
    - Tiene otras enfermedades
    - Tiene alguna alergia
    - Está tomando o aplicándose algún otro medicamento (incluyendo aquellos que compró usted mismo)

¿Se debe tomar OPSUMIT® durante el embarazo o mientas amamanta?
Si usted está embarazada o amamantando, piensa que está embarazada o está planeando tener un bebé, pregúntele a su médico antes de tomar este medicamento. OPSUMIT® puede dañar al feto concebido antes, durante o poco después del tratamiento.

No tome OPSUMIT® si está embarazada o planea estarlo.

Si es posible que quede embarazada, use un método anticonceptivo confiable mientras está tomando OPSUMIT®. Hable con su médico para que le aconseje acerca de los métodos anticonceptivos confiables. El anticonceptivo debe continuarse por 1 mes luego de haber terminado el tratamiento con OPSUMIT®.

Si queda embarazada o piensa que puede estar embarazada mientras está tomando OPSUMIT®, vea a su médico inmediatamente.

Si usted es una mujer en edad fértil, el médico le pedirá que se realice una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con OPSUMIT® y en forma periódica durante el mismo.

Dígale a su médico si está amamantando. Se recomienda que deje de amamantar si se le prescribe OPSUMIT®, ya que se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna.

Alerta sobre excipientes

Los comprimidos de OPSUMIT® contienen lactosa. Si usted tiene intolerancia a ciertos azúcares (como por ejemplo deficiencia de Lapp lactasa o mala absorción de galactosa-glucosa), infórmelo a su médico antes de tomar el medicamento.

4. ¿Cómo tomar OPSUMIT®?

La dosis recomendada de OPSUMIT® es un comprimido de 10 mg, una vez al día. Trague el comprimido entero, con un vaso de agua. No mastique ni parta el comprimido. Usted puede tomar OPSUMIT® con o sin alimentos.

Siempre tome OPSUMIT® exactamente como su médico le ha indicado. Consulte a su médico si tiene alguna duda.

No se ha establecido el uso y la seguridad de OPSUMIT® en niños menores de 12 años.

Si usted tomó más comprimidos de los que le indicaron, solicite asesoramiento a su médico.

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

Si usted olvidó de tomar OPSUMIT®, tome la dosis tan pronto como lo recuerde, luego continúe tomando sus comprimidos en el horario habitual. No tomo una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

OPSUMIT® es un tratamiento que usted deberá mantener para controlar su HAP. No suspenda el tratamiento a menos que su médico se lo indique.

No modifique la dosis indicada por su médico. Si cree que el efecto de OPSUMIT® es demasiado fuerte o excesivamente débil, consulte a su médico.

En caso de sobredosis accidental su médico le aplicará medidas de apoyo. También le puede realizar lavado de estómago durante la hora siguiente a la ingestión o se le puede administrar carbón activado si se considera apropiado.

5. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de OPSUMIT®?

Cuando se administró OPSUMIT® en los estudios clínicos controlados, se observaron los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (afecta a más de uno en 10 usuarios)

- Anemia (bajo número de glóbulos rojos) o disminución de los valores de hemoglobina
- Dolor de cabeza
- Bronquitis
- Nasofaringitis (inflamación de la garganta y fosas nasales)
- Edemas (hinchazón, especialmente de tobillos y pies)

Frecuentes (afecta 1 a 10 en 100 usuarios)

- Faringitis (inflamación de la garganta)
- Influenza (gripe)
- Infección del tracto urinario
- Hipotensión
- Congestión nasal
- Gastroenteritis
- Aumento de los niveles de enzimas hepáticas en la sangre
- Bajo número de glóbulos blancos
- Disminución del número de plaquetas (células que ayudan a coagular la sangre)
- Trastornos menstruales (principalmente en el sangrado) y quistes de ovario en las mujeres

Poco frecuentes (afecta 1 a 10 en 1000 usuarios)

- Reacciones de hipersensibilidad (hinchazón en la región de los ojos, la cara, los labios, la lengua o la garganta; picazón o erupción cutánea)

Si usted advierte algún efecto adverso no mencionado en este prospecto durante el tratamiento con OPSUMIT®, o si alguno de los efectos adversos aquí mencionados le preocupa, hágaselo saber a su médico.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

6. ¿Cómo se debe conservar OPSUMIT®?

No conservar a temperatura superior a 30°C.

No utilice OPSUMIT® después de la fecha de vencimiento que aparece al lado de "VTO".

Usted podrá obtener más información de su médico, quienes tienen información más detallada sobre el medicamento.

No le de sus comprimidos de OPSUMIT® a nadie más. Ha sido prescripto solo para usted.

7. Presentación

OPSUMIT® se presenta en blisters, conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

¿Qué contiene OPSUMIT®?

Cada comprimido recubierto de OPSUMIT® contiene: macitentan 10 mg
Excipientes: Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina (E460I), almidón glicolato de sodio tipo A, povidona, estearato de magnesio (E572), polisorbato 80 (E433). Recubrimiento: alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E171), Talco (E553b), lecitina, soja (E322), goma xantana (E415).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Excella GmBH & CO KG, Nürberger STR. 12, Feucht, Alemania.

Acondicionamiento primario y secundario por: Patheon France, 40 Boulevard de Champaret, Bourgoin Jallieu, Francia.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A.
Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 57.623
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodríguez

Centro de Atención al Cliente
Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com
Por teléfono: 0800 122 0238

www.janssen.com

® Marca Registrada

Fecha de última revisión: 27 de enero de 2023

©Janssen 2023