

**OPSYNVI™**  
**MACITENTAN 10 mg /TADALAFILO 40 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Vía oral  
Industria británica

Venta bajo receta

## COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene macitentan 10 mg y tadalafilo 40 mg.

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón (tipo A), povidona K30, polisorbato 80, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, Opadry II 30K580008 blanco (hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa monohidrato, dióxido de titanio, triacetina, talco).

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antihipertensivos para hipertensión arterial pulmonar, código ATC: C02KX.

## INDICACIONES

OPSYNVI™ (macitentan y tadalafilo) está indicado para:

- el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP, Grupo 1 de la Organización Mundial de la Salud [OMS]) para reducir la morbilidad en pacientes de clase funcional (FC) II o III de la OMS.
- OPSYNVI™ debe utilizarse en pacientes que actualmente son tratados concomitantemente con dosis estables de 10 mg de macitentan y 40 mg de tadalafilo (20 mg x 2) como comprimidos separados.

### Pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos (<18 años de edad): No se ha establecido la seguridad y eficacia de OPSYNVI™ en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Mecanismo de Acción

OPSYNVI™ combina dos agentes orales con mecanismos de acción sinérgicos para mejorar la hipertensión arterial pulmonar: macitentan, un antagonista de los receptores de endotelina, y

tadalafil, un inhibidor de la PDE5. Dado que OPSYNVI™ contiene tanto macitentan como tadalafil, debe considerarse el mecanismo de acción de cada componente.

- Macitentan

La endotelina (ET)-1 y sus receptores (ETA y ETB) median una serie de efectos deletéreos como la vasoconstricción, fibrosis, proliferación, hipertrofia e inflamación. En condiciones de enfermedad como la HAP, el sistema local de ET está regulado al alza y está implicado en la hipertrofia vascular y en el daño de los órganos.

El macitentan es un antagonista dual de los receptores ETA y ETB, activo por vía oral, que impide la unión de la ET-1 a sus receptores. El macitentan presenta una mayor afinidad y una ocupación sostenida de los receptores de la ET en las células musculares lisas de la arteria pulmonar humana y tiene propiedades fisicoquímicas que favorecen la penetración en el tejido pulmonar. En estudios con animales, la penetración de macitentan en los tejidos pulmonares fue mayor en ratas con hipertensión pulmonar inducida que en ratas normales.

En modelos de hipertensión pulmonar, el macitentan redujo selectivamente la presión arterial pulmonar media sin afectar a la presión arterial sistémica, disminuyó la hipertrofia arterial pulmonar y la remodelación del ventrículo derecho, y aumentó significativamente la supervivencia en comparación con las ratas tratadas con un vehículo.

- Tadalafil

El tadalafil es un potente y selectivo inhibidor de la PDE5, la enzima responsable de la degradación del guanosín monofosfato cíclico (GMPc). La hipertensión arterial pulmonar se asocia a una menor liberación de óxido nítrico por parte del endotelio vascular y a la consiguiente reducción de las concentraciones de GMPc en el músculo liso vascular pulmonar. La PDE5 es la fosfodiesterasa predominante en la vasculatura pulmonar. La inhibición de la PDE5 por el tadalafil aumenta las concentraciones de GMPc, lo que da lugar a la relajación de la célula muscular lisa vascular pulmonar y a la vasodilatación del lecho vascular pulmonar.

## **Farmacocinética**

Se demostró la bioequivalencia de macitentan y tadalafil tras una dosis única de 10 mg de macitentan y 40 mg de tadalafil como comprimido combinado de dosis fija de OPSYNVI™ o de forma concomitante como dosis única de OPSUMIT™ (macitentan) comprimido y ADCIRCA™ (tadalafil) en sujetos sanos en condiciones de ayuno (N=162). Dado que OPSYNVI™ contiene macitentan y tadalafil, deben tenerse en cuenta las propiedades farmacocinéticas de los componentes individuales.

- Macitentan

Se estudió la farmacocinética de macitentan y de su metabolito activo principalmente en sujetos sanos. Una comparación de estudios cruzados muestra que las exposiciones a macitentan y su metabolito activo en pacientes con HAP son similares a las observadas en

sujetos sanos. Las concentraciones plasmáticas mínimas de macitentan en pacientes con HAP no se vieron influidas por la severidad de la enfermedad.

Tras la administración repetida de dosis de  $\leq 30$  mg, la farmacocinética de macitentan es proporcional a la dosis.

Los estados estables de macitentan y su metabolito activo se alcanzan al cabo de 3 y 7 días, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas máximas de macitentan se alcanzaron 8 horas después de la administración y el área bajo la curva durante el intervalo de dosificación de 24 h (AUC<sub>0-24</sub>, por sus siglas en inglés) y la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) de macitentan fueron proporcionales a la dosis en el rango de dosis probado (1 a 30 mg una vez al día). Como se preveía a partir de de la  $t_{1/2}$  observada de 16 horas y 48 horas para macitentan y su metabolito activo, respectivamente, la acumulación de macitentan fue mínima (aproximadamente 1,5 veces) mientras que la del metabolito activo fue de unas 8,5 veces.

El macitentan y sus metabolitos circulantes están altamente unidos ( $\geq 99\%$ ) a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, en todas las especies, incluido el hombre.

○ Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas de macitentan se alcanzan unas 8 horas después de su administración. Posteriormente, las concentraciones plasmáticas de macitentan y su metabolito activo disminuyeron lentamente, con una semivida de eliminación aparente de aproximadamente 16 horas y 48 horas, respectivamente.

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

○ Distribución

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

El macitentan y su metabolito activo están altamente unidos a las proteínas plasmáticas ( $>99\%$ ) principalmente a la albúmina y en menor medida a la alfa 1 glicoproteína ácida.

○ Metabolismo

El macitentan tiene cuatro vías metabólicas primarias. Macitentan sufre principalmente la despropilación oxidativa de la sulfamida para formar un metabolito farmacológicamente activo. Esta reacción depende del sistema del citocromo P450, principalmente CYP3A4 con una contribución menor de CYP2C19. También se forman cantidades muy pequeñas del metabolito activo por CYP2C8 y CYP2C9. El metabolito activo circula en el plasma humano y puede contribuir al efecto farmacológico general.

Otras vías metabólicas dan lugar a productos sin actividad farmacológica. En estas vías, el CYP2C9 desempeña un papel predominante con contribuciones menores del CYP2C8, CYP2C19 y CYP3A4.

- Eliminación  
Macitentan se excreta solo después de una extensa metabolización. La principal vía de excreción es la orina, que representa aproximadamente el 50% de la dosis.
- Tadalafilo  
En un rango de dosis de 2,5 a 20 mg, la exposición al tadalafilo (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis en sujetos sanos. Entre 20 y 40 mg, se observa un AUC aproximadamente 1,5 veces mayor, lo que indica un aumento menos que proporcional de la exposición en todo el intervalo de dosis de 2,5 a 40 mg. Durante la dosificación de tadalafilo de 20 y 40 mg una vez al día, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan en 5 días, y la exposición es aproximadamente 1,3 veces mayor que después de una dosis única.

Las fosfodiesterasas son una familia diversa de enzimas que tienen diferentes distribuciones tisulares y funciones, pero que todas actúan en última instancia para hidrolizar los nucleótidos cíclicos, terminando así sus acciones. Se conocen once clases de fosfodiesterasas, muchas de ellas con subtipos identificados por su estructura y función. La PDE5 es una de las principales enzimas hidrolizadoras de GMPC en la vasculatura pulmonar.

Los estudios *in vitro* han demostrado que el tadalafilo es un potente inhibidor de la PDE5. La PDE5 es una enzima que se encuentra en el músculo liso vascular pulmonar, el músculo liso visceral, el cuerpo cavernoso, el músculo esquelético, las plaquetas, el riñón, el pulmón, el cerebelo y el páncreas. El efecto del tadalafilo es más selectivo sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas. El tadalafilo es >10.000 veces más selectivo para la PDE5 que para las enzimas PDE1, PDE2, PDE4 y PDE7, que se encuentran en el corazón, el cerebro, los vasos sanguíneos, el hígado y otros órganos. El tadalafilo es >10.000 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y los vasos sanguíneos. Esta selectividad de la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la PDE3 es una enzima implicada en la contractilidad cardíaca. Además, el tadalafilo es aproximadamente 700 veces más potente para la PDE5 que para la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. El tadalafilo es también >9000 veces más potente para la PDE5 que para la PDE8 a la PDE10. El tadalafilo es 14 veces más potente para la PDE5 que para la PDE11A1 y 40 veces más potente para la PDE5 que para la PDE11A4, dos de las cuatro formas conocidas de la PDE11. La PDE11 es una enzima que se encuentra en la próstata humana, los testículos, el músculo esquelético y en otros tejidos. *In vitro*, el tadalafilo inhibe la actividad de la PDE11A1 recombinante humana y, en menor grado, la de la PDE11A4 a concentraciones dentro del rango terapéutico. La función fisiológica y las consecuencias clínicas de la inhibición de la PDE11 en los seres humanos no se han definido.

- Absorción:  
El tadalafilo se absorbe fácilmente tras su administración oral y la concentración máxima plasmática promedio observada ( $C_{m\acute{a}x}$ ) se alcanza en la mediana de tiempo de 4 horas tras la administración. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta del tadalafilo tras su administración oral.  
  
La velocidad y el grado de absorción del tadalafilo no se ven influidos por los alimentos, por lo que el tadalafilo puede administrarse con o sin alimentos.
- Distribución:  
El volumen de distribución aparente promedio es de aproximadamente 77 L en estado de equilibrio, lo que indica que el tadalafilo se distribuye en los tejidos. En concentraciones terapéuticas, el 94% del tadalafilo en el plasma se une a las proteínas. La unión a las proteínas no se ve afectada por el deterioro de la función renal.
- Metabolismo:  
El tadalafilo se metaboliza predominantemente por la isoforma 3A4 del citocromo P450 (CYP). El principal metabolito circulante es el glucurónido de metilcatecol. Este metabolito es al menos 13.000 veces menos potente que el tadalafilo para la PDE5. En consecuencia, no se espera que sea clínicamente activo en las concentraciones de metabolitos observadas.
- Eliminación:  
La depuración oral promedio de tadalafilo es de 3,4 L/h en estado de equilibrio y la vida media terminal media es de 15 horas en sujetos sanos. El tadalafilo se excreta predominantemente como metabolitos inactivos, principalmente en las heces (aproximadamente el 61% de la dosis) y en menor medida en la orina (aproximadamente el 36% de la dosis).

### Poblaciones especiales

En los pacientes con hipertensión pulmonar que no recibían bosentán concomitante, la exposición media al tadalafilo en estado estacionario tras 40 mg fue un 26% mayor en comparación con la de los voluntarios sanos. No hubo diferencias clínicamente relevantes en la  $C_{m\acute{a}x}$  en comparación con los voluntarios sanos. Los resultados sugieren una menor depuración en los pacientes con hipertensión pulmonar en comparación con los voluntarios sanos.

- **Pacientes pediátricos:** No se ha estudiado la farmacocinética de OPSYNVI<sup>TM</sup> en pacientes pediátricos. Sin embargo, se dispone de datos sobre el macitentan. El tadalafilo no ha sido evaluado en individuos menores de 18 años.

#### *Macitentan*

Se evaluó la farmacocinética de macitentan y su metabolito ACT-132577 en 16 pacientes pediátricos (5 tenían entre 6 y 11 años y 11 eran adolescentes de 12 a 17 años) con hiperpresión arterial pulmonar. A los pacientes pediátricos del subgrupo

de peso corporal  $\geq 25$  kg y  $< 50$  kg se les administró una dosis de 7,5 mg una vez al día de macitentan (8 pacientes). Se administró una dosis de 10 mg de macitentan una vez al día a pacientes pediátricos con un peso corporal de  $\geq 50$  kg (8 pacientes).

La exposición al macitentan, basada en la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $AUC_{\tau}$ , estuvo en un rango similar independientemente del peso y la edad. En comparación con los datos de adultos de 20 pacientes tratados con 10 mg de macitentan una vez al día en el estudio AC-055-303 (subestudio PK de SERAPHIN), la exposición a macitentan pareció ser ligeramente menor en los niños en comparación con los adultos, mientras que no hubo indicios de diferencias en la exposición a su metabolito ACT-132577 en los niños.

#### *Tadalafil*

El tadalafil no ha sido evaluado en individuos menores de 18 años.

- Pacientes geriátricos: No se ha estudiado la farmacocinética de OPSYNVI™ en pacientes de edad avanzada.

#### *Macitentan*

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

#### *Tadalafil*

El valor promedio del AUC (4881 mcg-h/L para una dosis de 10 mg) en sujetos masculinos de 65 a 78 años fue aproximadamente un 25% superior al AUC (3896 mcg-h/L) de los sujetos de 19 a 45 años, mientras que la edad tuvo un efecto insignificante sobre los valores de  $C_{m\acute{a}x}$ . Este efecto de la edad no es clínicamente significativo y no requiere un ajuste de la dosis (ver en “Advertencias y precauciones”: “Pacientes geriátricos”).

- Insuficiencia hepática: No se ha investigado la farmacocinética de OPSYNVI™ en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, se dispone de datos sobre los componentes individuales de OPSYNVI™.

#### *Macitentan*

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

#### *Tadalafil*

En un estudio de farmacología clínica en el que se utilizó 10 mg de tadalafil, la exposición a tadalafil (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada (Clase A y B según Child-Pugh) fue comparable a la exposición en sujetos sanos (ver en “Posología y modo de administración”).

No se han estudiado pacientes con cirrosis hepática severa (clase C según Child-Pugh), por lo que no se recomienda la dosificación de tadalafilo en estos pacientes.

- Insuficiencia renal: No se ha investigado la farmacocinética de OPSYNVI™ en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, se dispone de datos sobre los componentes individuales de OPSYNVI™.

#### *Macitentan*

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

#### *Tadalafilo*

En los estudios de farmacología clínica en los que se utilizó una dosis única de 5 a 20 mg de tadalafilo, la exposición al tadalafilo (AUC) se duplicó aproximadamente en sujetos con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina de 51 a 80 mL/min) o moderada (depuración de creatinina de 31 a 50 mL/min), y en sujetos con enfermedad renal terminal en tratamiento con hemodiálisis. En los pacientes en tratamiento con hemodiálisis, la C<sub>máx</sub> fue un 41% superior a la observada en los sujetos sanos. La hemodiálisis contribuyó de forma insignificante a la eliminación de tadalafilo (ver en “Advertencias y precauciones”: “Trastornos renales” y “Posología y modo de administración”).

- Otras poblaciones: No se ha investigado la farmacocinética de OPSYNVI™ en otras poblaciones. Sin embargo, se dispone de datos sobre los componentes individuales de OPSYNVI™.

#### Uso de *tadalafilo* en pacientes con diabetes

La exposición al tadalafilo (AUC 3454 mcg-h/L para una dosis de 10 mg) en pacientes con diabetes fue un 19% menor, y la concentración máxima plasmática promedio (C<sub>máx</sub> de 184 mcg/L) fue un 5% menor que la observada en sujetos sanos. Esta diferencia en la exposición no requiere un ajuste de la dosis.

## **Farmacodinamia**

Dado que OPSYNVI™ contiene macitentan y tadalafilo, deben considerarse los efectos farmacodinámicos de cada componente.

- *Macitentan*

En sujetos sanos, el macitentan aumentó de forma dependiente de la dosis las concentraciones plasmáticas de ET-1 en dosis únicas y múltiples.

Electrofisiología cardíaca: En un estudio aleatorizado, controlado con placebo y cruzado de cuatro vías con un control positivo en sujetos sanos, las dosis repetidas de 10 mg y 30 mg de macitentan no tuvieron un efecto significativo sobre el intervalo QTc.

- *Tadalafilo*

- Efecto sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca

El tadalafilo 20 mg administrado a sujetos masculinos sanos no produjo diferencias significativas en comparación con el placebo en la presión arterial sistólica y diastólica en decúbito supino (diferencia en la disminución media máxima de 1,6/0,8 mm Hg, respectivamente) y en la presión arterial sistólica y diastólica en bipedestación (diferencia en la disminución media máxima de 0,2/4,6 mm Hg, respectivamente). Además, no hubo ningún efecto significativo sobre la frecuencia cardíaca.

- *Nitratos*: en estudios de farmacología clínica, se demostró que el tadalafilo (5 a 20 mg) potencia el efecto hipotensor de los nitratos. Por lo tanto, el uso de tadalafilo en pacientes que toman cualquier forma de nitratos está contraindicado (ver “Contraindicaciones”)
    - *Antihipertensivos*: cuando se evaluó tadalafilo y ciertos fármacos antihipertensivos orales (amlodipino, enalapril, metoprolol, bendrofluazida, bloqueadores de los receptores de angiotensina II) en estudios de interacción farmacológica, las dosis de tadalafilo de 10 mg o 20 mg no dieron lugar a un aumento clínicamente significativo de los efectos antihipertensivos de esos medicamentos (ver “Interacciones”). El análisis de los datos del ensayo clínico de fase 3 tampoco mostró diferencias en los acontecimientos adversos en los pacientes que tomaban tadalafilo con o sin medicamentos antihipertensivos.
    - *Alfabloqueantes*: se investigaron las posibles interacciones hemodinámicas de tadalafilo con un alfabloqueante no selectivo (doxazosina 4 mg y 8 mg), un alfabloqueante selectivo [1A] (tamsulosina 0,4 mg) y un alfabloqueante selectivo [1] (alfuzosina 10 mg) en estudios aleatorizados, a doble ciego y con diseño cruzado. Se registraron la presión arterial (PA) y la frecuencia cardíaca antes de la dosis y durante 24 horas después de esta.

El tadalafilo 20 mg aumentó el efecto hipotensor de 8 mg de doxazosina produciendo una disminución media máxima de la presión arterial sistólica en bipedestación que fue significativamente mayor que la del placebo (una diferencia media de 9,8 mm Hg). El análisis de los valores atípicos de la presión arterial mostró que el número de sujetos con una presión arterial sistólica en bipedestación inferior a 85 mm Hg fue mayor después de la doxazosina más tadalafilo (28%) que de la doxazosina más placebo (6%). Se realizó otro estudio de farmacología clínica para investigar la dosis más baja de 4 mg de doxazosina. Los cambios producidos en ese estudio fueron comparables a los observados en el estudio anterior. Un estudio adicional



realizado con doxazosina (hasta 4 mg diarios) añadida a tadalafilo (5 mg diarios) también mostró un aumento de la respuesta, y síntomas asociados a una disminución de la presión arterial.

En los sujetos en tratamiento con tamsulosina, tadalafilo 10 mg y 20 mg produjeron aumentos máximos promedios de la presión arterial sistólica en bipedestación similares a los del placebo (diferencia media de 1,7 y 2,3 mm Hg, respectivamente). Ningún sujeto que tomara tamsulosina tuvo una disminución de la presión arterial sistólica en bipedestación inferior a 85 mm Hg. Un estudio adicional realizado con tamsulosina (0,4 mg) añadida a tadalafilo (5 mg diarios) también mostró resultados similares, ya que solo dos de los 37 sujetos mostraron una presión arterial sistólica y diastólica significativamente baja tras la administración de tadalafilo y tamsulosina. En los sujetos que recibieron alfuzosina, tadalafilo 20 mg también produjo una disminución máxima de la presión arterial sistólica que no fue significativamente diferente de la obtenida tras el placebo (diferencia media de 4,35 mm Hg). Un sujeto que tomaba alfuzosina tenía una presión arterial sistólica asintomática inferior a 85 mm Hg.

No se observaron eventos adversos vasodilatadores cuando se administró tadalafilo con tamsulosina o alfuzosina. Se notificaron mareos, vértigo y síncope tras la administración de tadalafilo con doxazosina.

o Efectos sobre otros parámetros cardíacos/hemodinámicos

En pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) estable e isquemia demostrable con el ejercicio, tadalafilo 10 mg no fue inferior al placebo con respecto al efecto sobre el tiempo de isquemia. En otro estudio doble ciego, controlado con placebo, para evaluar los efectos de tadalafilo en la perfusión miocárdica en pacientes con enfermedad arterial coronaria, el tadalafilo 20 mg no tuvo un efecto significativo en el flujo sanguíneo miocárdico, tanto en reposo como durante el estrés farmacológico con dobutamina.

El tadalafilo en dosis de hasta 500 mg no modificó significativamente el gasto cardíaco y no afectó significativamente a la respuesta hemodinámica de los pacientes al ejercicio.

No se observaron cambios relacionados con el tadalafilo en las medidas electrocardiográficas, incluido el intervalo QTc, tras la administración de dosis únicas de tadalafilo de hasta 500 mg y dosis múltiples de hasta 100 mg una vez al día durante 21 días, a sujetos sanos o pacientes con disfunción eréctil. Se obtuvieron los ECG antes y después de la dosis, abarcando el período desde la T<sub>máx</sub> esperada de tadalafilo (2 horas) hasta la T<sub>máx</sub> esperada del metabolito primario (metilcatecol glucurónido, 24 horas).

El efecto de una dosis única de 100 mg de tadalafilo (2,5 veces la dosis recomendada) sobre el intervalo QT se evaluó en el momento de la concentración máxima de tadalafilo en un estudio cruzado aleatorizado, doblemente ciego, controlado con placebo y activo (ibutilida intravenosa) en 90 hombres sanos de 18 a 53 años. El cambio promedio en el QTc (corrección del QT de Fridericia) para el tadalafilo, en relación con el placebo, fue de 3,5 milisegundos (IC del 90% de ambos lados=1,9, 5,1). El cambio promedio en el QTc (corrección del QT individual) para el tadalafilo, en relación con el placebo, fue de 2,8 milisegundos (IC del 90% de ambos lados=1,2, 4,4). En este estudio, el aumento promedio de la frecuencia cardíaca asociado a una dosis de 100 mg de tadalafilo en comparación con el placebo fue de 3,1 latidos por minuto.

En los estudios de farmacología clínica, tadalafilo 10 mg y 20 mg no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la prolongación del tiempo de sangrado inducida por el ácido acetilsalicílico o los cambios inducidos por la warfarina en el tiempo de protrombina (ver “Advertencias y precauciones” e “Interacciones”).

o Efectos sobre la visión

En un estudio para evaluar los efectos de una dosis única de 40 mg de tadalafilo sobre la visión, no se detectó ninguna alteración de la discriminación del color (azul/verde) mediante la prueba de 100 tonos de Farnsworth-Munsell. Este hallazgo es consecuente con la baja afinidad del tadalafilo por la PDE6 en comparación con la PDE5 (ver en “Propiedades farmacológicas”: “Mecanismo de acción”). Además, no se observaron efectos sobre la agudeza visual, los electroretinogramas, la presión intraocular o la pupilometría.

En todos los estudios clínicos con tadalafilo 10 mg o 20 mg, los informes de cambios en la visión del color fueron poco frecuentes (< 0,1% de los pacientes).

o Efectos sobre las características del espermatozoides

Se realizaron tres estudios en hombres de 45 a 70 años para evaluar el efecto potencial sobre la espermatogénesis de tadalafilo 10 mg (un estudio de 6 meses) y 20 mg (un estudio de 6 meses y otro de 9 meses) administrados una vez al día. En los 3 estudios, no hubo efectos adversos sobre la morfología o la motilidad de los espermatozoides. Tampoco hubo cambios significativos en las concentraciones medias de las hormonas reproductivas, la testosterona, la hormona luteinizante o la hormona estimulante del folículo con 10 mg o 20 mg de tadalafilo en comparación con el placebo. No se observó ninguna disminución de la concentración de espermatozoides en el estudio de tadalafilo 20 mg administrado durante 6 meses. En el estudio de tadalafilo 10 mg durante 6 meses y en el estudio de tadalafilo 20 mg durante 9 meses, los resultados mostraron una disminución estadísticamente significativa de la concentración media de espermatozoides en relación con el placebo. Se desconoce su relevancia clínica para la fertilidad humana. En el estudio de 9 meses (n=125 [tadalafilo 20 mg], n=128 [placebo]), la disminución de la concentración de espermatozoides se asoció en unos pocos pacientes (pero no en todos) con una

mayor frecuencia eyaculatoria, lo que puede ser resultado de la mejora de la función sexual relacionada con el tadalafilo.

○ Relación exposición-respuesta

Un análisis de la exposición a tadalafilo y de la distancia recorrida en 6 minutos en sujetos con HAP en el estudio de fase 3, generó un aumento previsto por el modelo en la distancia recorrida en 6 minutos desde el inicio de 35,6 metros (30,5, 39,6 metros) y 38,09 metros (33,52, 43,20 metros) a las 16 semanas de administración de 20 mg y 40 mg diarios, asumiendo la mediana (percentiles 10 y 90) de la exposición a tadalafilo en estado estacionario.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **Consideraciones posológicas**

#### Insuficiencia renal

No se recomienda la administración de OPSYNVI™ a pacientes con insuficiencia renal grave (ver en “Advertencias y precauciones”: “Trastornos renales”). No se tiene experiencia con el uso de macitentan en pacientes sometidos a diálisis, por lo que OPSYNVI™ no se recomienda en dicha población. OPSYNVI™ está recomendado solo para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada que toleren de 10 mg de macitentan y 40 mg de tadalafilo una vez al día.

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

#### Insuficiencia hepática

No se recomienda la administración de OPSYNVI™ a pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. El tratamiento con OPSYNVI™ no debe iniciarse en pacientes con aminotransferasas elevadas (>3 x ULN).

Se deben obtener pruebas de enzimas hepáticas antes del inicio del tratamiento con OPSYNVI™. Posteriormente, se recomienda realizar pruebas mensuales durante el primer año de tratamiento. Las pruebas pueden repetirse con menor frecuencia durante el tratamiento según esté clínicamente indicado (ver en “Advertencias y precauciones”: “Pruebas de monitoreo y de laboratorio”).

OPSYNVI™ se recomienda solo para pacientes con insuficiencia hepática leve que toleren dosis estables de 10 mg de macitentan y 40 mg de tadalafilo una vez al día como componentes individuales, tras una cuidadosa evaluación individual de beneficio/riesgo por parte del médico prescriptor (ver en “Advertencias y precauciones”: “Trastornos hepáticos/biliares/pancreáticos”).

### **Dosis recomendada y ajuste de dosis**

La dosis recomendada de OPSYNVI™ es de un comprimido una vez al día.

#### Cambio de macitentan y tadalafilo como componentes individuales a OPSYNVI™

Los pacientes que actualmente son tratados concomitantemente con dosis estables de 10 mg de macitentan y 40 mg de tadalafilo (20 mg x 2) una vez al día como componentes individuales pueden cambiarse a OPSYNVI™.

#### Pacientes pediátricos (<18 años de edad)

No se ha establecido la seguridad y eficacia del OPSYNVI™ en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

#### Pacientes geriátricos (≥65 años de edad)

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de 65 años de edad o más. Existe una experiencia clínica limitada en pacientes mayores de 75 años de edad con macitentan o tadalafilo, por lo que OPSYNVI™ debe utilizarse con precaución en esta población.

### **Administración**

OPSYNVI™ debe tomarse por vía oral una vez al día con o sin alimentos. Los comprimidos deben ingerirse enteros.

### **Dosis omitida**

Si una dosis de OPSYNVI™ se omite, la misma debe ser administrada tan pronto como el paciente lo recuerde. En caso contrario, el paciente debe saltarse la dosis y tomar la siguiente en el horario habitual. Se debe instruir al paciente para que no tome 2 dosis en el mismo día para compensar la dosis omitida.

### **CONTRAINDICACIONES**

OPSYNVI™ está contraindicado en:

- Pacientes que son hipersensibles a macitentan o tadalafilo o a cualquier ingrediente de la formulación, incluyendo cualquier ingrediente no medicinal o componente del envase (ver “Composición” y “Presentación”).
- Mujeres que están o pueden quedar embarazadas (ver “Embarazo”).
- Mujeres en periodo de lactancia (ver “Lactancia”).
- Pacientes que estén utilizando cualquier forma de nitrato orgánico (por ejemplo, oral, sublingual, transdérmico, por inhalación), ya sea de forma regular o intermitente, debido al riesgo de desarrollar una hipotensión potencialmente grave (ver “Interacciones”).
- Pacientes con un episodio previo de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA) (ver “Advertencias y precauciones”).
- Pacientes tratados con estimulantes de la guanilatociclasa, como riociguat, ya que la coadministración de fármacos que contienen inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5

(PDE5), incluido OPSYNVI™, con estimulantes de la guanilatociclasa podría provocar episodios potencialmente mortales de hipotensión sintomática o síncope.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### General

Dado que OPSYNVI™ contiene macitentan y tadalafilo, deben tenerse en cuenta las Advertencias y Precauciones asociadas a cada componente.

### Trastornos cardiovasculares

#### Enfermedad venooclusiva pulmonar

Dado que no existen datos clínicos sobre la administración de tadalafilo a pacientes con enfermedad venooclusiva, no se recomienda la administración de OPSYNVI™ a dichos pacientes. Se han informado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostaciclina) cuando se usan en los pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar. En consecuencia, si se observan signos de edema pulmonar cuando se administra OPSYNVI™ en pacientes con HAP, se debe considerar la posibilidad de enfermedad venooclusiva pulmonar.

- *Tadalafilo*

Los médicos deben discutir con los pacientes la acción apropiada en caso de que experimenten dolor anginoso en el pecho que requiera nitroglicerina después de la administración de OPSYNVI™. En este tipo de pacientes, que han ingerido OPSYNVI™, cuando la administración de nitratos se considere médicamente necesaria para una situación de riesgo vital, deberán haber transcurrido al menos 48 horas después de la última dosis de OPSYNVI™ antes de considerar la administración de nitratos. En tales circunstancias, los nitratos solo deben administrarse bajo estrecha supervisión médica y con una adecuada monitorización hemodinámica.

Por lo tanto, los pacientes que experimenten dolor anginoso en el pecho después de ingerir OPSYNVI™ deben buscar atención médica inmediata.

Al igual que otros inhibidores de la PDE5, el tadalafilo tiene leves propiedades vasodilatadoras sistémicas que pueden dar lugar a disminuciones transitorias de la presión arterial. Aunque este efecto no debería tener consecuencias en la mayoría de los pacientes, antes de prescribir OPSYNVI™, los médicos deben considerar cuidadosamente si sus pacientes con enfermedades cardiovasculares subyacentes podrían verse afectados negativamente por dichos efectos vasodilatadores. Los pacientes con un control autonómico severo de la presión arterial pueden ser especialmente sensibles a las acciones de los vasodilatadores, incluidos los inhibidores de la PDE5.

Los pacientes con obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo, estenosis aórtica y estenosis subaórtica hipertrófica idiopática) pueden ser sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluidos los inhibidores de la PDE5.

Los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares fueron excluidos en los ensayos clínicos de tadalafilo en HAP:

- Pacientes con enfermedad de la válvula aórtica y mitral clínicamente significativa
- Pacientes con constricción pericárdica
- Pacientes con miocardiopatía restrictiva o congestiva
- Pacientes con disfunción ventricular izquierda significativa
- Pacientes con arritmias potencialmente mortales
- Pacientes con enfermedad coronaria sintomática
- Pacientes con hipotensión (< 90/50 mm Hg), o hipertensión no controlada

### **Trastornos en oído/nariz/garganta**

#### Disminución o pérdida repentina de la audición

- *Tadalafilo*

Los médicos deben aconsejar a los pacientes que busquen atención médica inmediata en caso de disminución o pérdida repentina de la audición. Estos eventos, que pueden ir acompañados de acúfenos y mareos, se han notificado en asociación temporal con la ingesta de inhibidores de la PDE5, incluido el tadalafilo. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de la PDE5 o con otros factores (ver “Reacciones adversas”).

### **Trastornos gastrointestinales**

OPSYNVI™ contiene lactosa monohidratada. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.

### **Trastornos hematológicos**

No se recomienda el inicio de OPSYNVI™ en pacientes con anemia severa. Se recomienda medir las concentraciones de hemoglobina antes de iniciar el tratamiento, de nuevo al cabo de un mes y, posteriormente, de forma periódica, según esté clínicamente indicado (ver en “Advertencias y precauciones”: “Pruebas de monitoreo y de laboratorio”. Y también “Reacciones adversas”).

- *Macitentan*

Al igual que ocurre con otros antagonistas de los receptores de endotelina (ERA, por sus siglas en inglés), el tratamiento con macitentan se ha asociado a una disminución de la concentración de hemoglobina. Las disminuciones de la concentración de hemoglobina relacionadas con el macitentan se produjeron inmediatamente, no fueron progresivos, se estabilizaron antes de las 12 semanas de tratamiento y se mantuvieron estables durante el tratamiento crónico. Con macitentan y otros ERA se informaron casos de anemia que requirieron transfusiones.

### **Trastornos hepáticos/biliares/pancreáticos**

OPSYNVI™ no debe iniciarse en pacientes con niveles de aminotransferasas elevados (>3 x ULN) al inicio del tratamiento y no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (ver en “Posología y modo de administración”: “Consideraciones posológicas - Insuficiencia hepática”).

Se deben obtener pruebas de enzimas hepáticas antes del inicio del tratamiento con OPSYNVI™. Posteriormente, se recomienda realizar pruebas mensuales durante el primer año de tratamiento. Las pruebas pueden repetirse con menor frecuencia durante el tratamiento según esté clínicamente indicado (ver en “Advertencias y precauciones”: “Pruebas de monitoreo y de laboratorio”).

Si se producen elevaciones inexplicables de los niveles de aminotransferasa clínicamente relevantes, o si las elevaciones van acompañadas de un aumento de la bilirrubina >2 x ULN, o de síntomas clínicos de lesión hepática (por ejemplo, ictericia), OPSYNVI™ debe discontinuarse. Se puede considerar la reiniciación de OPSYNVI™ después de que los niveles de enzimas hepáticas vuelvan a estar dentro del rango normal en pacientes que no hayan experimentado síntomas clínicos de lesión hepática (ver “Reacciones adversas”).

- *Macitentan*

Las elevaciones de las aminotransferasas hepáticas (AST, ALT) se han asociado a la HAP y a los ERA. En un estudio de resultados de fase III a largo plazo, doble ciego y controlado con placebo de macitentan, la incidencia de un aumento de la ALT de >3 veces el límite superior de normalidad (LSN) fue del 3,4% en el grupo de 10 mg en comparación con el 1,6% en el grupo de placebo. La incidencia de aminotransferasas elevadas de >8 x ULN fue del 2,1% en el grupo de 10 mg de macitentan frente al 0,4% en el grupo de placebo. Se han notificado casos de lesiones hepáticas posteriores a la comercialización con el uso de macitentan (ver en “Reacciones adversas”: “Hallazgos anormales de laboratorio: hematología, química clínica y otros datos cuantitativos”, “Aminotransferasas hepáticas” y “Reacciones adversas posteriores a la comercialización -Trastornos gastrointestinales-”).

## **Pruebas de monitoreo y de laboratorio**

### Trastornos hematológicos

Se recomienda medir las concentraciones de hemoglobina antes de iniciar el tratamiento, de nuevo al cabo de un mes y, posteriormente, de forma periódica, según esté clínicamente indicado (ver en “Advertencias y precauciones”: “Trastornos hematológicos”. Y también “Reacciones adversas”).

### Trastornos hepáticos/biliares/pancreáticos

Las pruebas de enzimas hepáticas deben obtenerse antes del inicio de OPSYNVI™ y posteriormente a intervalos mensuales durante el primer año de tratamiento. Las pruebas pueden repetirse con menor frecuencia durante el tratamiento según esté clínicamente indicado (indicado (ver en “Advertencias y precauciones”: “Trastornos hepáticos/biliares/pancreáticos”).

## **Trastornos oftalmológicos**

- *Tadalafilo*

Los médicos deben aconsejar a los pacientes que busquen atención médica inmediata en caso de pérdida repentina de la visión en uno o ambos ojos. Tal evento puede ser un signo de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), una causa de disminución de la visión, incluyendo la pérdida permanente de la visión que se ha reportado raramente después de la comercialización en asociación temporal con el uso de todos los inhibidores de la PDE5. Se ha sugerido un mayor riesgo de NAION aguda a partir de análisis de datos observacionales en hombres con disfunción eréctil dentro de los 1 a 4 días de uso episódico de inhibidores de la PDE5. Los médicos también deben discutir con los pacientes el aumento del riesgo de NAION en individuos que ya han experimentado NAION en un ojo, incluyendo si tales individuos podrían verse afectados negativamente por el uso de vasodilatadores como los inhibidores de la PDE5 (ver “Reacciones adversas”).

Hay pruebas de que los pacientes con riesgo de padecer NAION pueden tener discos ópticos anormales (por ejemplo, disco apiñado) antes de desarrollar la enfermedad. Si los médicos están preocupados por el riesgo general de NAION, deberían considerar discutir estas preocupaciones con un oftalmólogo.

En los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes con trastornos hereditarios degenerativos de la retina conocidos, incluida la retinosis pigmentaria, y no se recomienda su uso en estos pacientes.

## **Trastornos renales**

No se recomienda la administración de OPSYNVI™ a pacientes con insuficiencia renal severa, debido al aumento de la exposición al tadalafilo (AUC), la limitada experiencia clínica y la falta de capacidad para influir en la depuración de tadalafilo mediante diálisis en pacientes con insuficiencia renal severa. No se tiene experiencia con el uso de macitentan en pacientes sometidos a diálisis, por lo que OPSYNVI™ no se recomienda en dicha población.

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

## **Salud reproductiva: potencial en hombres y mujeres**

### Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de OPSYNVI™ sobre la fertilidad en humanos. Dado que OPSYNVI™ contiene macitentan y tadalafilo, debe tenerse en cuenta la información sobre fertilidad asociada a cada componente.

- *Macitentan*

En un estudio aleatorizado y controlado con placebo en sujetos sanos, la administración de 10 mg de macitentan durante >12 semanas no se asoció a una reducción clínicamente relevante del recuento promedio de espermatozoides. Los cambios observados en la



morfología y la motilidad de los espermatozoides estaban dentro del rango de variabilidad de las mediciones. Sin embargo, se han observado disminuciones en el recuento de espermatozoides en pacientes que toman ERA y no se puede excluir por completo el deterioro de la espermatogénesis.

En estudios de toxicidad por dosis repetidas, se produjeron cambios patológicos en los testículos (dilatación tubular, degeneración tubular o atrofia tubular o hipoespermatogénesis) en ratas o caninos a una exposición humana 18 veces mayor (ver en “Toxicología Clínica”: “Toxicología reproductiva y del desarrollo”).

- *Tadalafilo*

Los estudios a largo plazo en humanos con sujetos de 45 años o más han demostrado que la terapia con tadalafilo puede disminuir la concentración de esperma en algunos pacientes, pero se desconoce la relevancia clínica de esto para la fertilidad humana (ver en “Farmacodinamia”: “Efectos sobre las características del esperma”).

### Función

- *Tadalafilo*

OPSYNVI™ debe utilizarse con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie), o en pacientes que tengan afecciones que puedan predisponer al priapismo (como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

### **Poblaciones especiales**

#### Mujeres embarazadas

No se registran datos sobre el uso de OPSYNVI™ durante el embarazo. OPSYNVI™ está contraindicado durante el embarazo o en pacientes que puedan quedar embarazadas debido a la teratogenicidad identificada en los estudios en animales con macitentan (ver “Contraindicaciones”). Dado que OPSYNVI™ contiene macitentan y tadalafilo, debe tenerse en cuenta la información sobre el embarazo asociada a cada componente.

- *Macitentan*

La HAP es una contraindicación para el embarazo, debido al alto riesgo de mortalidad tanto para la madre como para el feto. Existen datos limitados sobre la administración de macitentan a mujeres embarazadas. Todavía se desconoce el riesgo potencial en humanos. En los estudios con animales, el macitentan fue teratogénico en conejos y ratas, provocando fusiones y anomalías cardiovasculares y del arco mandibular en todos los niveles de dosis probados. Las mujeres que reciben macitentan deben ser advertidas del riesgo de daño al feto.

El tratamiento con macitentan solo debe iniciarse en mujeres en edad fértil cuando se haya verificado la ausencia de embarazo, proporcionado el asesoramiento adecuado sobre anticoncepción y practicado una anticoncepción fiable. Las mujeres no deben quedarse

embarazadas durante 1 mes después de la discontinuación de macitentan. Se recomiendan pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con macitentan para permitir la detección temprana del embarazo.

- *Tadalafilo*

No se han realizado estudios adecuadamente controlados sobre el uso de tadalafilo en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción animal en ratas y ratones no revelaron evidencia de daño fetal.

Los estudios de reproducción animal no mostraron evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad cuando se administró tadalafilo a ratas o ratones preñados a exposiciones de tadalafilo no ligado de hasta 9 veces la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) de 40 mg/día durante la organogénesis (ver en “Toxicología Clínica”: “Toxicología reproductiva y del desarrollo”).

### Lactancia

OPSYNVI™ está contraindicado en mujeres lactantes. Se desconoce si macitentan o tadalafilo, o sus metabolitos se excretan en la leche materna. En ratas, macitentan y sus metabolitos se excretaron en la leche durante la lactancia.

### Pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos (<18 años de edad): No se ha establecido la seguridad y eficacia de OPSYNVI™ en pacientes pediátricos (ver en “Propiedades farmacológicas”: “Poblaciones y condiciones especiales - Pacientes pediátricos-”).

### Pacientes geriátricos

No hay experiencia clínica con el uso de OPSYNVI™ en pacientes de 65 años de edad o más. En los estudios clínicos de macitentan y tadalafilo en HAP, el 14% y el 28% de los sujetos tenían 65 años de edad o más. Existe una experiencia clínica limitada en pacientes mayores de 75 años de edad con macitentan o tadalafilo, por lo que OPSYNVI™ debe utilizarse con precaución en esta población (ver en “Posología y modo de administración: “Dosis recomendada y ajuste de dosis -Pacientes geriátricos (≥65 años de edad) -”).

## INTERACCIONES

### Interacciones de fármacos serias

- **Pacientes tratados con estimulantes de la guanilatociclasa, como el riociguat (ver “Interacciones farmacológicas”, Tabla 1)**
- **Pacientes que estén utilizando cualquier forma de nitrato orgánico (ver “Interacciones farmacológicas”, Nitratos)**

### Consideraciones generales de las interacciones de fármacos

Conforme a las características conocidas de macitentan y tadalafilo, no se espera ninguna interacción farmacocinética entre estos componentes individuales en OPSYNVI™.

Conforme a la información de los datos de los componentes individuales, en presencia de fuertes inhibidores del CYP3A4, la exposición de OPSYNVI™ podría aumentar. No se recomienda la coadministración de OPSYNVI™ con inhibidores fuertes del CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol y ritonavir).

Conforme a la información de los datos de los componentes individuales, en presencia de fuertes inductores del CYP3A4, la exposición y la eficacia de OPSYNVI™ podrían verse reducidas. No se recomienda la coadministración de OPSYNVI™ con inductores fuertes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina).

Dado que OPSYNVI™ contiene macitentan y tadalafilo, deben tenerse en cuenta las interacciones asociadas a cada componente.

- Macitentan

El metabolismo de macitentan a su metabolito activo es catalizado principalmente por CYP3A4, con contribuciones menores de CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19.

A concentraciones clínicamente relevantes, macitentan y su metabolito activo no tienen efectos inhibitorios o inductores relevantes sobre las enzimas CYP.

Macitentan no es un sustrato ni un inhibidor de la proteína de resistencia a múltiples fármacos (P-gp, MDR-1). En concentraciones clínicamente relevantes, el metabolito activo de macitentan no es un inhibidor de la P-gp. En concentraciones clínicamente relevantes, el macitentan y su metabolito activo no son ni sustratos ni inhibidores de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos OATP1B1 y OATP1B3.

A concentraciones clínicamente relevantes, el macitentan y su metabolito activo no son inhibidores de los transportadores de captación OCT1, OCT2, OAT1, OAT y de las bombas de eflujo de fármacos BCRP, MATE-1 y MATE2-K.

En concentraciones clínicamente relevantes, el macitentan y su metabolito activo no interactúan con las proteínas implicadas en el transporte hepático de sales biliares, es decir, la bomba de exportación de sales biliares (BSEP, por sus siglas en inglés) y el polipéptido cotransportador de taurocolato dependiente de sodio (NTCP, por sus siglas en inglés).

- Tadalafilo

El tadalafilo se metaboliza predominantemente por la isoforma 3A4 del citocromo P450 (CYP).

## **Interacciones entre fármaco y comportamiento**

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han estudiado los efectos de OPSYNVI™ sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas. Sin embargo, como OPSYNVI™ contiene macitentan y tadalafilo, el paciente debe ser informado de los datos de los componentes individuales antes de conducir vehículos o manejar maquinaria

### Interacciones farmacológicas

Los fármacos enumerados en la Tabla 1 se basan en informes de casos o estudios de interacciones farmacológicas, o en interacciones potenciales debido a la magnitud y seriedad esperadas de la interacción (es decir, los identificados como contraindicados).

#### Macitentan

**Tabla 1: Interacciones farmacológicas establecidas o potenciales para macitentan**

Fármaco coadministrado	Fuente de evidencia	Efecto	Comentario clínico
Sildenafil	CT	<p>En estado de equilibrio en voluntarios sanos, la exposición a 20 mg de sildenafil tres veces al día aumentó un 15% durante la administración concomitante de 10 mg de macitentan una vez al día.</p> <p>El sildenafil, un sustrato del CYP3A4, no afectó a la farmacocinética del macitentan, mientras que se produjo una reducción del 15% en la exposición al metabolito activo del macitentan. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes.</p> <p>En un ensayo controlado con placebo en pacientes con HAP, se demostró la eficacia y seguridad de 10 mg de macitentan en combinación con sildenafil.</p>	No está justificado adaptar la dosis.
Anticonceptivos hormonales	T	Macitentan (10 mg una vez al día) no afectó a la farmacocinética de un anticonceptivo oral (1 mg de noretisterona y 35 mcg de etinilestradiol).	No está justificado adaptar la dosis.
Warfarina	CT	En voluntarios sanos que reciben warfarina 25 mg, las dosis diarias de macitentan no tuvieron un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de S-warfarina	No está justificado adaptar la dosis.

		<p>sustrato CYP2C9) o R-warfarina (sustrato CYP3A4). El efecto farmacodinámico de la warfarina sobre el Cociente Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) no se vio afectado por el macitentan. La farmacocinética de macitentan y su metabolito activo no se vio afectada por la warfarina.</p>	
<p>Inhibidores fuertes de CYP3A4 (ketoconazol)</p>	CT	<p>En presencia de 400 mg diarios de ketoconazol, un fuerte inhibidor de CYP3A4, la exposición al macitentan aumentó aproximadamente 2 veces en voluntarios sanos.</p> <p>La exposición al metabolito activo del macitentan se redujo en un 26%. Se desconoce el significado clínico de estos cambios.</p>	<p>Se debe tener precaución cuando se administre OPSYNVI™ concomitantemente con inhibidores fuertes de CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir, saquinavir).</p>
<p>Inhibidores moderados duales o combinados de CYP3A4 y CYP2C9 (fluconazol)</p>	T	<p>En presencia de fluconazol 400 mg diarios, un inhibidor dual moderado de CYP3A4 y CYP2C9, la exposición a macitentan puede aumentar aproximadamente 3,8 veces o más en los metabolizadores pobres de CYP2C9, según se ha evaluado en la modelización farmacocinética de base fisiológica. Sin embargo, no hubo cambios clínicamente relevantes en la exposición al metabolito activo de macitentan, y se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. Deben tenerse en cuenta las incertidumbres de dicha modelización.</p>	<p>Se debe tener precaución cuando se administra OPSYNVI™ concomitantemente con inhibidores duales e inhibidores duales moderados de CYP3A4 y CYP2C9 (por ejemplo, fluconazol, amiodarona).</p> <p>También se debe tener precaución al administrar macitentan concomitantemente con un inhibidor moderado de CYP3A4 (por ejemplo, ciprofloxacino, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, verapamilo) y un inhibidor de CYP2C9 (por ejemplo, miconazol).</p>
<p>Ciclosporina A</p>	CT	<p>En voluntarios sanos, el tratamiento concomitante con 100 mg dos veces al día de ciclosporina A, un inhibidor combinado de CYP3A4 y OATP, no alteró la exposición en estado estacionario a macitentan y su metabolito activo en una medida clínicamente relevante.</p>	<p>No está justificado adaptar la dosis.</p>

Rifampicina	CT	En voluntarios sanos, el tratamiento concomitante con 600 mg diarios de rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, redujo la exposición en estado estacionario (AUC) a macitentan en un 79%, pero no afectó a la exposición al metabolito activo. Debe considerarse la reducción de la eficacia de macitentan en presencia de un potente inductor de CYP3A4, como la rifampicina.	Debe evitarse la combinación de OPSYNVI™ con inductores fuertes de CYP3A4.
Fármacos sustitutos de la proteína de resistencia al cáncer de mama		Macitentan (10 mg una vez al día) no afectó a la farmacocinética de la rosuvastatina (10 mg por vía oral).	No está justificado adaptar la dosis.
Riociguat		Macitentan (10 mg una vez al día) no afectó a la farmacocinética de riociguat (1 mg por vía oral).	Dado que OPSYNVI™ contiene tadalafilo, la administración conjunta de OPSYNVI™ con riociguat está contraindicada.

## Tadalafilo

### Potencial de interacciones farmacodinámicas con tadalafilo

- Nitratos: la administración de tadalafilo a pacientes que estén utilizando cualquier forma de nitrato orgánico, está contraindicada. En estudios de farmacología clínica, se demostró que el tadalafilo potencia el efecto hipotensor de los nitratos. En un paciente que haya tomado tadalafilo, cuando la administración de nitratos se considere médicamente necesaria en una situación de riesgo vital, deben transcurrir al menos 48 horas después de la última dosis de tadalafilo antes de considerar la administración de nitratos. En tales circunstancias, los nitratos solo deben administrarse bajo estrecha supervisión médica y con una adecuada monitorización hemodinámica (ver “Contraindicaciones” y “Propiedades farmacológicas”).
- Alfabloqueantes: se recomienda tener precaución cuando se coadministran inhibidores de la PDE5 con alfabloqueantes. Los inhibidores de la PDE5, incluido el tadalafilo, y los agentes bloqueadores alfa adrenérgicos son vasodilatadores con efectos reductores de la presión arterial. Cuando se utilizan vasodilatadores en combinación, puede preverse un efecto aditivo sobre la presión arterial. Se han realizado estudios de farmacología clínica con la coadministración de tadalafilo con doxazosina, alfuzosina o tamsulosina (ver “Propiedades farmacológicas”).
- Combinación con otros inhibidores de la PDE5: tadalafilo también se comercializa como Cialis para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. No se ha estudiado la

seguridad y eficacia de las combinaciones de OPSYNVI™ con tadalafilo u otros inhibidores de la PDE5. Por lo tanto, no se recomienda el uso de tales combinaciones.

- Antihipertensivos: los inhibidores de la PDE5, incluido el tadalafilo, son vasodilatadores sistémicos de efecto suave. Se realizaron estudios de farmacología clínica para evaluar el efecto de tadalafilo en la potenciación de los efectos reductores de la presión arterial de determinados medicamentos antihipertensivos (amlodipino, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, bendrofluazida, enalapril y metoprolol). Se produjeron pequeñas reducciones de la presión arterial tras la coadministración de tadalafilo con estos agentes en comparación con el placebo (ver “Propiedades farmacológicas”).
- Los médicos deben discutir con los pacientes la posibilidad de que OPSYNVI™ aumente el efecto reductor de la presión arterial de los alfabloqueantes y los medicamentos antihipertensivos (ver “Propiedades farmacológicas”).

En algunos pacientes, el uso concomitante de inhibidores de la PDE5 y alfabloqueantes puede reducir significativamente la presión arterial, lo que puede provocar una hipotensión sintomática (por ejemplo, desmayos). Se debe tener en cuenta lo siguiente:

- Los pacientes deben estar estables en la terapia con alfabloqueantes antes de iniciar el tratamiento con OPSYNVI™. Los pacientes que demuestran inestabilidad hemodinámica con la terapia de alfabloqueantes solo tienen un mayor riesgo de hipotensión sintomática con el uso concomitante de inhibidores de la PDE5.
  - En aquellos pacientes que ya estén tomando una dosis optimizada de inhibidor de la PDE5, la terapia con alfabloqueantes debe iniciarse en la dosis más baja. El aumento gradual de la dosis de alfabloqueantes puede asociarse a una mayor disminución de la presión arterial cuando se toma un inhibidor de la PDE5.
  - La seguridad del uso combinado de inhibidores de la PDE5 y alfabloqueantes puede verse afectada por otras variables, como la disminución del volumen intravascular y otros fármacos antihipertensivos.
- Alcohol: los inhibidores de la PDE5, incluido el tadalafilo, son vasodilatadores y pueden aumentar el efecto reductor de la presión arterial del alcohol. El tadalafilo no afectó a las concentraciones de alcohol, y el alcohol no afectó a las concentraciones de tadalafilo. A dosis elevadas de alcohol (0,7 g/kg, concentración sanguínea máxima media de 0,08%), la inclusión de 10 o 20 mg de tadalafilo no indujo disminuciones de la presión arterial media estadísticamente significativas. En algunos sujetos se observaron mareos posturales e hipotensión ortostática. Cuando se administró tadalafilo con dosis más bajas de alcohol (0,6 g/kg), no se observó hipotensión y se produjeron mareos con una frecuencia similar a la del alcohol solo.

#### Potencial de otros fármacos para afectar a tadalafilo

- Inductores del citocromo P450: los estudios han demostrado que los fármacos que inducen el CYP3A4 pueden disminuir la exposición al tadalafilo. Para los pacientes que toman crónicamente inductores potentes de CYP3A4, como la rifampicina, no se recomienda el uso de tadalafilo (ver “Posología y modo de administración”).

- *Rifampicina* (600 mg diarios), un inductor de CYP3A4, redujo la exposición de tadalafilo 10 mg en dosis única (AUC) en un 88% y la  $C_{m\acute{a}x}$  en un 46%, en relación con los valores de tadalafilo 10 mg solo.
- *Bosentán* (125 mg dos veces al día), un sustrato de CYP2C9 y CYP3A4 y un inductor moderado de CYP3A4, CYP2C9 y posiblemente CYP2C19, redujo la exposición sistémica de tadalafilo (40 mg una vez al día) en un 42% y la  $C_{m\acute{a}x}$  en un 27% tras la coadministración de múltiples dosis.

Aunque no se han estudiado las interacciones específicas, otros inductores de CYP3A4, como la carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital, probablemente disminuirían la exposición al tadalafilo.

- Inhibidores del citocromo P450: el tadalafilo se metaboliza predominantemente por el CYP3A4. En pacientes que toman inhibidores potentes de CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol o ritonavir, no se recomienda el uso de OPSYNVI™ (ver “Posología y modo de administración”).
- Los estudios han demostrado que los fármacos que inhiben el CYP3A4 pueden aumentar la exposición al tadalafilo.
- *Ketoconazol* (400 mg diarios), un inhibidor selectivo y potente de CYP3A4, aumentó la exposición de tadalafilo 20 mg en dosis única (AUC) en un 312% y la  $C_{m\acute{a}x}$  en un 22%, en relación con los valores de tadalafilo 20 mg solo. Ketoconazol (200 mg diarios) aumentó la exposición de tadalafilo 10 mg en una sola dosis (AUC) en un 107% y la  $C_{m\acute{a}x}$  en un 15%, en relación con los valores de tadalafilo 10 mg solo (ver “Posología y modo de administración”).

Aunque no se han estudiado las interacciones específicas, otros inhibidores de CYP3A4, como la eritromicina y el itraconazol, probablemente aumentarían la exposición al tadalafilo.

- Inhibidor de la proteasa del VIH: Ritonavir (500 mg o 600 mg dos veces al día en estado de equilibrio), un inhibidor de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, aumentó la exposición de tadalafilo 20 mg en dosis única (AUC) en un 32% con una reducción del 30% en la  $C_{m\acute{a}x}$ , en relación con los valores de tadalafilo 20 mg solo.
- Ritonavir (200 mg dos veces al día), aumentó la exposición de tadalafilo 20 mg en dosis única (AUC) en un 124%, sin cambios en la  $C_{m\acute{a}x}$ , en relación con los valores de tadalafilo 20 mg solo. Aunque no se han estudiado las interacciones específicas, es probable que otros inhibidores de la proteasa del VIH aumenten la exposición al tadalafilo (ver “Posología y modo de administración”).



- **Antiácidos:** la administración simultánea de un antiácido (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio) y tadalafilo (10 mg) redujo la tasa aparente de absorción de tadalafilo sin alterar la exposición (AUC) a tadalafilo.
- **Antagonistas H<sub>2</sub>** (por ejemplo, nizatidina): un aumento del pH gástrico resultante de la administración de nizatidina no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de tadalafilo (10 mg).

#### Potencial de tadalafilo para afectar a otros fármacos

- **Sustratos del citocromo P450:** no se espera que tadalafilo cause una inhibición o inducción clínicamente significativa de la depuración de los fármacos metabolizados por las isoformas del citocromo P450 (CYP).
  - CYP1A2 (por ejemplo, teofilina): tadalafilo (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de la teofilina. Cuando se administró tadalafilo a sujetos que tomaban teofilina, se observó un pequeño aumento (3 latidos por minuto) del incremento de la frecuencia cardíaca asociado a la teofilina.
  - CYP2C9 (por ejemplo, warfarina): el tadalafilo (10 mg y 20 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la exposición (AUC) a la S-warfarina o a la R-warfarina, ni el tadalafilo afectó a los cambios en el tiempo de protrombina inducidos por la warfarina.
  - CYP3A4 (por ejemplo, midazolam, lovastatina o bosentán): tadalafilo (10 mg y 20 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la exposición (AUC) a midazolam o lovastatina. Tadalafilo (40 mg una vez al día) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la exposición (AUC y C<sub>máx</sub>) del bosentán, un sustrato de CYP2C9 y de CYP3A4, o de sus metabolitos.
- **Aspirina:** tadalafilo (10 mg y 20 mg una vez al día) no potenció el aumento del tiempo de sangrado originado por la aspirina.
- **Glicoproteína-P** (por ejemplo, digoxina): la coadministración de tadalafilo (40 mg una vez al día) durante 10 días no tuvo una farmacocinética significativa de la digoxina (0,25 mg/día) en sujetos sanos.
- **Anticonceptivos orales combinados:** en estado de equilibrio, el tadalafilo (40 mg una vez al día) aumentó la exposición al etinilestradiol (AUC) en un 26% y la C<sub>máx</sub> en un 70% en relación con el anticonceptivo oral administrado con placebo. No hubo un efecto estadísticamente significativo del tadalafilo sobre el levonorgestrel.

#### **Interacciones entre fármaco y alimento**

Cuando se administró OPSYNVI™ a sujetos sanos con una comida rica en grasas, no se observó ningún efecto de los alimentos en la farmacocinética de macitentan y el AUC de tadalafilo no se modificó, mientras que la C<sub>máx</sub> aumentó un 45%. Este aumento de la C<sub>máx</sub> de tadalafilo no se considera clínicamente significativo (ver “Posología y modo de administración”).

El zumo de pomelo, al ser un débil inhibidor del metabolismo de la pared intestinal de CYP3A4, puede dar lugar a modestos aumentos de los niveles plasmáticos de tadalafilo.

### **Interacciones entre fármaco y producto herbáceo**

No se han establecido las interacciones con productos herbáceos.

### **Interacciones entre fármaco y pruebas de laboratorio**

No se han establecido las interacciones con las pruebas de laboratorio.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Consideraciones generales sobre reacciones adversas**

El perfil de seguridad general de OPSYNVI™ se basa en el uso concomitante de macitentan y tadalafilo y en los datos de seguridad de los componentes individuales.

Dado que OPSYNVI™ contiene macitentan y tadalafilo, deben tenerse en cuenta las reacciones adversas asociadas a cada componente.

### **Reacciones adversas en ensayos clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy específicas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica y no deben compararse con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco. La información sobre las reacciones adversas de los ensayos clínicos es útil para identificar los eventos adversos relacionados con el fármaco y para aproximar las tasas.

- *Macitentan*

Los datos de seguridad de macitentan se obtuvieron de un estudio clínico a largo plazo controlado con placebo en 742 pacientes con HAP. Se administraron dosis de 3 mg y 10 mg de macitentan una vez al día. Se presentan los datos de seguridad para la dosis recomendada de 10 mg de macitentan. La exposición a macitentan en este ensayo fue de hasta 3,6 años (N=542 durante 1 año; N=429 durante 2 años y N=98 durante más de 3 años). La incidencia general de discontinuaciones del tratamiento debido a eventos adversos (EA) fue del 11% (26/242 pacientes) para 10 mg de macitentan y del 12% (31/249 pacientes) para placebo. La incidencia general de pacientes con un EA serio fue del 45% (109/242 pacientes) para 10 mg de macitentan y del 55% (137/249 pacientes) para placebo.

La mayoría de los EA fueron leves o moderados en intensidad. La tabla 2 representa los EA emergentes del tratamiento notificados por >3% de los pacientes en el grupo de 10 mg de macitentan y con mayor frecuencia que en el de placebo por >3%.

**Tabla 2: Reacciones adversas emergentes del tratamiento notificadas por >3% de los pacientes con macitentan y más frecuentes que con placebo por >3%.**

Clase de órgano, aparato o sistema/Eventos adversos (EA)	Macitentan, 10 mg (n=242) (%)	Placebo (n=249) (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	13	3
Infecciones e infestaciones		
Nasofaringitis	14	10
Bronquitis	12	6
Infección del tracto urinario	9	6
Faringitis	6	3
Influenza	6	2
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	14	9

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

El edema/retención de líquidos se ha asociado con el uso de los ERA y es también una manifestación clínica de la insuficiencia cardíaca derecha y de la enfermedad de HAP subyacente. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la incidencia de los AE por edema en los grupos de tratamiento con 10 mg de macitentan y con placebo fue del 21,9% y del 20,5%, respectivamente. Esto corresponde a 11,0 eventos/100 pacientes-año con 10 mg de macitentan en comparación a 12,5 eventos/100 pacientes-año con placebo.

- *Tadalafilo*

El tadalafilo se administró a 402 pacientes con HAP durante los ensayos clínicos realizados en todo el mundo. En los ensayos de tadalafilo, un total de 266 pacientes fueron tratados durante al menos 182 días, y 110 pacientes fueron tratados durante al menos 360 días. Los eventos adversos (EA) se notificaron con mayor incidencia en los sujetos que ingerían 40 mg de tadalafilo; sin embargo, la tasa de discontinuación debido a EA distintos de los relacionados con el empeoramiento de la HAP fue similar en el grupo de tratamiento con tadalafilo (3,8%) y en el de placebo (4,9%).

**Tabla 3: Reacciones adversas emergentes del tratamiento reportados por ≥3% de los pacientes en el grupo de 40 mg de tadalafilo y más frecuentes que el placebo**

Evento	Placebo (%) (n=82)	Tadalafilo, 40 mg (%) (n=79)
--------	--------------------	------------------------------

Cefalea	15	42
Mialgia	4	14
Nasofaringitis	7	13
Rubefacción	2	13
Infección del tracto respiratorio (superior e inferior)	6	13
Dolor en las extremidades	2	11
Diarrea	10	11
Náuseas	6	11
Dorsalgia	6	10
Dispepsia	2	10
Congestión nasal (incluida la congestión sinusal)	1	9
Dolor torácico	1	6
Disnea	4	6
Fatiga	4	6
Vómitos	1	6
Infección del tracto respiratorio superior	4	6
Bronquitis	0	5
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	4	5
Edema	1	5
Erupción cutánea	3	5
Constipación	1	4
Sofoco	2	4
Insomnio	2	4
Menorragia (incluyendo el aumento del sangrado uterino) <sup>a</sup>	0	4
Rigidez musculoesquelética	0	4
Dolor torácico de origen no cardíaco	0	4
Infección del tracto urinario	0	4
Malestar abdominal	0	3
Dolor abdominal	2	3
Dolor abdominal inferior	1	3
Dolor abdominal superior	1	3
Sinusitis	0	3
Espasmos musculares	2	3
Visión borrosa	1	3

<sup>a</sup> Término clínico no MedDRA para incluir informes de condiciones de sangrado menstrual anormal/excesivo como menorragia, metrorragia o menometrorragia.

En el estudio controlado con placebo, un sujeto (que recibió tadalafilo 10 mg) informó de cambios en la visión del color. En el estudio de extensión a largo plazo, ningún paciente informó de cambios en la visión del color.

## Reacciones adversas menos frecuentes en ensayos clínicos

### *Macitentan*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Eventos con frecuencia <3% ocurridos en más de 1 paciente en el grupo de macitentan, y con mayor frecuencia  
 Fecha de aprobación: 26 de octubre de 2022      AR\_MAC-TAD\_FCT\_PI-PIL\_CAN Oct-21\_V3.0+D\_es

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** anemia, eosinofilia, hemorragia, leucopenia, linfadenitis, policitemia.
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular, taquicardia auricular, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bloqueo de rama derecha, derrame pericárdico, taquicardia supraventricular.
- **Trastornos del oído y del laberinto:** vértigo.
- **Trastornos oculares:** cataratas, conjuntivitis, aumento del lagrimeo, visión borrosa
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, colitis, constipación, divertículo intestinal, intoxicación alimentaria, gastritis erosiva, hemorroides, síndrome del intestino irritable, periodontitis, dentalgia.
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** enfermedad similar a la gripe, dolor torácico de origen no cardíaco, muerte súbita.
- **Trastornos hepato biliares:** colelitiasis, hiperbilirrubinemia.
- **Trastornos del sistema inmunológico:** hipersensibilidad a los fármacos.
- **Infecciones e infestaciones:** infección de oído, forúnculo, gastroenteritis viral, infección parasitaria, infección de las vías respiratorias inferiores, herpes oral, sobrecrecimiento bacteriano, estrongiloidiasis, amigdalitis, absceso dental, traqueítis.
- **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:** picadura de artrópodo, contusión, laceración
- **Investigaciones:** aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina, disminución del recuento de plaquetas, disminución del recuento de glóbulos rojos, disminución del peso, disminución del recuento de glóbulos blancos.
- **Trastornos del metabolismo y la nutrición:** hiperpotasemia, hiponatremia.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** artritis, costocondritis, síndrome de dolor miofascial, espasmos musculares, artrosis, osteocondrosis, fascitis plantar, esclerosis sistémica
- **Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos):** leiomioma uterino.
- **Trastornos del sistema nervioso:** mareos por esfuerzo, migraña, neuralgia, ciática.
- **Trastornos psiquiátricos:** ansiedad, disminución de la actividad.
- **Trastornos mamarios y del sistema reproductor:** amenorrea, ginecomastia, menorragia, metrorragia, quiste de ovario, erosión cervical uterina.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:** hiperreactividad bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, disfonía, disnea de esfuerzo, hidrotórax, hipoxia, congestión nasal, dolor orofaríngeo, tos productiva, insuficiencia respiratoria, rinitis alérgica, rinorrea.
- **Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo:** dermatitis alérgica, eczema, eritema, reacción de fotosensibilidad, prurito, inflamación facial, urticaria.
- **Trastornos vasculares:** rubefacción, hematoma, sofoco, hipotensión ortostática, tromboflebitis, varices.

---

que en el grupo de placebo; Eventos menos frecuentes ocurridos en al menos dos sujetos en el grupo de tratamiento de 40 mg de tadalafilo, y mayores que en el de placebo.

Fecha de aprobación: 26 de octubre de 2022

AR\_MAC-TAD\_FCT\_PI-PIL\_CAN Oct-21\_V3.0+D\_es

### *Tadalafilo*<sup>2</sup>

- **Trastornos linfáticos y de la sangre:** aumento del Cociente Normalizado Internacional.
- **Todo el cuerpo:** escalofríos, herpes zóster, onicomicosis, dolor.
- **Trastornos digestivos:** malestar abdominal, dolor abdominal (inferior y superior), gastritis, malestar estomacal.
- **Trastornos metabólicos y nutricionales:** hipercolesterolemia.
- **Trastornos musculoesqueléticos:** artralgia, esguince articular, molestias/dolor en las extremidades
- **Trastornos nerviosos:** hipoestesia, parestesia.
- **Trastornos psiquiátricos:** depresión.
- **Trastornos oftalmológicos:** aumento del lagrimeo, edema/inflamación de los párpados.
- **Trastornos otológicos:** vértigo.
- **Trastornos respiratorios:** infección del tracto respiratorio inferior, dolor faringolaríngeo, rinitis.
- **Sistema reproductivo:** hemorragia vaginal.

### **Hallazgos anormales de laboratorio: hematología, química clínica y otros datos cuantitativos**

#### *Macitentan*

- **Hemoglobina:** En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció con una disminución promedio de hemoglobina de 1,0g/dL en comparación con placebo. Se informó una disminución en la concentración de hemoglobina por debajo de 10 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 placebo (ver en “Advertencias y precauciones”: “Trastornos hematológicos”).
- **Aminotransferasas hepáticas:** La incidencia de elevaciones de aminotransferasas (ALT/AST) >3 x ULN fue del 3,4% con 10 mg de macitentan y del 4,5% con placebo en un estudio doble ciego en pacientes con HAP. Se produjeron elevaciones >5 x ULN en el 2,5% de los pacientes que tomaron 10 mg de macitentan frente al 2% de los pacientes que tomaron placebo (ver en “Advertencias y precauciones”: “Trastornos hepáticos/biliares/pancreáticos”).

Se han notificado elevaciones de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) y lesiones hepáticas con el uso de macitentan. En la mayoría de los casos se pudieron identificar causas alternativas (insuficiencia cardíaca, congestión hepática, hepatitis autoinmune). Los antagonistas de los receptores de endotelina se han asociado con elevaciones de las aminotransferasas, hepatotoxicidad y casos de insuficiencia hepática.

### **Reacciones adversas posteriores a la comercialización**

<sup>2</sup> Eventos notificados en el ensayo clínico controlado de tadalafilo que se produjeron en al menos dos sujetos del grupo de tratamiento de 40 mg, y mayores que los del placebo. La relación de tales eventos con tadalafilo es dudosa.  
 Fecha de aprobación: 26 de octubre de 2022 AR\_MAC-TAD\_FCT\_PI-PIL\_CAN Oct-21\_V3.0+D\_es

Además de los acontecimientos adversos identificados en los estudios clínicos, se identificaron los siguientes eventos adversos durante la experiencia posterior a la comercialización. Debido a que estos eventos han sido notificados voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no se pueden hacer estimaciones de la frecuencia.

#### *Macitentan*

- **Trastornos gastrointestinales:** elevaciones de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST), lesión hepática.
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** edema/retención de líquidos.
- **Trastornos del sistema inmunológico:** reacciones de hipersensibilidad (angioedema, prurito y erupción cutánea).
- **Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:** congestión nasal.

#### *Tadalafil*

- **Todo el cuerpo:** reacciones de hipersensibilidad que incluyen erupción cutánea, urticaria, edema facial, síndrome de Stevens-Johnson y dermatitis exfoliativa.
- **Trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares:** eventos cardiovasculares severos, incluyendo infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor de pecho, palpitaciones y taquicardia.
- **Hipotensión** (notificada con más frecuencia cuando se administra tadalafil a pacientes que ya están tomando agentes antihipertensivos), **hipertensión y síncope**.
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal y reflujo gastroesofágico.
- **Trastornos del sistema nervioso:** migraña, amnesia global transitoria.
- **Trastornos otológicos:** se han notificado casos de disminución o pérdida repentina de la audición después de la comercialización en asociación temporal con el uso de inhibidores de la PDE5, incluido el tadalafil. En muchos casos, la información de seguimiento médico era limitada.
- **Trastornos respiratorios:** epistaxis (hemorragia nasal).
- **Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo:** hiperhidrosis (sudoración).
- **Sentidos especiales:** visión borrosa, neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, oclusión de la vena retiniana, defecto del campo visual.
- **Trastornos urogenitales:** priapismo, erección prolongada.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

No hay experiencia en humanos de sobredosis aguda con OPSYNVI™. Dado que OPSYNVI™ contiene macitentan y tadalafil, debe tenerse en cuenta el riesgo de sobredosis asociado a cada componente.

## **Tratamiento**

En caso de sobredosis con OPSYNVI™, se deben tomar medidas de apoyo estándar según sea necesario. Conforme a los datos de los componentes individuales, es poco probable que la diálisis sea eficaz.

#### *Macitentan*

Macitentan se ha administrado en una dosis única de hasta 600 mg en sujetos sanos. Se observaron eventos adversos de dolor de cabeza, náuseas y vómitos.

#### *Tadalafil*

Se han administrado dosis únicas de hasta 500 mg de tadalafil a sujetos sanos, y dosis diarias múltiples de hasta 100 mg/día durante 21 días a pacientes con disfunción eréctil (DE). Las reacciones adversas fueron similares a las observadas en dosis inferiores. No se estudiaron las dosis mayores a 40 mg en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

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**

OPSYNVI™ se presenta en frascos conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

## **CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

## **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Elaborado por: Penn Pharmaceutical Services Limited, Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate, Tafarnaubach, Tredegar, Gwent NP22 3AA, Reino Unido.

Acondicionamiento primario y secundario por: Almac Pharma Services Limited, Seagoe Industrial Estate, Portadown Craigavon BT63 5UA, Reino Unido.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A. Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodríguez

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59.780



**Centro de Atención al Cliente**

**Por correo electrónico:** [infojanssen@janar.jnj.com](mailto:infojanssen@janar.jnj.com)

**Por teléfono:** 0800 122 0238

[www.janssen.com](http://www.janssen.com)

**Fecha de última revisión:** 26 de octubre de 2022

---

## **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

### **OPSYNVI™ MACITENTAN 10 mg /TADALAFILO 40 mg Comprimidos recubiertos**

Vía oral

Industria británica

Venta bajo receta

Leer esto con cuidado antes de comenzar a ingerir OPSYNVI™ y cada vez que vuelva a tomarlo. Este prospecto es un resumen y no le informará todo acerca de este fármaco. Hable con su médico sobre su enfermedad y tratamiento; y consulte si hay alguna nueva información sobre OPSYNVI™.

#### **¿Para qué sirve OPSYNVI™?**

- OPSYNVI™ se utiliza en adultos para tratar ciertos tipos de una enfermedad llamada hipertensión arterial pulmonar (HAP), que es la presión arterial alta en los vasos sanguíneos que conducen a los pulmones. OPSYNVI™ puede ingerirse solo, o con otros medicamentos para la HAP según lo prescrito por su médico.

#### **¿Cómo funciona OPSYNVI™?**

OPSYNVI™ es un comprimido que contiene 2 medicamentos diferentes llamados macitentan y tadalafilo. Los dos medicamentos actúan conjuntamente para ensanchar los vasos sanguíneos que conducen a los pulmones, lo que facilita que el corazón bombee sangre a través de ellos. Esto reduce la hipertensión arterial alta en los pulmones y permite que el corazón bombee mejor la sangre.

OPSYNVI™ puede reducir la probabilidad de que su enfermedad empeore.

#### **¿Cuáles son los ingredientes que contiene OPSYNVI™?**

Fecha de aprobación: 26 de octubre de 2022

AR\_MAC-TAD\_FCT\_PI-PIL\_CAN Oct-21\_V3.0+D\_es

Los ingredientes activos son: macitentan, tadalafilo.

Los ingredientes inactivos son: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón (tipo A), povidona K30, polisorbato 80, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, Opadry II 30K580008 blanco (hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa monohidrato, dióxido de titanio, triacetina, talco).

**No use OPSYNVI™ si:**

- es alérgico a macitentan o tadalafilo o a cualquiera de los demás componentes de OPSYNVI™ (véase "¿Cuáles son los ingredientes que contiene OPSYNVI™?")
- está embarazada, cree que puede estarlo, planea quedar embarazada o podría quedar embarazada porque no está utilizando un método anticonceptivo fiable. OPSYNVI™ puede causar serios defectos de nacimiento si se administra durante el embarazo
- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si OPSYNVI™ puede pasar a través de la leche materna y dañar al bebé
- está tomando algún medicamento que contenga nitratos en cualquiera de sus formas (oral, bajo la lengua, parche cutáneo o por inhalación); si no está seguro, consulte a su profesional de la salud
- ha tenido alguna vez un tipo de enfermedad ocular denominada neuropatía óptica isquémica anterior no arterial (NAION, por sus siglas en inglés), que provoca una disminución o pérdida repentina de la visión en uno o ambos ojos
- está tomando algún medicamento denominado "estimulante de la guanilatociclasa" como el riociguat; si no está seguro, pregunte a su médico
- tiene algún problema renal. OPSYNVI™ puede provocar una reducción de la presión arterial y una disminución de la hemoglobina en pacientes con problemas renales

**Para ayudar a evitar los efectos colaterales y asegurar el uso adecuado, consulte con su médico antes de tomar OPSYNVI™. Hable sobre cualquier afección o problemas de salud que pueda tener, incluyendo si usted:**

- tiene una enfermedad venooclusiva pulmonar, una condición en la que sus vasos sanguíneos están bloqueados
- tiene una enfermedad cardíaca o ha tenido previamente un ataque cardíaco
- padece una enfermedad denominada estenosis aórtica (estrechamiento de la válvula cardíaca aórtica)
- ha tenido un accidente cerebrovascular
- tiene la presión arterial baja o la presión arterial alta no controlada
- tiene problemas hepáticos
- tiene problemas renales o recibe tratamiento con hemodiálisis
- tiene anemia falciforme (una anomalía de los glóbulos rojos), mieloma múltiple (cáncer de la médula ósea) o leucemia (cáncer de las células sanguíneas)
- tiene una deformidad en el pene o corre el riesgo de desarrollar una condición llamada "priapismo"

- tiene riesgo de desarrollar un trastorno ocular como la retinosis pigmentaria (una rara enfermedad ocular genética)
- tiene una de las siguientes enfermedades hereditarias raras, porque OPSYNVI™ contiene lactosa:
  - intolerancia a la galactosa
  - deficiencia de lactasa de Lapp
  - malabsorción de glucosa-galactosa

**Otras advertencias que debe conocer:**

**Dolor torácico:** Si siente dolor en el pecho después de tomar OPSYNVI™, NO tome nitroglicerina ni nitratos. En su lugar, busque ayuda médica inmediata.

**Pérdida repentina de la audición o la visión:** Algunos pacientes que utilizan medicamentos como OPSYNVI™ han experimentado una disminución o pérdida repentina de la audición o una pérdida repentina de la visión en uno o ambos ojos. Obtenga ayuda médica inmediata si le ocurre alguna de estas cosas.

**Embarazo:** OPSYNVI™ puede dañar al feto. No debe quedar embarazada mientras esté tomando OPSYNVI™ y durante al menos 1 mes después de dejar el tratamiento. Las mujeres que puedan quedar embarazadas deben hacerse una prueba de embarazo antes de empezar a ingerir OPSYNVI™. Su médico puede recomendarle que se haga una prueba de embarazo cada mes durante el tratamiento para permitir la detección precoz de un embarazo. Hable con su médico o ginecólogo (un médico especializado en reproducción femenina) para saber cómo prevenir el embarazo. No mantenga relaciones sexuales sin protección. Informe a su médico de inmediato si mantiene relaciones sexuales sin protección o si cree que su control natal ha fallado.

Si queda embarazada, informe a su profesional de la salud de inmediato. Discontinúe OPSYNVI™.

**Fertilidad en los hombres:** Algunos hombres han experimentado una disminución del recuento de espermatozoides al ingerir medicamentos similares a OPSYNVI™. Hable con su médico si tiene previsto engendrar un hijo.

**Conducir y operar maquinarias:** Descanse después de tomar OPSYNVI™ para ver cómo se siente antes de conducir o utilizar maquinaria.

**Pruebas durante el tratamiento:** En algunos pacientes que tomaban macitentan se encontraron valores anormales de la función hepática (aumento de las enzimas hepáticas) y algunos pacientes desarrollaron anemia (reducción de los glóbulos rojos). Dado que estos hallazgos pueden no causar síntomas que usted pueda sentir u observar por sí mismo, su médico le hará análisis de sangre regulares para evaluar cualquier cambio en la función hepática y el nivel de hemoglobina.

**Función hepática:**

Se realizará el siguiente análisis de sangre:

- antes de iniciar el tratamiento con OPSYNVI™

- cada mes durante el primer año de tratamiento o con más frecuencia, si es necesario.

Si desarrolla una función hepática anormal, su médico puede decidir interrumpir el tratamiento con OPSYNVI™.

Cuando los resultados de los análisis de sangre de la función hepática vuelvan a ser normales, su médico puede decidir reiniciar el tratamiento con OPSYNVI™.

**Anemia:**

Se realizará el siguiente análisis de sangre:

- antes de iniciar el tratamiento con OPSYNVI™
- al mes del inicio del tratamiento y según decida su médico a partir de entonces.

Si desarrolla anemia, su médico puede decidir realizar más pruebas para investigar la causa.

Los análisis de sangre periódicos, tanto de la función hepática como de la anemia, son una parte importante de su tratamiento.

**Dígale a su profesional médico sobre todos los medicamentos que toma, incluyendo cualquier fármaco, vitaminas, minerales, suplementos naturales o medicamentos alternativos.**

**Los siguientes medicamentos pueden interactuar con OPSYNVI™:**

**Interacciones de fármacos serias**

**NO tome OPSYNVI™ con:**

- Riociguat, otro medicamento para la hipertensión pulmonar
- Cualquier forma de nitrato

- rifampicina, claritromicina, ciprofloxacina, eritromicina (antibióticos utilizados para tratar infecciones)
- fenitoína, carbamazepina, fenobarbital (medicamentos utilizados para tratar las convulsiones)
- ritonavir, saquinavir (utilizados para tratar las infecciones por VIH)
- nefazodona (utilizada para tratar la depresión)
- ketoconazol, itraconazol, fluconazol, miconazol, voriconazol (medicamentos utilizados contra las infecciones fúngicas -por hongos-)
- amiodarona (medicamento utilizado para controlar los latidos del corazón)
- ciclosporina (utilizada para prevenir el rechazo de órganos después de un trasplante)
- bosentán (otro tratamiento para la hipertensión arterial pulmonar)
- teofilina (medicamento utilizado para tratar enfermedades pulmonares)
- alfabloqueantes como la doxazosina (medicamentos utilizados para tratar la hipertensión arterial)
- diltiazem, verapamilo (utilizados para tratar la hipertensión arterial de problemas cardíacos específicos)

- comprimidos para la disfunción eréctil como el tadalafilo
- jugo de pomelo
- alcohol

### **Cómo tomar OPSYNVI™:**

- Tome siempre este medicamento exactamente como se lo ha indicado el médico. En caso de duda, consulte a su médico. No interrumpa la toma de OPSYNVI™ a menos que se lo indique su médico.
- Trague los comprimidos enteros, NO rompa, triture o mastique los comprimidos.
- OPSYNVI™ puede ingerirse con o sin alimentos.
- Intente ingerir OPSYNVI™ a la misma hora cada día.

### **Dosis habitual:**

La dosis recomendada de OPSYNVI™ es de 1 comprimido una vez al día.

### **Sobredosis:**

Si piensa que ha ingerido mucho OPSYNVI™, contáctese con un profesional médico, guardia hospitalaria o centro de control toxicológico regional de inmediato, aún si no tiene síntomas.

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

### **Dosis omitidas:**

Si omite una dosis de OPSYNVI™, tómela ni bien lo recuerde. En caso contrario, omita la dosis olvidada y tome la siguiente a la hora habitual. No tome 2 dosis al día siguiente para compensar la dosis omitida.

### **¿Cuáles son los efectos colaterales posibles de OPSYNVI™?**

Estos no son todos los efectos colaterales posibles que puede sentir cuando toma OPSYNVI™. Si experimenta algún efecto colateral no mencionado en la lista, contáctese con su profesional médico.

- Dolor de espalda
- Constipación
- Diarrea
- Dolor ocular
- Fatiga
- Gripe (influenza)
- Enrojecimiento del rostro
- Dolor de cabeza
- Indigestión

- Dolor muscular, espasmos o rigidez
- Náuseas o vómitos
- Dolor en los brazos o las piernas
- Erupción cutánea
- Dolor de garganta (faringitis)
- Dolor de estómago
- Nariz tapada o congestionada (nasofaringitis)
- Malestar estomacal o acidez de estómago

Efectos secundarios serios y qué hacer con ellos			
Síntoma/efecto	Hable con su médico		Deje de tomar el medicamento y obtenga ayuda médica inmediata
	En caso de severidad	En todos los casos	
<b>MUY FRECUENTES</b>			
<b>Anemia</b> (disminución del número de glóbulos rojos): fatiga, pérdida de energía, latidos irregulares, tez pálida, falta de aliento, debilidad.	✓		
<b>Bronquitis</b> (irritación de las vías aéreas): tos, producción de mucosidad, fatiga, dificultad para respirar, fiebre y escalofríos leves, molestias en el pecho.	✓		
<b>Edema:</b> inflamación inusual de brazos, manos, piernas, pies y tobillos, rostro o vías aéreas.	✓		
<b>FRECUENTES</b>			
<b>Angina</b> (dolor torácico): molestias en el hombro, el brazo, la espalda, la garganta, la mandíbula o los dientes, dificultad para respirar, dolor o presión en el pecho.			✓
<b>Hipotensión</b> (presión arterial baja): mareos, desmayos, aturdimiento, visión borrosa, náuseas, vómitos, fatiga (puede ocurrir cuando se pasa de estar acostado o sentado a estar de pie).	✓		
<b>Infección del tracto urinario</b> (infección en el sistema urinario, incluidos los riñones, los uréteres, la vejiga y la uretra): dolor o sensación de ardor al orinar, micción frecuente, sangre en la orina, dolor en la pelvis, orina de olor fuerte, orina turbia.	✓		
<b>POCO FRECUENTES</b>			
<b>Problemas hepáticos:</b> coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia), dolor o inflamación en la zona superior derecha del estómago, fiebre, náuseas o vómitos, orina oscura inusual, cansancio inusual.		✓	

DESCONOCIDOS			
<b>Reacción alérgica:</b> fiebre, erupción cutánea, urticaria, picor, inflamación, dificultad para respirar, sibilancias, rinorrea, picor y lagrimeo de ojos.			✓
<b>Priapismo:</b> erección duradera (más de 4 horas de duración) y dolorosa del pene que, si no se trata inmediatamente, puede provocar daños permanentes en el tejido del pene y disfunción eréctil.			✓
Disminución o pérdida repentina de la audición.			✓
Disminución repentina o pérdida de visión en uno o ambos ojos.			✓
Pérdida temporal de memoria (amnesia global transitoria).		✓	

Si tiene un síntoma o efecto adverso molesto, que no está mencionado en la lista o que es lo suficientemente serio como para interferir con sus actividades diarias, hable con su médico.

## Presentación

OPSYNVI™ se presenta en frascos conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

## Conservación

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

*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*

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**



Elaborado por: Penn Pharmaceutical Services Limited, Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate, Tafarnaubach, Tredegar, Gwent NP22 3AA, Reino Unido.

Acondicionamiento primario y secundario por: Almac Pharma Services Limited, Seago Industrial Estate, Portadown Craigavon BT63 5UA, Reino Unido.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A. Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodríguez

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59.780

**Centro de Atención al Cliente**

**Por correo electrónico:** [infojanssen@janar.jnj.com](mailto:infojanssen@janar.jnj.com)

**Por teléfono:** 0800 122 0238

[www.janssen.com](http://www.janssen.com)

**Fecha de última revisión:** 26 de octubre de 2022

©Janssen 2022