

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL**

### **OPSUMIT® MACITENTÁN 10 mg Comprimidos recubiertos**

Vía oral

#### **COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de OPSUMIT® contiene: macitentan 10 mg  
Excipientes: Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina (E460i), almidón glicolato de sodio tipo A, povidona, estearato de magnesio (E572), polisorbato 80 (E433). Recubrimiento: alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E171), talco (E553b), lecitina, soja (E322), goma xantana (E415).

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antihipertensivos, antihipertensivos para la hipertensión arterial pulmonar.  
Código ATC: C02KX04.

#### **INDICACIONES**

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

#### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

##### **Mecanismo de Acción**

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

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

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

## **Farmacodinamia**

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

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, cruzado de cuatro ramas y con un control positivo en individuos sanos, las dosis repetidas de 10 mg y 30 mg de macitentan no tuvieron un efecto significativo en el intervalo QTc.

### Eficacia clínica

Se llevó a cabo un estudio Fase 3 (SERAPHIN) multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, basado en eventos, en 742 pacientes con HAP sintomática, que fueron aleatorizados a tres grupos de tratamiento (para recibir placebo [N=250], 3 mg [N=250] o 10 mg [N=242] de macitentan una vez al día), para evaluar el efecto a largo plazo sobre la morbilidad y mortalidad. En la etapa basal, la mayoría de los pacientes que participaron en el estudio (64%) fueron tratados con una dosis estable de terapia específica para la HAP, ya sea inhibidores de la fosfodiesterasa orales (61%) y/o prostanoides inhalados/orales (6%). El criterio de valoración primario fue el tiempo hasta la primera ocurrencia de un acontecimiento de morbilidad o mortalidad, hasta el final del tratamiento (EOT, por sus siglas en inglés), definido como muerte, septostomía auricular, trasplante de pulmón o inicio de prostanoides intravenoso (IV) o subcutáneo (SC), u otro empeoramiento de la HAP.

Otro empeoramiento de la HAP se definió como la presencia de los siguientes tres componentes: una reducción mantenida en la distancia recorrida en 6 minutos de al menos el 15% respecto al valor basal, un empeoramiento de los síntomas de HAP (empeoramiento de la clase funcional [CF] de la OMS o insuficiencia cardíaca derecha), y la necesidad de un nuevo tratamiento para la HAP. Todos los eventos fueron confirmados por un comité de adjudicación independiente, ciego en la asignación de tratamiento.

La duración mediana del tratamiento fue de 101, 116 y 118 semanas para el grupo placebo, macitentan 3 mg, y macitentan 10 mg, respectivamente, hasta un máximo de 188 semanas con macitentan. Los pacientes que frenaron el tratamiento antes de finalizar el estudio (EOS, por sus siglas en inglés) fueron seguidos hasta el EOS para controlar su estado vital. La tasa de determinación para estos pacientes fue mayor al 95%.

La edad promedio de todos los pacientes fue de 46 años (rango de 12-85 años de edad, incluidos 20 pacientes menores de 18 años, 706 pacientes entre 18 y 74 años, y 16 pacientes de 75 años o más) con la mayoría de los individuos siendo caucásicos (55%) y mujeres (77%). Aproximadamente el 52%, 46% y 2% de los pacientes eran CF de la OMS II, III y IV, respectivamente.

La HAP idiopática o hereditaria fue la etiología más frecuente de la población del estudio (57%), seguida de HAP debida a trastornos del tejido conjuntivo (31%). HAP asociada a cardiopatía congénita con derivaciones (8%), e HAP asociada a otras etiologías (drogas y toxinas [3%] y VIH [1%]).

El tratamiento con macitentan 10 mg en comparación con placebo resultó en una reducción del 45% del riesgo de morbilidad y mortalidad (CR 0,55; IC del 97,5%: 0,39-0,76; rango logarítmico  $p < 0,0001$ ). El efecto terapéutico se estableció tempranamente y se mantuvo durante el tratamiento en estudio.

Se observó una eficacia consistente de macitentan 10 mg en el criterio de valoración primario fue visto en todos los subgrupos de edad, sexo, origen étnico, región geográfica, etiología, uso en monoterapia o en combinación con otra terapia para la HAP y CF de la OMS.

En comparación con el placebo, el riesgo de muerte relacionada con la HAP (14/250 placebo; 7/242 macitentan) o de hospitalización por la HAP (82/250 placebo; 49/242 macitentan), se redujo en un 50% ( $p < 0,001$ ).

Otros criterios de valoración secundarios definidos en el protocolo fueron los cambios observados en la distancia recorrida en 6 minutos y la clase funcional de la OMS, y el tiempo hasta la muerte de todas las causas. En comparación con el placebo, macitentan mostró efectos positivos y estadísticamente significativos. No se observaron diferencias significativas entre macitentan y placebo respecto a la mortalidad por todas las causas. Se evaluaron los parámetros hemodinámicos en un subgrupo de pacientes (placebo [N=67], macitentan 10 mg [N=57]) después de 6 meses de tratamiento. Los pacientes tratados con macitentan 10 mg lograron una reducción mediana del 36,5% (IC del 97,5%: 21,7 a 49,2%) en la resistencia vascular pulmonar y un aumento del 0,58 l/min/m<sup>2</sup> (IC del 97,5%: 0,28 a 0,93 l/min/m<sup>2</sup>) en el índice cardiaco en comparación con el placebo.

## **Farmacocinética**

La farmacocinética de macitentan y su metabolito activo se han documentado principalmente en individuos sanos.

La exposición a macitentan en pacientes con HAP fue, tanto para el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) y para la concentración máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) aproximadamente 1,3 veces mayor que en individuos sanos. Para el metabolito activo, que es aproximadamente 5 veces menos potente que macitentan, la exposición expresada como AUC y  $C_{\text{máx}}$  fue aproximadamente 1,3 veces mayor en los pacientes respecto a los individuos sanos. La farmacocinética de macitentan en los pacientes con HAP no se vio influenciada por la gravedad de la enfermedad. Después de la administración repetida, la farmacocinética de macitentan es proporcional a la dosis hasta los 10 mg, inclusive.

### Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas de macitentan se alcanzan aproximadamente 8 horas después de la administración.

A partir de entonces, las concentraciones plasmáticas de macitentan y su metabolito activo disminuyen lentamente, con una semivida de eliminación aparente de aproximadamente 16 horas y 48 horas, respectivamente.

En individuos sanos, la exposición a macitentan y su metabolito activo permanece inalterada en presencia de alimentos y, por tanto, macitentan se puede tomar con o sin alimentos.

### Distribución

Macitentan y su metabolito activo ACT-132577 muestran una buena distribución en los tejidos, lo que se observa en los volúmenes de distribución aparentes ( $V_{\text{ss}}/F$ ) de aproximadamente 50 l y 40 l, respectivamente.

Macitentán y su metabolito activo se unen altamente a las proteínas plasmáticas (>99%), principalmente a la albúmina y en menor medida a la alfa-1-glucoproteína ácida.

### Metabolismo

Macitentán es metabolizado por cuatro vías metabólicas principales. La despropilación oxidativa de la sulfamida resulta en un metabolito farmacológicamente activo. Esta reacción depende del sistema del citocromo P450, principalmente CYP3A4 con contribuciones mínimas de CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19. El metabolito activo circula en el plasma humano y puede contribuir al efecto farmacológico.

Otras vías metabólicas proporcionan productos sin actividad farmacológica. Para estas vías el CYP2C9 tiene un rol predominante, con contribuciones menores del CYP2C8, CYP2C19 y CYP3A4.

### Eliminación

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

### Cinética en poblaciones especiales de pacientes

No hay un efecto clínicamente relevante de la edad, etnia caucásica o asiática, o sexo en la farmacocinética de macitentán y su metabolito activo.

### Insuficiencia Hepática

La exposición a macitentán se redujo en un 21%, 34% y 6% y la del metabolito activo en un 20%, 25% y 25% en individuos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, respectivamente. Esta disminución no se considera clínicamente relevante.

### Insuficiencia Renal

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

## **DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**

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

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

### **Toxicidad a largo plazo**

No hubo efectos adversos hepáticos en los estudios a largo plazo llevados a cabo en ratones, ratas y perros, con exposiciones de 12 a 116 veces la exposición en humanos.

## **Carcinogenicidad**

Los estudios de carcinogenicidad de 2 años de duración no mostraron un potencial carcinogénico con exposiciones 18 y 116 veces superiores a la exposición en humanos en ratas y ratones, respectivamente.

Se observó dilatación tubular testicular reversible en estudios de toxicidad crónica con exposiciones superiores a 7 y 23 veces a la exposición humana, en ratas y perros, respectivamente. Después de 2 años de tratamiento, se observó atrofia tubular testicular en ratas con una exposición 4 veces superior a la exposición humana.

## **Toxicidad reproductiva**

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

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

La administración de macitentán a ratas hembra desde el final del embarazo hasta la lactancia con exposiciones 5 veces superiores a la exposición humana, provocó una reducción de la sobrevivencia de los cachorros y alteración de la capacidad reproductiva de la descendencia.

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

## **Otros datos (toxicidad local, fototoxicidad, inmunotoxicidad)**

Macitentán no fue genotóxico en una batería estándar de ensayos *in vitro* e *in vivo*.

Macitentán no fue fototóxico *in vivo*.

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

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

OPSUMIT<sup>®</sup> es eficaz cuando se utiliza como monoterapia o en combinación con inhibidores de la fosfodiesterasa-5 o prostanoides inhalados/orales.

Los comprimidos recubiertos no se deben romper y se deben tragar enteros.

## **Dosificación habitual**

OPSUMIT<sup>®</sup> se debe tomar por vía oral en una dosis de 10 mg una vez al día, con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos deben tragarse enteros, con agua, y no deben masticarse, dividirse o triturarse.

## **Instrucciones especiales de dosificación**

### Pacientes con insuficiencia hepática

Según los datos farmacocinéticos, no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (ver “Farmacocinética”).

No hay experiencia clínica del uso de macitentan en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Por lo tanto, no se recomienda el uso de OPSUMIT® en este grupo de pacientes (ver “Advertencias y Precauciones”).

### Pacientes con insuficiencia renal

Según los datos farmacocinéticos, no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

No hay experiencia clínica del uso de macitentan en pacientes con HAP e insuficiencia renal grave. No se recomienda el uso de OPSUMIT® en pacientes con insuficiencia renal grave o aquellos sometidos a diálisis.

### Pacientes de edad avanzada

No se requieren ajustes de dosis en pacientes mayores de 65 años. Existe una experiencia clínica limitada en pacientes mayores de 75 años. Por lo tanto, OPSUMIT® se debe utilizar con precaución en esta población (ver “Farmacocinética”).

### Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de OPSUMIT® en niños y adolescentes menores de 18 años. Existe una experiencia clínica limitada en pacientes pediátricos menores de 18 años.

## **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a macitentan o alguno de los excipientes
- Embarazo
- Mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos fiables
- Lactancia
- Antes de iniciar el tratamiento, valores elevados de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanino aminotransferasa (ALT) mayor a 3 veces el límite superior normal (LSN) (ver “Advertencias y Precauciones”)

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

No se ha establecido el balance riesgo/beneficio de macitentan en pacientes con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional I de la OMS.

### **Función hepática**

Las elevaciones de las aminotransferasas hepáticas (AST, ALT) se han asociado con la HAP y con antagonistas del receptor de la endotelina (AREs).

No se debe iniciar tratamiento con OPSUMIT<sup>®</sup> en pacientes con niveles basales de aminotransferasas elevados (>3 x LSN).

Debido a la falta de datos, el tratamiento con OPSUMIT<sup>®</sup> no se puede recomendar en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave.

Se debe realizar una determinación de los valores de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y se debería repetir el estudio según clínicamente indicado.

Si persisten, ocurren elevaciones inexplicables clínicamente relevantes de aminotransferasas, o si las elevaciones están acompañadas de un aumento de la bilirrubina > 2 x LSN, o de síntomas clínicos de daño hepático, OPSUMIT<sup>®</sup> debería ser suspendido. Podrá considerarse la reanudación del tratamiento una vez que los niveles de enzimas hepáticas hayan retornado a los valores normales en pacientes que no han experimentado síntomas clínicos de daño hepático. Se recomienda el asesoramiento de un hepatólogo.

### **Concentración de hemoglobina**

Como con otros AREs, el tratamiento con OPSUMIT<sup>®</sup> podría asociarse a una reducción en la concentración de hemoglobina. En los estudios controlados con placebo, la disminución de la concentración de hemoglobina relacionadas con macitentan ocurrieron de forma temprana y los niveles se mantuvieron estables durante el tratamiento crónico.

Se han reportado casos de anemia que requirieron transfusiones de sangre con OPSUMIT<sup>®</sup> y otros AREs.

No se recomienda el inicio de OPSUMIT<sup>®</sup> en pacientes con anemia grave antes del tratamiento.

Se recomienda realizar una determinación de la concentración de hemoglobina antes del inicio del tratamiento y repetir las determinaciones durante el tratamiento según lo clínicamente indicado.

### **Enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EVOP)**

Se han reportado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostaciclina) cuando se utilizaron en pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar. En consecuencia, si se producen signos de edema pulmonar con la administración de OPSUMIT<sup>®</sup> en pacientes con HAP, se debería considerar la posibilidad de que exista una enfermedad venosa oclusiva pulmonar.

### **Función renal**

Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave tienen mayor riesgo de experimentar una caída de la presión sanguínea y anemia durante el tratamiento con OPSUMIT<sup>®</sup>. Por lo tanto, se debería considerar el control de la presión sanguínea y hemoglobina. No hay experiencia del uso de OPSUMIT<sup>®</sup> en pacientes con insuficiencia renal grave o en aquellos sometidos a diálisis, por lo tanto, no se recomienda el uso de OPSUMIT<sup>®</sup> en estos pacientes.



## Hipertensión arterial pulmonar en pacientes con infección por el VIH, drogas y toxinas

Hay experiencia limitada del uso de OPSUMIT® en pacientes con HAP asociada a la infección por el VIH, drogas y toxinas.

### Uso en mujeres en edad fértil

Ver “Embarazo/Lactancia”.

### Fertilidad en los hombres

Se observó el desarrollo de atrofia tubular testicular en animales macho después del tratamiento de por vida con macitentan en ratas. Se han observado disminuciones en el recuento de espermatozoides en pacientes que toman AREs. OPSUMIT®, al igual que otros AREs, puede tener un efecto adverso sobre la espermatogénesis en los hombres.

### Uso concomitante con otros medicamentos

Ver “Interacciones”.

### Excipientes

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

## INTERACCIONES

El metabolismo de macitentan a su metabolito activo es catalizado principalmente por el CYP3A4, con una contribución menor del CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19.

A concentraciones clínicamente relevantes, macitentan y su metabolito activo no son sustratos de OATP1B1 y OATP1B3, y macitentan no es un sustrato de P-gp y MDR-1.

A concentraciones clínicamente relevantes, macitentan y su metabolito activo no inhiben o inducen las enzimas citocromo P450 (CYP), ni tampoco son inhibidores de la mayoría de los transportadores hepáticos o renales de las sustancias activas, incluyendo P-gp, MDR-1, Mate1, Mate2-K, BSEP, NTCP, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 y OAT3.

A concentraciones clínicamente relevantes, macitentan inhibe BRCP (por sus siglas en inglés) *in vitro*.

Las investigaciones específicas de las interacciones con otros medicamentos revelaron lo siguiente:

**Warfarina:** Macitentan administrado como dosis múltiples de 10 mg una vez al día no tuvo efectos sobre la exposición a S-warfarina (sustrato del CYP2C9) o R-warfarina después de una dosis única de 25 mg de warfarina. El efecto farmacodinámico de warfarina en el cociente normalizado internacional (RIN, por sus siglas en inglés) no fue afectado por macitentan.



Los datos correspondientes no están disponibles para acenocumarol y fenprocumo.

**Sildenafil:** En el estado estacionario, la exposición a sildenafil 20 mg tres veces al día durante la administración concomitante de macitentan 10 mg una vez al día fue aumentada un 15% para el AUC y un 26% para la  $C_{m\acute{a}x}$ .

La exposición al metabolito activo de sildenafil fue aumentada un 8% para el AUC y en un 10% para la  $C_{m\acute{a}x}$  durante la administración concomitante de macitentan. Sildenafil, un sustrato del CYP3A4, no afectó la farmacocinética de macitentan (aumento del 6% del AUC y disminución del 1% de la  $C_{m\acute{a}x}$ ), mientras que hubo una reducción del 15% del AUC y una reducción del 18% de la  $C_{m\acute{a}x}$  para el metabolito activo de macitentan.

Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes. En un ensayo controlado con placebo en pacientes con HAP, se demostró la eficacia y la seguridad de macitentan en combinación con sildenafil.

**Ketoconazol:** en presencia de ketoconazol 400 mg al día, un inhibidor potente del CYP3A4, la exposición expresada como AUC de una dosis oral única de 10 mg de macitentan se incrementó en aproximadamente 2 veces. La  $C_{m\acute{a}x}$  aumentó en un 28% en presencia de ketoconazol. El AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  del metabolito activo de macitentan se redujeron en un 26% y en un 51%, respectivamente.

Debe tenerse precaución si macitentan se utiliza en forma simultánea con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, ritonavir, y saquinavir).

**Fluconazol:** en la presencia de 400 mg diarios de fluconazol, un inhibidor dual moderado de CYP3A4 y CYP2C9, la exposición a macitentan podría aumentar aproximadamente 3,8 veces según el modelo farmacocinético fisiológico (PBPK, por sus siglas en inglés).

Se recomienda evitar el uso concomitante con inhibidores duales moderados del CYP3A4 y CYP2C9 (por ejemplo, fluconazol y amiodarona).

También se recomienda evitar el uso concomitante con un inhibidor moderado del CYP3A4 (por ejemplo, ciprofloxacina, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, verapamilo) y un inhibidor moderado del CYP2C9 (por ejemplo, miconazol, piperina).

**Ciclosporina A:** El tratamiento concomitante con Ciclosporina A 100 mg dos veces al día, un inhibidor combinado del CYP3A4 y OATP, no alteró la exposición en el estado estacionario de macitentan (aumento del 10% del AUC y disminución del 3% de la  $C_{m\acute{a}x}$ ) o de su metabolito activo (disminución del AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  del 3% y 4%, respectivamente) en un grado clínicamente relevante.

**Rifampicina:** El tratamiento concomitante con rifampicina 600 mg una vez al día, un potente inductor del CYP3A4, redujo la exposición en el estado estacionario de macitentan expresado como AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  del 79% y 60%, pero no afectó la exposición al metabolito activo (sin cambios en el AUC y aumento del 17% de la  $C_{m\acute{a}x}$ ).

Se debe considerar la disminución de la eficacia de macitentan en presencia de un potente inductor del CYP3A4 tal como la rifampicina.

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

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

## **EMBARAZO, LACTANCIA**

### **Embarazo**

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

Existe limitada información (casos aislados) sobre el uso de OPSUMIT<sup>®</sup> durante el embarazo. Todavía se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Los estudios experimentales en animales han demostrado teratogenicidad. Se debe advertir a las mujeres tratadas con OPSUMIT<sup>®</sup> sobre el potencial riesgo del daño para el niño.

OPSUMIT<sup>®</sup> está contraindicado en el embarazo (ver “Contraindicaciones”).

El tratamiento con OPSUMIT<sup>®</sup> sólo debe ser iniciado en mujeres en edad fértil una vez que se haya verificado la ausencia de embarazo, y cuando se haya proporcionado la información apropiada sobre métodos anticonceptivos confiables, y verificado que se utiliza un método anticonceptivo confiable.

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

Debido a la posible falla de los métodos anticonceptivos hormonales durante el tratamiento con OPSUMIT<sup>®</sup> y considerando el riesgo de que el embarazo pueda agravar la hipertensión pulmonar, se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con OPSUMIT<sup>®</sup> para permitir una detección temprana del embarazo.

### **Lactancia**

Se desconoce si macitentan se excreta en la leche materna. En ratas, macitentan y sus metabolitos fueron excretados durante la lactancia. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con OPSUMIT<sup>®</sup>.

## **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

No se han realizado estudios correspondientes.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Experiencia de los estudios clínicos**

La seguridad de macitentan ha sido evaluada en un ensayo a largo plazo, controlado con placebo, en 742 pacientes con HAP sintomática, en un ensayo controlado con placebo en 379 pacientes con hipertensión esencial, y en un estudio controlado con placebo en 178 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

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

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

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

**Tabla 1: Reacciones Adversas**

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

Trastornos menstruales (principalmente sangrado)	5%	1%	4%	1%	Frecuentes
Quieste ovárico	1,5%	0%	1%	0%	Frecuentes

\*Incidencias en pacientes mujeres en tratamiento

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

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

## Reacciones adversas posteriores a la comercialización

Trastornos del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad (angioedema, prurito y erupción cutánea).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: congestión nasal.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: edema, retención de líquidos.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

El edema/retención de líquidos ha sido asociado con el uso de ERAs y también es una manifestación clínica de la insuficiencia cardíaca derecha y enfermedad HAP subyacente. En un estudio a largo plazo, doble ciego, realizado en pacientes con HAP, la incidencia de la reacción adversa edema en grupos de tratamiento con macitentan 10 mg y placebo fue 11 eventos/100 pacientes-año con macitentan 10 mg, en comparación con 12,5 eventos/100 pacientes-año con placebo.

La incidencia de edema/retención de líquidos en pacientes de edad avanzada fue 15,3 eventos/100 pacientes-año con macitentan 100 mg, en comparación con 17,7 eventos/100 pacientes-año con placebo.

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

## Anomalías analíticas

### Aminotransferasas hepáticas

La incidencia de elevación de transaminasas (ALT/AST) >3 x LSN fue del 3,4% con macitentan 10 mg y del 4,5% con placebo, en un estudio doble ciego realizado en pacientes con HAP.

Las elevaciones >5 x LSN ocurrieron en el 2,5% de los pacientes con macitentan 10 mg, frente al 2% de los pacientes con placebo. La incidencia de aminotransferasas elevadas >8 x LSN fue del 2,1% con OPSUMIT® 10 mg versus 0,4% en el grupo placebo.

### Hemoglobina

En un estudio doble ciego realizado en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció con una disminución media de la hemoglobina en comparación con el placebo de 1 g/dl. Se reportó una

disminución del valor basal en la concentración de hemoglobina por debajo de 10 g/dl en el 8,7% de los pacientes tratados con macitentan 10 mg y en el 3,4% de los pacientes tratados con placebo.

#### Leucocitos

En un estudio doble ciego realizado en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció a una disminución en el recuento leucocitario medio respecto al valor basal de  $0,7 \times 10^9/l$  frente a no cambios en los pacientes tratados con placebo.

#### Plaquetas

En un estudio doble ciego realizado en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció a una disminución en el recuento plaquetario medio  $7 \times 10^9/l$  frente a una disminución media de  $11 \times 10^9/l$  en los pacientes tratados con placebo.

#### Seguridad a largo plazo

De los 742 pacientes que participaron en el estudio pivotal doble ciego SERAPHIN, 550 pacientes ingresaron a un estudio de extensión abierto a largo plazo (182 pacientes que continuaron con OPSUMIT® 10 mg y 368 pacientes que recibieron placebo o macitentan 3 mg y pasaron a OPSUMIT® 10 mg). El seguimiento a largo plazo de pacientes tratados con OPSUMIT® 10 mg, en la extensión doble ciego/abierta estudios (N=242) para una exposición media de 4,6 años y una exposición máxima de 11,8 años, mostraron un perfil de seguridad que era consistente como se describió anteriormente.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

## **SOBREDOSIS**

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

### **Signos y síntomas**

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

### **Tratamiento**

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

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

## PRESENTACIONES

OPSUMIT® se presenta en blíster de PVC/PE/PVdC/aluminio blanco opaco, conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

## CONSERVACIÓN

Almacenado a no más de 30°C.

## MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Excella GmbH & Co. KG, Nurnberger Strasse 12, Alemania.

Acondicionado por: Janssen Pharmaceutica NV, Rue Du Bois De La Hutte, 7, La Louviere, Bélgica.

Importado por: Johnson & Johnson de Chile S.A. Cerro Colorado 5240 Piso 9 Torres del Parque I, Las Condes. Santiago, Chile.

Reacondicionado por Novofarma Service S.A., Av. Victor Uribe 2300, Quilicura, Santiago.

Distribuido por Novofarma Service S.A., Av. Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago.

Venta bajo receta simple

Registro I.S.P N°: F-26379

### Centro de Atención al Cliente

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

Por teléfono: 800-835-161

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

® Marca registrada

janssen 

**Fecha de última revisión:** Basado en Suiza, junio de 2022.

©Janssen 2023