ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Opsumit 10 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de macitentán.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene aproximadamente 37 mg de lactosa (en forma de monohidrato) y aproximadamente 0,06 mg de lecitina de soja (E322).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película de color blanco a blanquecino, redondos, biconvexos y de 5,5 mm con "10" grabado en ambas caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Adultos

Opsumit, en monoterapia o en combinación, está indicado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos clasificados como clase funcional (CF) II a III de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (ver sección 5.1).

Población pediátrica

Opsumit, en monoterapia o en combinación, está indicado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad y con un peso corporal ≥ 40 kg clasificados como clase funcional (CF) II a III de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado únicamente por un médico con experiencia en el tratamiento de la HAP.

Posología

Adultos y pacientes pediátricos menores de 18 años de edad con un peso mínimo de 40 kg
La dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Opsumit se debe tomar cada día sobre la misma hora.

Se debe informar al paciente de que si olvida una dosis de Opsumit, debe tomársela lo antes posible y tomar la siguiente dosis a la hora habitual. Se debe informar al paciente de que no puede tomar una dosis doble si se ha olvidado de tomar una dosis.

Solo se recomienda el uso de los comprimidos recubiertos con película de 10 mg en pacientes pediátricos que pesen al menos 40 kg. Para pacientes pediátricos que pesen menos de 40 kg, hay disponible una concentración inferior de comprimidos dispersables de 2,5 mg. Consulte el resumen de las características del producto de Opsumit comprimidos dispersables.

Poblaciones especiales

Edad avanzada
No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática
Según los datos de farmacocinética, no se precisan ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa (ver las secciones 4.4 y 5.2). Sin embargo, no existe experiencia clínica con el uso de macitentán en pacientes con HAP e insuficiencia hepática moderada o severa. Opsumit no se debe iniciar en pacientes con insuficiencia hepática severa, o elevación clínicamente significativa de las aminotransferasas hepáticas (3 veces por encima del límite superior de normalidad (> 3 × LSN); ver las secciones 4.3 y 4.4).

Insuficiencia renal
Según los datos de farmacocinética, no se precisa ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No existe experiencia clínica con el uso de macitentán en pacientes con HAP e insuficiencia renal severa. No se recomienda el uso de Opsumit en pacientes sometidos a diálisis (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica
No se ha establecido la posología y eficacia de macitentán en niños menores de 2 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos con película no se deben romper y se deben tragar enteros, con agua. Se pueden tomar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a la soja o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo (ver la sección 4.6).
- Mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos fiables (ver las secciones 4.4 y 4.6).
- Lactancia (ver sección 4.6).
- Pacientes con insuficiencia hepática severa (con o sin cirrosis) (ver sección 4.2).
- Valores iniciales de aminotransferasas hepáticas (aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) > 3 × LSN) (ver las secciones 4.2 y 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Función hepática

Las elevaciones en las aminotransferasas hepáticas (AST, ALT) se han asociado a HAP y a los antagonistas de los receptores de la endotelina (AREs). No se debe iniciar tratamiento con Opsumit en pacientes con insuficiencia hepática severa o niveles elevados de aminotransferasas (> 3 × LSN) (ver las secciones 4.2 y 4.3) y no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Se

debe realizar una determinación de los niveles de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con Opsumit.

Se debe monitorizar los signos de lesión hepática de los pacientes y se recomienda controlar mensualmente la ALT y la AST. En caso de que se produzcan elevaciones clínicamente relevantes, inexplicables y prolongadas de aminotransferasas, o si las elevaciones se acompañan de un aumento en la bilirrubina > 2 × LSN, o de síntomas clínicos de daño hepático (p. ej., ictericia), se debe suspender el tratamiento con Opsumit.

Podrá considerarse la reanudación del tratamiento con Opsumit una vez los niveles de enzimas hepáticas hayan retornado al intervalo normal en pacientes que no han experimentado síntomas clínicos de daño hepático. Se recomienda el asesoramiento de un hepatólogo.

Concentración de hemoglobina

La reducción en la concentración de hemoglobina se ha asociado con los antagonistas del receptor de la endotelina (AREs) incluido macitentán (ver sección 4.8). En estudios controlados con placebo, las reducciones relacionadas con macitentán en la concentración de hemoglobina no fueron progresivas, se estabilizaron después de las primeras 4 a 12 semanas de tratamiento y permanecieron estables durante el tratamiento crónico. Se han notificado casos de anemia que precisaron transfusiones de sangre con macitentán y otros AREs. No se recomienda el inicio de Opsumit en pacientes con anemia severa. Se recomienda medir las concentraciones de hemoglobina antes del inicio del tratamiento y repetir las determinaciones durante el tratamiento según esté clínicamente indicado.

Enfermedad venooclusiva pulmonar

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

Uso en mujeres en edad fértil

El tratamiento con Opsumit solo se debe iniciar en mujeres en edad fértil cuando se ha descartado el embarazo, se les ha aconsejado adecuadamente sobre métodos anticonceptivos y se utilice un método anticonceptivo fiable (ver secciones 4.3 y 4.6). Las mujeres no se deben quedar embarazadas hasta después de 1 mes de suspender el tratamiento con Opsumit. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con Opsumit para facilitar la detección precoz del embarazo.

Uso concomitante con inductores potentes del CYP3A4

En presencia de inductores potentes del CYP3A4 puede producirse una reducción de la eficacia de macitentán. Se debe evitar la combinación de macitentán con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina y fenitoína) (ver sección 4.5).

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4

Se debe tener precaución cuando macitentán se administra de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, ritonavir y saquinavir) (ver sección 4.5).

Uso concomitante con inhibidores moderados duales o combinados del CYP3A4 y el CYP2C9

Se debe tener precaución cuando macitentán se administra de forma concomitante con inhibidores moderados duales del CYP3A4 y el CYP2C9 (p. ej., fluconazol y amiodarona) (ver sección 4.5).

También se debe tener precaución cuando macitentán se administra de forma concomitante con un inhibidor moderado del CYP3A4 (p. ej., ciprofloxacino, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, verapamilo) y un inhibidor moderado del CYP2C9 (p. ej., miconazol, piperina) al mismo tiempo (ver sección 4.5).

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal pueden presentar un mayor riesgo de hipotensión y anemia durante el tratamiento con macitentán. Por tanto, se debe considerar el control de la presión arterial y la hemoglobina. No existe experiencia clínica con el uso de macitentán en pacientes con HAP e insuficiencia renal severa. Se recomienda precaución en esta población. No hay experiencia en el uso de macitentán en pacientes sometidos a diálisis, por lo que no se recomienda el uso de Opsumit en esta población (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Excipientes con efectos conocidos

Opsumit contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria rara a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Opsumit contiene lecitina de soja. En caso de hipersensibilidad a la soja, no se debe utilizar Opsumit (ver sección 4.3).

Otros excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Estudios *in vitro*

La enzima CYP3A4 del citocromo P450 es la principal enzima que interviene en el metabolismo de macitentán y la formación de su metabolito activo aprocitentán, con contribuciones menores de las enzimas CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19 (ver sección 5.2). Macitentán y su metabolito activo no tienen efectos inhibidores o inductores clínicamente relevantes en las enzimas del citocromo P450.

Macitentán y su metabolito activo no son inhibidores de los transportadores de la captación hepática o renal a concentraciones clínicamente relevantes, incluidos los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y OATP1B3). Macitentán y su metabolito activo no son sustratos relevantes de OATP1B1 y OATP1B3 penetrando en el hígado mediante difusión pasiva.

Macitentán y su metabolito activo no son inhibidores de las bombas de eflujo hepático o renal a concentraciones clínicamente relevantes, incluidas la proteína de resistencia a multifármacos (P-gp, MDR-1) y los transportadores de expulsión de toxinas y multifármacos (MATE1 y MATE2-K). Macitentán no es un sustrato de la P-gp/MDR-1.

A concentraciones clínicamente relevantes, macitentán y su metabolito activo no interactúan con proteínas implicadas en el transporte de sales biliares hepáticas, es decir, la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) y el polipéptido cotransportador de sodio taurocolato (NTCP).

Estudios *in vivo*

Inductores potentes del CYP3A4
El tratamiento concomitante con rifampicina 600 mg diarios, un inductor potente del CYP3A4, redujo la exposición en el estado estacionario a macitentán en un 79 %, pero no afectó a la exposición al metabolito activo. Se debe considerar la reducción de la eficacia de macitentán en presencia de un

inductor potente del CYP3A4 como la rifampicina. Se debe evitar la combinación de macitentán con inductores potentes del CYP3A4 (ver sección 4.4).

Ketoconazol
En presencia de ketoconazol 400 mg una vez al día, un inhibidor potente del CYP3A4, la exposición a macitentán se incrementó en 2 veces, aproximadamente. El aumento previsto fue de aproximadamente 3 veces en presencia de ketoconazol 200 mg dos veces al día con un modelo farmacocinético basado en la fisiología (FCBF). Se deben considerar las incertidumbres de dicho modelado. La exposición al metabolito activo de macitentán se redujo en un 26 %. Se debe tener precaución cuando macitentán se administre de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (ver sección 4.4).

Fluconazol
En presencia de fluconazol 400 mg una vez al día, un inhibidor moderado dual del CYP3A4 y el CYP2C9, la exposición a macitentán se puede incrementar en aproximadamente 3,8 veces según el modelo FCBF. Sin embargo, no hubo cambios clínicamente relevantes en la exposición al metabolito activo de macitentán. Deben tenerse en cuenta las incertidumbres de dicho modelo. Se debe tener precaución cuando macitentán se administra de forma concomitante con inhibidores moderados duales del CYP3A4 y el CYP2C9 (p. ej., fluconazol y amiodarona) (ver sección 4.4).

También se debe tener precaución cuando macitentán se administra de forma concomitante con un inhibidor moderado del CYP3A4 (p. ej., ciprofloxacino, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, verapamilo) y un inhibidor moderado del CYP2C9 (p. ej., miconazol, piperina) al mismo tiempo (ver sección 4.4).

Warfarina
Macitentán 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 (sustrato del CYP3A4) después de una dosis única de 25 mg de warfarina. El efecto farmacodinámico de warfarina en el cociente normalizado internacional (INR) no se vio afectado por macitentán. La farmacocinética de macitentán y su metabolito activo no se vieron afectados por el efecto de la warfarina.

Sildenafilo
En el estado estacionario, la exposición a sildenafilo 20 mg tres veces al día se incrementó en un 15 % durante la administración concomitante de macitentán 10 mg una vez al día. Sildenafilo, un sustrato del CYP3A4, no afectó a la farmacocinética de macitentán, mientras que se produjo una reducción del 15 % en la exposición al metabolito activo de macitentán. 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 macitentán en combinación con sildenafilo.

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

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

Medicamentos que son sustratos de la proteína de resistencia en cáncer de mama (BCRP)
Macitentán 10 mg una vez al día no afectó a la farmacocinética de un medicamento que es sustrato de la BCRP (riociguat 1 mg; rosuvastatina 10 mg).

<u>Población pediátrica</u>

Los estudios de interacción se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Uso en mujeres en edad fértil/Contracepción en hombres y mujeres

El tratamiento con Opsumit solo se debe iniciar en mujeres en edad fértil cuando se haya confirmado la ausencia de embarazo, se haya proporcionado asesoramiento adecuado sobre la anticoncepción y se utilicen métodos anticonceptivos fiables (ver las secciones 4.3 y 4.4). Las mujeres no se deben quedar embarazadas durante el mes posterior a la suspensión de Opsumit. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con Opsumit para una detección temprana de embarazo.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de macitentán en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). El riesgo potencial en humanos aún se desconoce. Opsumit está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos fiables (ver sección 4.3).

Lactancia

Se desconoce si macitentán se excreta en la leche materna. En ratas, macitentán y sus metabolitos se excretan en la leche durante la lactancia (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo para los lactantes. Opsumit está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad masculina

Se observó atrofia tubular testicular en animales macho después del tratamiento con macitentán (ver sección 5.3). Se han observado disminuciones en el recuento de espermatozoides en pacientes que toman AREs. Macitentán, al igual que otros AREs, puede tener un efecto adverso sobre la espermatogénesis en los hombres.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de macitentán sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, pueden ocurrir efectos no deseados (como cefalea, hipotensión) que pueden influir sobre la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en el estudio SERAPHIN fueron nasofaringitis (14 %), cefalea (13,6 %) y anemia (13,2 %, ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de macitentán se ha evaluado en un ensayo controlado con placebo a largo plazo en 742 pacientes adultos y adolescentes con HAP sintomática (estudio SERAPHIN). La media de la duración del tratamiento fue de 103,9 semanas en el grupo de macitentán 10 mg, y de 85,3 semanas en el grupo de placebo. En la tabla siguiente se muestran las reacciones adversas asociadas a macitentán obtenidas a partir de este estudio clínico. También se incluyen las reacciones adversas posteriores a la comercialización.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (de ≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (de ≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (de ≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000); frecuencia no conocida (no puede estimarse con los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis
	Muy frecuentes	Bronquitis
	Frecuentes	Faringitis
	Frecuentes	Gripe
	Frecuentes	Infección urinaria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia, hemoglobina disminuida[5]
	Frecuentes	Leucopenia[6]
	Frecuentes	Trombocitopenia[7]
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (p.ej., angioedema, prurito, erupción)[1]
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión,[2] rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Congestión nasal[1]
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aminotransferasas elevadas[4]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Aumento de sangrado uterino[8]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Edema, retención de líquidos[3]

[1] Información obtenida del análisis de datos acumulados de estudios controlados con placebo.

[8] Incluye los términos preferentes de menstruación abundante, sangrado uterino anormal, pérdidas intermenstruales, hemorragia uterina/vaginal, polimenorrea y menstruación irregular. Frecuencia basada en la exposición en mujeres.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

[2] La hipotensión se ha asociado al uso de AREs incluido macitentán. En SERAPHIN, un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la hipotensión se notificó en el 7,0 % y el 4,4 % de los pacientes tratados con macitentán 10 mg y placebo, respectivamente. Estos datos corresponden a 3,5 acontecimientos / 100 pacientes-año entre los tratados con macitentán 10 mg frente a 2,7 acontecimientos / 100 pacientes-año entre los tratados con placebo.

[3] Se ha asociado el edema/retención de líquidos al uso de AREs incluido macitentán. En SERAPHIN, un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la incidencia de AA de edema en los grupos de macitentán 10 mg y placebo fue 21,9 % y 20,5 %, respectivamente. En un estudio doble ciego en pacientes adultos con fibrosis pulmonar idiopática, la incidencia de AA de edema periférico en los grupos de tratamiento con macitentán y placebo fue 11,8 % y 6,8 %, respectivamente. En dos ensayos clínicos doble ciego en pacientes adultos con úlceras digitales asociadas a esclerosis sistémica, las incidencias de AA de edema periférico oscilaron en un rango de 13,4 % a 16,1 % en los grupos de macitentán 10 mg y de 6,2 % a 4,5 % en los grupos placebo.

Anomalías analíticas

[4] Aminotransferasas hepáticas

La incidencia de elevaciones de aminotransferasas (ALT/AST) > 3 × LSN fue del 3,4 % con macitentán 10 mg y del 4,5 % con placebo en SERAPHIN, un estudio doble ciego en pacientes con HAP. Se produjeron elevaciones > 5 × LSN en el 2,5 % de los pacientes de macitentán 10 mg frente al 2 % de los pacientes con placebo.

[5] Hemoglobina

En SERAPHIN, un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentán 10 mg se asoció a una reducción media en la hemoglobina frente a placebo de 1 g/dl. Se notificó una reducción en la concentración de hemoglobina desde el inicio hasta menos de 10 g/dl en el 8,7 % de los pacientes tratados con macitentán 10 mg y en el 3,4 % de los pacientes tratados con placebo.

[6] Leucocitos

En SERAPHIN, un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentán 10 mg se asoció a una reducción en el recuento leucocitario medio respecto al inicio de $0,7 \times 10^9$/l frente a la ausencia de cambio en los pacientes tratados con placebo.

[7] Trombocitos

En SERAPHIN, un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentán 10 mg se asoció a una reducción en el recuento medio de plaquetas de 17×10^9/l frente a una reducción media de 11×10^9/l en pacientes tratados con placebo.

Seguridad a largo plazo

De los 742 pacientes que participaron en el estudio pivotal doble ciego SERAPHIN, 550 pacientes se incorporaron a un estudio de extensión a largo plazo en régimen abierto (RA). (La cohorte RA incluyó a 182 pacientes que continuaron recibiendo macitentán 10 mg y a 368 pacientes que habían recibido placebo o macitentán 3 mg y que cambiaron a macitentán 10 mg).

El seguimiento a largo plazo de estos 550 pacientes durante una mediana de exposición de 3,3 años y una exposición máxima de 10,9 años mostró un perfil de seguridad consistente con el descrito anteriormente durante la fase doble ciego de SERAPHIN.

Población pediátrica (de ≥ 2 años a menos de 18 años de edad)

Se evaluó la seguridad de macitentán en TOMORROW, un estudio de fase III en pacientes pediátricos con HAP. Un total de 72 pacientes con edades comprendidas entre ≥ 2 años y menos de 18 años fueron aleatorizados y recibieron Opsumit. La edad media en el momento del reclutamiento fue de 10,5 años (rango de 2,1 a 17,9 años). La mediana de duración del tratamiento en el estudio aleatorizado fue de 168,4 semanas (rango de 12,9 semanas a 312,4 semanas) en el grupo de Opsumit.

En general, el perfil de seguridad en esta población pediátrica fue consistente con el observado en la población adulta. Además de las reacciones adversas incluidas en la tabla anterior, se notificaron las siguientes reacciones adversas pediátricas: infección de las vías respiratorias altas (31,9 %), rinitis (8,3 %) y gastroenteritis (11,1 %).

Otros 5 pacientes japoneses (de ≥ 2 años a menos de 18 años) recibieron tratamiento con macitentán en el estudio de fase III abierto PAH3001. La mediana de edad en el momento del reclutamiento fue de 9 años (rango de 2 a 13 años). La mediana de duración del tratamiento con macitentán en el estudio fue de 51,1 semanas (rango de 50,1 semanas a 52,6 semanas). En general, el perfil de seguridad en esta población pediátrica fue consistente con el observado en el estudio TOMORROW.

Población pediátrica (de ≥ 1 mes a menos de 2 años de edad)

Se reclutaron otros 11 pacientes con edades comprendidas entre ≥ 1 mes y menos de 2 años para recibir Opsumit sin aleatorización, 9 pacientes del grupo abierto del estudio TOMORROW y 2 pacientes japoneses del estudio PAH3001. En el momento del reclutamiento, la edad de los pacientes del estudio TOMORROW oscilaba entre 1,2 y 1,9 años y la mediana de duración del tratamiento fue de 37,1 semanas (rango de 7,0 a 72,9 semanas). En el momento del reclutamiento, las edades de los 2 pacientes del estudio PAH3001 eran de 21 y 22 meses, y la duración del tratamiento fue de 52,7 semanas y de 51,6 semanas, respectivamente.

En general, el perfil de seguridad en esta población pediátrica fue consistente con el observado en la población adulta y en la población pediátrica con edades comprendidas entre ≥ 2 años y menos de 18 años; sin embargo, se dispone de datos clínicos de seguridad muy limitados para establecer una conclusión sólida sobre la seguridad en la población pediátrica menor de 2 años.

No se ha establecido la seguridad de macitentán en niños menores de 2 años de edad (ver sección 4.2).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Macitentán se ha administrado en una dosis única de hasta 600 mg en sujetos adultos sanos. Se observaron reacciones adversas de cefalea, náuseas y vómitos. En caso de sobredosis, se deben adoptar medidas habituales de soporte, según proceda. Debido al alto grado de unión a proteínas de macitentán, es improbable que la diálisis resulte efectiva.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihipertensivos, antihipertensivos para la hipertensión arterial pulmonar, código ATC: C02KX04.

Mecanismo de acción

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

Macitentán es un antagonista potente de los receptores de la endotelina ET_A y ET_B, activo por vía oral y aproximadamente 100 veces más selectivo para ET_A comparado con ET_B *in vitro*. Macitentán presenta gran afinidad y ocupación prolongada de los receptores de ET en células del músculo liso de la arteria pulmonar humana. Esto previene la activación mediada por la endotelina de otros sistemas de segundos mensajeros que dan lugar a vasoconstricción y proliferación de células del músculo liso.

Eficacia clínica y seguridad

Eficacia en pacientes con hipertensión arterial pulmonar

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, basado en eventos y de fase III (AC-055-302/SERAPHIN) en 742 pacientes con HAP sintomática, aleatorizados a tres grupos de tratamiento (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] o 10 mg [N = 242] de macitentán una vez al día), para evaluar el efecto a largo plazo sobre la morbilidad o la mortalidad.

En el periodo basal, la mayoría de los pacientes reclutados (64 %) estaban recibiendo tratamiento con una dosis estable de terapia específica para la HAP, como inhibidores de la fosfodiesterasa (61 %) y/o prostanoides inhalados/orales (6 %).

La variable primaria fue el tiempo hasta la primera incidencia de un evento de morbilidad o mortalidad, hasta el final del tratamiento doble ciego, definido como la muerte, o septostomía auricular, o trasplante de pulmón o inicio de prostanoides intravenosos (i.v.) o subcutáneos (s.c.), u otro empeoramiento de la HAP. Otro empeoramiento de la HAP se definió como la presencia de los tres componentes siguientes: una reducción mantenida en la distancia recorrida en 6 minutos (TM6M) de al menos el 15 % respecto a la basal, un deterioro de los síntomas de HAP (deterioro de la 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 a la asignación de tratamientos.

Se realizó un seguimiento de todos los pacientes hasta el final del estudio (FdE) para determinar el estado vital. El FdE se declaró cuando se alcanzó el número predefinido de eventos de la variable primaria. En el período entre el final del tratamiento (FdT) y el FdE, los pacientes pudieron recibir macitentán 10 mg en régimen abierto o un tratamiento alternativo para la HAP. La mediana global de la duración del tratamiento doble ciego fue de 115 semanas (hasta un máximo de 188 semanas con macitentán).

La media de edad de todos los pacientes fue de 46 años (rango de 12 a 85 años, incluidos 20 pacientes menores de 18 años, 706 pacientes de entre 18 y 74 años y 16 pacientes de 75 años o más) siendo la mayoría de los sujetos de raza blanca (55 %) y mujeres (77 %). Aproximadamente el 52 %, 46 % y 2 % de los pacientes presentaban CF II, III y IV de la OMS, respectivamente.

La HAP idiopática o hereditatia fue la etiología más frecuente de la población del estudio (57 %), seguida de HAP debida a trastornos del tejido conectivo (31 %), HAP asociada a cardiopatía congénita corregida simple (8 %) y HAP asociada a otras etiologías (medicamentos y toxinas [3 %] y VIH [1 %]).

Variables

El tratamiento con macitentán 10 mg dio lugar a una reducción del riesgo del 45 % (cociente de riesgos instantáneos o hazard ratio [CRI o HR, por sus siglas en inglés] 0,55; IC del 97,5 %: 0,39 a 0,76; *p* de la prueba logarítmico-ordinal < 0,0001) de la variable compuesta de morbilidad y mortalidad hasta el FdT frente a placebo [Figura 1 y Tabla 1]. El efecto terapéutico se estableció de forma precoz y se mantuvo.

La eficacia de macitentán 10 mg en la variable primaria fue consistente en todos los subgrupos de edad, sexo, origen étnico, región geográfica, etiología, uso en monoterapia o en combinación con otro tratamiento para la HAP y CF de la OMS (I/II y III/IV)**.**

Figura 1 Resultados de Kaplan-Meier del primer evento de morbilidad-mortalidad en SERAPHIN

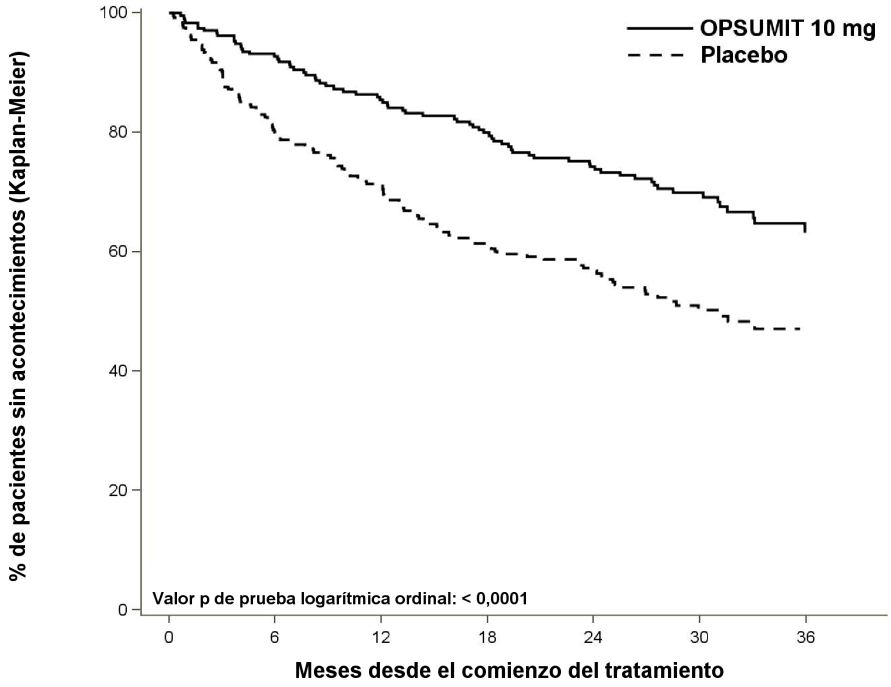

Tabla 1: Resumen de eventos de morbilidad-mortalidad

Variables y estadística	Pacientes con eventos		Comparación de tratamientos: macitentán 10 mg frente a placebo			
	Placebo (N = 250)	**Macitentán 10 mg (N = 242)**	**Reducción de riesgo absoluta**	**Reducción de riesgo relativo (IC del 97,5 %)**	**HR [a] (IC del 97,5 %)**	***p* de la prueba del logaritmo del rango**
Eventos de morbilidad-mortalidad [b]	53 %	37 %	16 %	45 % (24 %; 61 %)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Muerte [c] n (%)	19 (7,6 %)	14 (5,8 %)	2 %	36 % (−42 %; 71 %)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Deterioro de la HAP n (%)	93 (37,2 %)	59 (24,4 %)	13 %	49 % (27 %; 65 %)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
Inicio de prostanoides i.v./s.c. n (%)	6 (2,4 %)	1 (0,4 %)	2 %			

[a]basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox

[b]% de pacientes con un evento a los 36 meses = 100 × (1 – cálculo de KM)

[c]muerte por cualquier causa hasta el FdT independientemente del deterioro previo

El número de muertes por cualquier causa hasta el FdE con macitentán 10 mg fue de 35 frente a 44 con placebo (HR 0,77; IC del 97,5 %: 0,46 a 1,28).

El riesgo de muerte u hospitalización relacionada con la HAP hasta el FdT se redujo en un 50 % (HR 0,50; IC del 97,5 %: 0,34 a 0,75; *p* de la prueba del logaritmo del rango < 0,0001) en pacientes tratados con macitentán 10 mg (50 eventos) respecto a placebo (84 eventos). A los 36 meses, el 44,6 % de los pacientes tratados con placebo y el 29,4 % de los tratados con macitentán 10 mg (Reducción del Riesgo Absoluto = 15,2 %) habían sido hospitalizados por HAP o habían muerto por una causa relacionada con la HAP.

Variables sintomáticas

La capacidad de realizar ejercicio se evaluó como variable secundaria. El tratamiento con macitentán 10 mg a los 6 meses dio lugar a un aumento medio corregido para placebo en el TM6M de 22 metros (IC del 97,5 %: 3 a 41; $p = 0,0078$). La evaluación del TM6M en función de la clase funcional dio lugar a un aumento medio corregido para placebo entre basal y el mes 6 en los pacientes con CF III/IV de 37 metros (IC del 97,5 %: 5 a 69) y de 12 metros en la CF I/II (IC del 97,5 %: −8 a 33). El aumento en el TM6M alcanzado con macitentán se mantuvo durante todo el estudio.

El tratamiento con macitentán 10 mg a los 6 meses dio lugar a una probabilidad un 74 % mayor de mejora de la CF de la OMS respecto a placebo (cociente de riesgo de 1,74; IC del 97,5 %: 1,10 a 2,74; $p = 0,0063$).

Macitentán 10 mg mejoró la calidad de vida según la evaluación del cuestionario SF-36.

Variables hemodinámicas

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

Datos a largo plazo en pacientes con HAP

En el seguimiento a largo plazo de 242 pacientes que fueron tratados con macitentán 10 mg durante la fase doble ciego (DC) del estudio SERAPHIN, 182 de los cuales continuaron recibiendo macitentán en la fase de extensión en régimen abierto (RA) (SERAPHIN RA) (cohorte DC/RA), las estimaciones de Kaplan-Meier para la supervivencia a 1, 2, 5, 7 y 9 años fueron del 95 %, 89 %, 73 %, 63 % y 53 %, respectivamente. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 5,9 años.

Población pediátrica

La eficacia en la población pediátrica se basa principalmente en un ejercicio de extrapolación basado en la correspondencia de la exposición con el intervalo de dosis eficaces para adultos, dada la similitud de la enfermedad en niños y adultos, así como en los datos de eficacia y seguridad del estudio TOMORROW de fase III que se describen a continuación.

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, de fase III con un período de extensión abierto de un solo grupo (TOMORROW) para evaluar la farmacocinética, eficacia y seguridad de macitentán en pacientes pediátricos con HAP sintomática.

La variable primaria fue la caracterización de la farmacocinética (ver sección 5.2).

La variable secundaria combinada clave fue el tiempo transcurrido hasta la primera progresión de la enfermedad confirmada por el Comité de Acontecimientos Clínicos (CEC) entre la aleatorización y la visita al final del periodo central (EOCP) definida como muertes (cualquier causa), septostomía auricular o anastomosis de Potts, inscripción en la lista de trasplante de pulmón, hospitalización por empeoramiento de la HAP o empeoramiento clínico de la HAP. El empeoramiento clínico de la HAP se definió como: necesidad o inicio de un nuevo tratamiento específico para la HAP o diuréticos

intravenosos o uso continuo de oxígeno Y al menos 1 de los siguientes: empeoramiento de la CF de la OMS, o nueva aparición o empeoramiento de síncope, o nueva aparición o empeoramiento de al menos 2 síntomas de HAP o nueva aparición o empeoramiento de signos de insuficiencia cardiaca derecha que no responden a los diuréticos orales.

Entre otras variables secundarias se incluyeron el tiempo hasta la primera hospitalización por HAP confirmada por el CEC, el tiempo hasta la muerte producida por HAP confirmada por el CEC ambos entre la aleatorización y el EOCP, el tiempo hasta la muerte por cualquier causa entre la aleatorización y el EOCP, el cambio en la CF de la OMS y los datos de la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP).

Población pediátrica (de ≥ 2 años a menos de 18 años de edad)

Se aleatorizó 1:1 a un total de 148 pacientes con edades comprendidas entre ≥ 2 años y < 18 años para recibir macitentán o el tratamiento estándar (SoC). El SoC incluía el tratamiento no específico de la HAP y/o hasta 2 medicamentos específicos para la HAP (incluyendo otro ARE) y excluyendo el macitentán y los prostanoides intravenosos/subcutáneos. La edad media fue de 9,8 años (rango entre 2,1 años y 17,9 años), con 35 (23,6 %) con edades ≥ 2 a < 6 años, 61 (41,2 %) con edades ≥ 6 a < 12 años, y 52 (35,1 %) con edades ≥ 12 a < 18 años. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (51,4 %) y de sexo femenino (59,5 %). Los pacientes estaban clasificados como CF I de la OMS (25,0 %), CF II (56,1 %) o CF III (18,9 %).

La HAP idiopática fue la etiología más frecuente en la población del estudio (48,0 %), seguida de la HAP asociada a cardiopatía congénita postoperatoria (28,4 %), la HAP con cardiopatía congénita fortuita (17,6 %), la HAP hereditaria (4,1 %) y la HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo (2,0 %). La cardiopatía congénita fortuita solo incluía defectos fortuitos típicamente pequeños como derivaciones pre-tricuspídeas, post-tricuspídeas, comunicación interauricular, comunicación interventricular, conducto arterial persistente, ninguno considerado causante del grado de HAP.

La duración media del tratamiento en el estudio aleatorizado fue de 183,4 semanas en el grupo de macitentán y de 130,6 semanas en el grupo de SoC.

Se observó un menor número de acontecimientos para la variable secundaria clave de progresión de la enfermedad confirmada por el CEC en el grupo de macitentán (21 acontecimientos/73 pacientes, 29 %) en comparación con el grupo de SoC (24 acontecimientos/75 pacientes, 32 %), una reducción del riesgo absoluto del 3 %. El hazard ratio fue de 0,828 (IC del 95 %: 0,460; 1,492; valor de *p* estratificado bilateral = 0,567). La progresión numérica para el beneficio se debió principalmente al empeoramiento clínico de la HAP.

Otros análisis de eficacia secundarios

Se observó el mismo número de acontecimientos de primera hospitalización por HAP confirmada en ambos grupos (macitentán 11 frente a SoC 11; HR ajustado = 0,912, IC del 95 % = [0,393; 2,118]). En relación al tiempo transcurrido hasta la muerte por HAP confirmada por el CEC y la muerte por cualquier causa, se observó un total de 7 muertes (6 de ellas debidas a HAP según el CEC) en el grupo de macitentán frente a 6 muertes (4 de ellas debidas a HAP según el CEC) en el grupo de SoC.

En la semana 12 se observó una proporción numéricamente mayor de pacientes clasificados como CF I o II de la OMS en el grupo de macitentán en comparación con el grupo de SoC (88,7 % en el grupo de macitentán frente a 81,7 % en el grupo de SoC) y en la semana 24 (90,0 % en el grupo de macitentán frente a 82,5 % en el grupo de SoC).

El tratamiento con macitentán mostró una tendencia a la reducción del porcentaje de NT-proBNP (pmol/l) basal en la semana 12 en comparación con el grupo de SoC (cociente de medias geométricas: 0,72; IC del 95 %: 0,49 a 1,05), pero los resultados no fueron estadísticamente significativos (valor de *p* bilateral de 0,086). La tendencia no significativa fue menos pronunciada en la semana 24 (cociente de medias geométricas: 0,97; IC del 95 %: 0,66 a 1,43; valor de *p* bilateral de 0,884).

Otros 5 pacientes japoneses (de ≥ 2 años a menos de 18 años) recibieron tratamiento con macitentán en el estudio PAH3001. PAH3001 era un estudio multicéntrico, abierto, de un solo grupo, de fase III en pacientes pediátricos japoneses (entre ≥ 3 meses y < 15 años de edad) con HAP, realizado para evaluar la farmacocinética y la eficacia de macitentán. La mediana de edad en el momento del reclutamiento fue de 9 años (rango de 2 a 13 años). La mediana del cambio relativo de NT-proBNP desde el inicio fue de 1,81 (rango de 0,53 a 3,47) en la semana 12 y de 1,26 (rango de 0,52 a 1,90) en la semana 24. La mediana de reducción en el iRVP (índice de resistencia vascular pulmonar) desde el inicio en la semana 24 fue de 0,21 UW m^2 (unidades Wood por metro cuadrado) (reducción del rango de 5 hasta un incremento de 2,84).

Los resultados de eficacia de los pacientes de edades comprendidas entre ≥ 2 años y menos de 18 años fueron similares a los de los pacientes adultos.

Población pediátrica (de ≥ 1 mes a menos de 2 años de edad)

Se reclutaron otros 11 pacientes, con edades comprendidas entre ≥ 1 mes y menos de 2 años, para recibir macitentán sin aleatorización, 9 pacientes del grupo abierto del estudio TOMORROW y 2 pacientes japoneses del estudio PAH3001.

Al inicio del estudio, 6 pacientes del estudio TOMORROW recibían tratamiento con iPDE5. En el momento del reclutamiento, la edad de los pacientes oscilaba entre 1,2 y 1,9 años. Los pacientes estaban clasificados como CF II de la OMS (4) o CF I (5). La HAP asociada a cardiopatía congénita fue la etiología más frecuente (5 pacientes), seguida de la HAP idiopática (4 pacientes). La dosis diaria administrada inicialmente fue de 2,5 mg de macitentán hasta que los pacientes cumplieron 2 años de edad. Tras una mediana de seguimiento de 37,3 semanas, ninguno de los pacientes había experimentado un acontecimiento de progresión de la enfermedad confirmado por el CEC, una hospitalización por HAP confirmada por el CEC, una muerte por HAP confirmada por el CEC o un acontecimiento de muerte por cualquier causa. El NT-proBNP se redujo en un 42,9 % (N = 6) en la semana 12, en un 53,2 % (N = 5) en la semana 24 y en un 26,1 % (N = 6) en la semana 36.

Al inicio del estudio, 1 paciente japonés del estudio PAH3001 recibía tratamiento con iPDE5. Ambos pacientes japoneses eran varones y sus edades en el momento del reclutamiento eran de 21 y 22 meses. La etiología principal en ambos pacientes era HAP postoperatoria. La dosis diaria administrada inicialmente fue de 2,5 mg de macitentán hasta que los pacientes alcanzaron 2 años de edad. En la semana 24, se observó una reducción de los niveles basales de NT-proBNP de -3,894 pmol/l y -16,402 pmol/l. La reducción en el iRVP desde el inicio en la semana 24 fue de 2,64 UW m^2 en 1 paciente. En el segundo paciente, la reducción del iRVP se determinó en la semana 39 y fue de 5,39 UW m^2. Ambos pacientes se mantuvieron estables en CF de Panamá hasta la semana 52, manteniendo sus clasificaciones iniciales de CF II y CF I, respectivamente.

No se estableció la correspondencia de la exposición con pacientes adultos en este grupo de edad (ver secciones 4.2 y 5.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de macitentán y su metabolito activo se han documentado principalmente en sujetos adultos sanos. La exposición a macitentán en pacientes con HAP fue aproximadamente 1,2 veces superior que en sujetos sanos. La exposición al metabolito activo en pacientes, que es aproximadamente 5 veces menos potente que macitentán, fue aproximadamente 1,3 veces superior respecto a los sujetos sanos. La farmacocinética de macitentán en los pacientes con HAP no se vio influenciada por la gravedad de la enfermedad.

Después de la administración repetida, la farmacocinética de macitentán es proporcional a la dosis hasta los 30 mg, inclusive.

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas de macitentán se alcanzan unas 8-9 horas después de la administración tanto de los comprimidos recubiertos con película como de los comprimidos dispersables. A partir de entonces, las concentraciones plasmáticas de macitentán y su metabolito activo se reducen lentamente, con una semivida de eliminación aparente de aproximadamente 16 horas y 48 horas, respectivamente.

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

Distribución

Macitentán y su metabolito activo aprocitentán se unen de forma importante a las proteínas plasmáticas (> 99 %), principalmente a la albúmina y, en menor medida, a la alfa-1-glucoproteína ácida. Macitentán y su metabolito activo aprocitentán se distribuyen bien en los tejidos tal como indica un volumen de distribución (Vss/F) aparente de aproximadamente 50 l y 40 l para macitentán y aprocitentán, respectivamente.

Biotransformación

Macitentán tiene cuatro vías metabólicas principales. La despropilación oxidativa de la sulfamida proporciona un metabolito farmacológicamente activo aprocitentán. Esta reacción depende del sistema del citocromo P450, principalmente CYP3A4 (aproximadamente el 99 %) 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. En relación con estas vías, CYP2C9 tiene una función predominante, con contribuciones menores de CYP2C8, CYP2C19 y CYP3A4.

Eliminación

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

Comparación entre las formulaciones de comprimidos recubiertos con película y comprimidos dispersables

Se estableció la bioequivalencia de macitentán 10 mg entre el comprimido recubierto con película y 4 comprimidos dispersables de 2,5 mg en un estudio con 28 sujetos sanos.

Poblaciones especiales

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

Insuficiencia renal

La exposición a macitentán y su metabolito activo se incrementó en 1,3 y 1,6 veces, respectivamente, en pacientes adultos con insuficiencia renal severa. Este aumento no se considera clínicamente relevante (ver las secciones 4.2 y 4.4).

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 sujetos adultos con insuficiencia hepática leve, moderada o severa, respectivamente. Esta reducción no se considera clínicamente relevante (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Población pediátrica (de ≥ 1 mes a menos de 18 años de edad).

Se caracterizó la farmacocinética de macitentán y su metabolito activo aprocitentán en 52 pacientes pediátricos que tenían ≥ 2 años y en 11 pacientes que tenían ≥ 1 mes a menos de 2 años. Entre ellos se incluían 5 y 2 pacientes japoneses en las categorías de edad respectivas del estudio PAH3001.

Las pautas de macitentán basadas en el peso tuvieron como resultado exposiciones observadas/simuladas en pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 2 años y menos de 18 años comparables a las exposiciones observadas en pacientes adultos con HAP y sujetos sanos que recibieron 10 mg una vez al día.

No se alcanzaron exposiciones de macitentán comparables a las de pacientes adultos con HAP que recibieron 10 mg una vez al día para el grupo de edad de ≥ 1 mes a menos de 2 años (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Se observó aumento del peso hepático e hipertrofia hepatocelular en ratones, ratas y perros después del tratamiento con macitentán. Estos cambios revirtieron en gran medida y se consideraron adaptaciones de tipo no adverso del hígado al aumento de la demanda metabólica.

Macitentán indujo hiperplasia mucosa entre mínima y ligera, así como infiltración inflamatoria en la submucosa de la cavidad nasal en el estudio de carcinogenicidad de ratones en todas las dosis. No se observaron hallazgos en la cavidad nasal en el estudio de toxicidad a 3 meses en ratones o en estudios de ratas y perros.

Macitentán no fue genotóxico en una batería estándar de ensayos *in vitro* e *in vivo*. Macitentán no fue fototóxico *in vivo* después de una dosis única con exposiciones de hasta 24 veces la exposición en humanos.
Estudios de carcinogenicidad a 2 años no mostraron un potencial carcinogénico con exposiciones 18 y 116 veces superiores a la exposición en humanos en ratas y ratones, respectivamente.

Se observó dilatación tubular testicular en estudios de toxicidad crónica con ratas y perros macho con márgenes de seguridad de 11,6 y 5,8, respectivamente. La dilatación tubular fue totalmente reversible. Después de 2 años de tratamiento, se observó atrofia tubular testicular en ratas con una exposición 4 veces superior a la humana. Se observó hipoespermatogénesis en el estudio de carcinogenicidad en ratas hasta su muerte y en estudios de toxicidad a dosis repetidas en perros tratados con dosis que proporcionaron márgenes de seguridad de 9,7 en ratas y de 23 en perros. Los márgenes de seguridad para la fertilidad fueron 18 para las ratas macho y de 44 para las ratas hembra. No se observaron hallazgos testiculares en ratones después del tratamiento de hasta 2 años.

Macitentán fue teratogénico en conejos y ratas en todas las dosis analizadas. En ambas especies, hubo anomalías cardiovasculares y de fusión del arco mandibular.

La administración de macitentán a ratas hembra desde el final del embarazo y hasta la lactancia con exposiciones maternas 5 veces superiores a la exposición en humanos provocó una reducción de la supervivencia de los cachorros y alteración de la capacidad reproductiva de la descendencia, expuesta a macitentán durante la vida intrauterina final y a través de la leche durante el período de lactancia.

El tratamiento de ratas jóvenes entre el día 4 y el 114 posnatales provocó una reducción del aumento del peso que dio lugar a efectos secundarios en el desarrollo (ligero retraso del descenso testicular, reducción reversible de la longitud de los huesos largos y prolongación del ciclo estrogénico). Se

observaron un ligero aumento de la pérdida pre y postimplantación, reducción del número medio de cachorros y reducción del peso de los testículos y el epidídimo con exposiciones 7 veces superiores a la exposición en humanos. Se registraron atrofia tubular testicular y efectos mínimos en las variables reproductivas y la morfología espermática con exposiciones 3,8 veces superiores a la exposición en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina (E460i)
Almidón glicolato de sodio tipo A
Povidona
Estearato de magnesio (E470b)
Polisorbato 80 (E433)

Recubrimiento con película
Poli(alcohol vinílico) (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Talco (E553b)
Lecitina de soja (E322)
Goma xantana (E415)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PE/PVdC/aluminio blancos, opacos en cajas de 15 o 30 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/893/001
EU/1/13/893/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/diciembre/2013.
Fecha de la última renovación: 23/agosto/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Opsumit 2,5 mg comprimidos dispersables

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido dispersable contiene 2,5 mg de macitentán.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido dispersable contiene aproximadamente 25 mg de isomaltosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido dispersable.

Comprimido dispersable redondo (9 mm) de color blanco a casi blanco, con la inscripción "2,5" en una cara y "Mn" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Opsumit, en monoterapia o en combinación, está indicado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes pediátricos de 2 a menos de 18 años de edad clasificados como clase funcional (CF) II a III de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado únicamente por un médico con experiencia en el tratamiento de la HAP.

Posología

Población pediátrica (de ≥ 2 años a menos de 18 años de edad).
La dosis diaria recomendada de Opsumit se basa en el peso corporal (Tabla 1). Opsumit debe tomarse todos los días sobre la misma hora.

Tabla 1: Posología en función del peso corporal

Peso corporal (kg)	Dosis diaria	Número recomendado de comprimidos a dispersar
≥ 10 y < 20	5 mg	2 x 2,5 mg
≥ 20 y < 40	7,5 mg	3 x 2,5 mg
≥ 40	10 mg	4 x 2,5 mg*

*Opsumit también está disponible como comprimido recubierto con película de 10 mg. Opsumit administrado en forma de un comprimido recubierto con película de 10 mg es bioequivalente a cuatro comprimidos dispersables de 2,5 mg. Por lo tanto, un comprimido recubierto con película puede utilizarse como sustitución directa en pacientes pediátricos que pesen al menos 40 kg y tengan 2 años o más (ver sección 5.2). Consulte el resumen de las características del producto de Opsumit comprimidos recubiertos con película.

Si el paciente olvida una dosis de Opsumit, esta deberá administrarse lo antes posible y tomar la siguiente dosis a la hora habitual. El paciente no debe tomar una dosis doble si se ha olvidado de tomar una dosis.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años de edad (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Según los datos de farmacocinética, no se precisan ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa (ver las secciones 4.4 y 5.2). Sin embargo, no existe experiencia clínica con el uso de macitentán en pacientes con HAP e insuficiencia hepática moderada o severa. Opsumit no se debe iniciar en pacientes con insuficiencia hepática severa, o elevación clínicamente significativa de las aminotransferasas hepáticas (3 veces por encima del límite superior de normalidad (>3 × LSN); ver las secciones 4.3 y 4.4).

Insuficiencia renal

Según los datos de farmacocinética, no se precisa ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No existe experiencia clínica con el uso de macitentán en pacientes con HAP e insuficiencia renal severa. No se recomienda el uso de Opsumit en pacientes sometidos a diálisis (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la posología y eficacia de macitentán en niños menores de 2 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Opsumit debe tomarse por vía oral una vez al día, con o sin alimentos.

Los comprimidos dispersables de Opsumit deben dispersarse en líquidos a temperatura ambiente y deben tomarse únicamente como suspensión oral. La suspensión oral debe prepararse y administrarse utilizando una cuchara o un vaso pequeño. Hay que asegurarse de que se ha tomado toda la dosis del medicamento. Si no se administra inmediatamente, el medicamento se debe desechar y se debe preparar una nueva dosis. Se deben lavar y secar cuidadosamente las manos antes y después de la preparación del medicamento (ver sección 6.6).

Administración con una cuchara
Se debe añadir la dosis diaria recetada de los comprimidos dispersables a agua potable a temperatura ambiente en una cuchara para formar un líquido blanco turbio. El líquido puede removerse suavemente entre 1 y 3 minutos con la punta de un cuchillo para acelerar la disolución. Administrar inmediatamente el medicamento al paciente o mezclarlo con una pequeña porción de compota de manzana o yogur para facilitar la administración. Debe añadirse un poco más de agua o compota de manzana o yogur a la cuchara y administrarla al paciente para asegurarse de que se ha tomado toda la dosis del medicamento.

Alternativamente, en lugar de agua potable, la suspensión oral puede prepararse en zumo de naranja, zumo de manzana o leche desnatada.

Administración en vaso
Se debe depositar la dosis diaria recetada de los comprimidos dispersables en un vaso pequeño que contenga un pequeño volumen (máximo 100 ml) de agua potable a temperatura ambiente para formar un líquido blanco turbio. El líquido puede removerse suavemente con una cuchara durante 1 o 2 minutos. Administrar el medicamento al paciente inmediatamente. Debe añadirse un poco más de agua al vaso y remover con la misma cuchara para volver a suspender cualquier resto de medicamento. Debe administrarse al paciente todo el contenido del vaso para asegurarse de que ha tomado todo el medicamento.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo (ver la sección 4.6).
- Mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos fiables (ver las secciones 4.4 y 4.6).
- Lactancia (ver sección 4.6).
- Pacientes con insuficiencia hepática severa (con o sin cirrosis) (ver sección 4.2).
- Valores iniciales de aminotransferasas hepáticas (aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) > 3 × LSN) (ver las secciones 4.2 y 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Función hepática

Las elevaciones en las aminotransferasas hepáticas (AST, ALT) se han asociado a HAP y a los antagonistas de los receptores de la endotelina (AREs). No se debe iniciar tratamiento con Opsumit en pacientes con insuficiencia hepática severa o niveles elevados de aminotransferasas (> 3 × LSN) (ver las secciones 4.2 y 4.3) y no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Se debe realizar una determinación de los niveles de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con Opsumit.

Se debe monitorizar los signos de lesión hepática de los pacientes y se recomienda controlar mensualmente la ALT y la AST. En caso de que se produzcan elevaciones clínicamente relevantes, inexplicables y prolongadas de aminotransferasas, o si las elevaciones se acompañan de un aumento en la bilirrubina > 2 × LSN, o de síntomas clínicos de daño hepático (p. ej., ictericia), se debe suspender el tratamiento con Opsumit.

Podrá considerarse la reanudación del tratamiento con Opsumit una vez los niveles de enzimas hepáticas hayan retornado al intervalo normal en pacientes que no han experimentado síntomas clínicos de daño hepático. Se recomienda el asesoramiento de un hepatólogo.

Concentración de hemoglobina

La reducción en la concentración de hemoglobina se ha asociado con los antagonistas del receptor de la endotelina (AREs) incluido macitentán (ver sección 4.8). En estudios controlados con placebo, las reducciones relacionadas con macitentán en la concentración de hemoglobina no fueron progresivas, se estabilizaron después de las primeras 4 a12 semanas de tratamiento y permanecieron estables durante el tratamiento crónico. Se han notificado casos de anemia que precisaron transfusiones de sangre con macitentán y otros AREs. No se recomienda el inicio de Opsumit en pacientes con anemia severa. Se recomienda medir las concentraciones de hemoglobina antes del inicio del tratamiento y repetir las determinaciones durante el tratamiento según esté clínicamente indicado.

Enfermedad venooclusiva pulmonar

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

Uso en mujeres en edad fértil

El tratamiento con Opsumit solo se debe iniciar en mujeres en edad fértil cuando se ha descartado el embarazo, se les ha aconsejado adecuadamente sobre métodos anticonceptivos y se utilice un método anticonceptivo fiable (ver secciones 4.3 y 4.6). Las mujeres no se deben quedar embarazadas hasta después de 1 mes de suspender el tratamiento con Opsumit. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con Opsumit para facilitar la detección precoz del embarazo.

Uso concomitante con inductores potentes del CYP3A4

En presencia de inductores potentes del CYP3A4 puede producirse una reducción de la eficacia de macitentán. Se debe evitar la combinación de macitentán con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina y fenitoína) (ver sección 4.5).

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4

Se debe tener precaución cuando macitentán se administra de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, ritonavir y saquinavir) (ver sección 4.5).

Uso concomitante con inhibidores moderados duales o combinados del CYP3A4 y el CYP2C9

Se debe tener precaución cuando macitentán se administra de forma concomitante con inhibidores moderados duales del CYP3A4 y el CYP2C9 (p. ej., fluconazol y amiodarona) (ver sección 4.5).

También se debe tener precaución cuando macitentán se administra de forma concomitante con un inhibidor moderado del CYP3A4 (p. ej., ciprofloxacino, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, verapamilo) y un inhibidor moderado del CYP2C9 (p. ej., miconazol, piperina) al mismo tiempo (ver sección 4.5).

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal pueden presentar un mayor riesgo de hipotensión y anemia durante el tratamiento con macitentán. Por tanto, se debe considerar el control de la presión arterial y la hemoglobina. No existe experiencia clínica con el uso de macitentán en pacientes con HAP e insuficiencia renal severa. Se recomienda precaución en esta población. No hay experiencia en el uso de macitentán en pacientes sometidos a diálisis, por lo que no se recomienda el uso de Opsumit en esta población (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Excipientes con efectos conocidos

Opsumit comprimidos dispersables contiene isomaltosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria rara a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Otros excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Estudios *in vitro*

La enzima CYP3A4 del citocromo P450 es la principal enzima que interviene en el metabolismo de macitentán y la formación de su metabolito activo aprocitentán, con contribuciones menores de las enzimas CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19 (ver sección 5.2). Macitentán y su metabolito activo no tienen efectos inhibidores o inductores clínicamente relevantes en las enzimas del citocromo P450.

Macitentán y su metabolito activo no son inhibidores de los transportadores de la captación hepática o renal a concentraciones clínicamente relevantes, incluidos los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y OATP1B3). Macitentán y su metabolito activo no son sustratos relevantes de OATP1B1 y OATP1B3 penetrando en el hígado mediante difusión pasiva.

Macitentán y su metabolito activo no son inhibidores de las bombas de eflujo hepático o renal a concentraciones clínicamente relevantes, incluidas la proteína de resistencia a multifármacos (P-gp, MDR-1) y los transportadores de expulsión de toxinas y multifármacos (MATE1 y MATE2-K). Macitentán no es un sustrato de la P-gp/MDR-1.

A concentraciones clínicamente relevantes, macitentán y su metabolito activo no interactúan con proteínas implicadas en el transporte de sales biliares hepáticas, es decir, la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) y el polipéptido cotransportador de sodio taurocolato (NTCP).

Estudios *in vivo*

Inductores potentes del CYP3A4
El tratamiento concomitante con rifampicina 600 mg diarios, un inductor potente del CYP3A4, redujo la exposición en el estado estacionario a macitentán en un 79 %, pero no afectó a la exposición al metabolito activo. Se debe considerar la reducción de la eficacia de macitentán en presencia de un inductor potente del CYP3A4 como la rifampicina. Se debe evitar la combinación de macitentán con inductores potentes del CYP3A4 (ver sección 4.4).

Ketoconazol
En presencia de ketoconazol 400 mg una vez al día, un inhibidor potente del CYP3A4, la exposición a macitentán se incrementó en 2 veces, aproximadamente. El aumento previsto fue de aproximadamente 3 veces en presencia de ketoconazol 200 mg dos veces al día con un modelo farmacocinético basado en la fisiología (FCBF). Se deben considerar las incertidumbres de dicho modelado. La exposición al metabolito activo de macitentán se redujo en un 26 %. Se debe tener precaución cuando macitentán se administre de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (ver sección 4.4).

Fluconazol
En presencia de fluconazol 400 mg una vez al día, un inhibidor moderado dual del CYP3A4 y el CYP2C9, la exposición a macitentán se puede incrementar en aproximadamente 3,8 veces según el modelo FCBF. Sin embargo, no hubo cambios clínicamente relevantes en la exposición al metabolito activo de macitentán. Deben tenerse en cuenta las incertidumbres de dicho modelo. Se debe tener precaución cuando macitentán se administra de forma concomitante con inhibidores moderados duales del CYP3A4 y el CYP2C9 (p. ej., fluconazol y amiodarona) (ver sección 4.4).

También se debe tener precaución cuando macitentán se administra de forma concomitante con un inhibidor moderado del CYP3A4 (p. ej., ciprofloxacino, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, verapamilo) y un inhibidor moderado del CYP2C9 (p. ej., miconazol, piperina) al mismo tiempo (ver sección 4.4).

Warfarina
Macitentán 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 (sustrato del CYP3A4) después de una dosis única de 25 mg de warfarina. El efecto farmacodinámico de warfarina en el cociente

normalizado internacional (INR) no se vio afectado por macitentán. La farmacocinética de macitentán y su metabolito activo no se vieron afectados por el efecto de la warfarina.

Sildenafilo
En el estado estacionario, la exposición a sildenafilo 20 mg tres veces al día se incrementó en un 15 % durante la administración concomitante de macitentán 10 mg una vez al día. Sildenafilo, un sustrato del CYP3A4, no afectó a la farmacocinética de macitentán, mientras que se produjo una reducción del 15 % en la exposición al metabolito activo de macitentán. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes. En un ensayo controlado con placebo en pacientes adultos con HAP, se demostró la eficacia y la seguridad de macitentán en combinación con sildenafilo.

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

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

Medicamentos que son sustratos de la proteína de resistencia en cáncer de mama (BCRP)
Macitentán 10 mg una vez al día no afectó a la farmacocinética de un medicamento que es sustrato de la BCRP (riociguat 1 mg; rosuvastatina 10 mg).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Uso en mujeres en edad fértil/Contracepción en hombres y mujeres

El tratamiento con Opsumit solo se debe iniciar en mujeres en edad fértil cuando se haya confirmado la ausencia de embarazo, se haya proporcionado asesoramiento adecuado sobre la anticoncepción y se utilicen métodos anticonceptivos fiables (ver las secciones 4.3 y 4.4). Las mujeres no se deben quedar embarazadas durante el mes posterior a la suspensión de Opsumit. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con Opsumit para una detección temprana de embarazo.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de macitentán en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). El riesgo potencial en humanos aún se desconoce. Opsumit está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos fiables (ver sección 4.3).

Lactancia

Se desconoce si macitentán se excreta en la leche materna. En ratas, macitentán y sus metabolitos se excretan en la leche durante la lactancia (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo para los lactantes. Opsumit está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad masculina

Se observó atrofia tubular testicular en animales macho después del tratamiento con macitentán (ver sección 5.3). Se han observado disminuciones en el recuento de espermatozoides en pacientes que toman AREs. Macitentán, al igual que otros AREs, puede tener un efecto adverso sobre la espermatogénesis en los hombres.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de macitentán sobre la capacidad para montar en bicicleta, conducir y utilizar máquinas es pequeña. No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, pueden ocurrir efectos no deseados (como cefalea, hipotensión) que pueden influir sobre la capacidad del paciente para montar en bicicleta, conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en el estudio SERAPHIN fueron nasofaringitis (14 %), cefalea (13,6 %) y anemia (13,2 %, ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de macitentán se ha evaluado en un ensayo controlado con placebo a largo plazo en 742 pacientes adultos y adolescentes con HAP sintomática (estudio SERAPHIN). La media de la duración del tratamiento fue de 103,9 semanas en el grupo de macitentán 10 mg, y de 85,3 semanas en el grupo de placebo. En la tabla siguiente se muestran las reacciones adversas asociadas a macitentán obtenidas a partir de este estudio clínico. También se incluyen las reacciones adversas posteriores a la comercialización.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (de ≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (de ≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (de ≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000); frecuencia no conocida (no puede estimarse con los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas	**Frecuencia**	**Reacción adversa**
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis
	Muy frecuentes	Bronquitis
	Frecuentes	Faringitis
	Frecuentes	Gripe
	Frecuentes	Infección urinaria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia, hemoglobina disminuida[5]
	Frecuentes	Leucopenia[6]
	Frecuentes	Trombocitopenia[7]
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., angioedema, prurito, erupción)[1]
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión,[2] rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Congestión nasal[1]
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aminotransferasas elevadas[4]

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Aumento de sangrado uterino[8]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Edema, retención de líquidos[3]

[1] Información obtenida del análisis de datos acumulados de estudios controlados con placebo.

[8] Incluye los términos preferentes de menstruación abundante, sangrado uterino anormal, pérdidas intermenstruales, hemorragia uterina/vaginal, polimenorrea y menstruación irregular. Frecuencia basada en la exposición en mujeres.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

[2] La hipotensión se ha asociado al uso de AREs incluido macitentán. En SERAPHIN, un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la hipotensión se notificó en el 7,0 % y el 4,4 % de los pacientes tratados con macitentán 10 mg y placebo, respectivamente. Estos datos corresponden a 3,5 acontecimientos / 100 pacientes-año entre los tratados con macitentán 10 mg frente a 2,7 acontecimientos / 100 pacientes-año entre los tratados con placebo.

[3] Se ha asociado el edema/retención de líquidos al uso de AREs incluido macitentán. En SERAPHIN, un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la incidencia de AA de edema en los grupos de macitentán 10 mg y placebo fue 21,9 % y 20,5 %, respectivamente. En un estudio doble ciego en pacientes adultos con fibrosis pulmonar idiopática, la incidencia de AA de edema periférico en los grupos de tratamiento con macitentán y placebo fue 11,8 % y 6,8 %, respectivamente. En dos ensayos clínicos doble ciego en pacientes adultos con úlceras digitales asociadas a esclerosis sistémica, las incidencias de AA de edema periférico oscilaron en un rango de 13,4 % a 16,1 % en los grupos de macitentán 10 mg y de 6,2 % a 4,5 % en los grupos placebo.

Anomalías analíticas

[4] Aminotransferasas hepáticas

La incidencia de elevaciones de aminotransferasas (ALT/AST) > 3 × LSN fue del 3,4 % con macitentán 10 mg y del 4,5 % con placebo en SERAPHIN, un estudio doble ciego en pacientes adultos con HAP. Se produjeron elevaciones > 5 × LSN en el 2,5 % de los pacientes de macitentán 10 mg frente al 2 % de los pacientes con placebo.

[5] Hemoglobina

En SERAPHIN, un estudio doble ciego en pacientes adultos con HAP, macitentán 10 mg se asoció a una reducción media en la hemoglobina frente a placebo de 1 g/dl. Se notificó una reducción en la concentración de hemoglobina desde el inicio hasta menos de 10 g/dl en el 8,7 % de los pacientes tratados con macitentán 10 mg y en el 3,4 % de los pacientes tratados con placebo.

[6] Leucocitos

En SERAPHIN, un estudio doble ciego en pacientes adultos con HAP, macitentán 10 mg se asoció a una reducción en el recuento leucocitario medio respecto al inicio de $0,7 \times 10^9$/l frente a la ausencia de cambio en los pacientes tratados con placebo.

[7] Trombocitos

En SERAPHIN, un estudio doble ciego en pacientes adultos con HAP, macitentán 10 mg se asoció a una reducción en el recuento medio de plaquetas de 17×10^9/l frente a una reducción media de 11×10^9/l en pacientes tratados con placebo.

Seguridad a largo plazo

De los 742 pacientes que participaron en el estudio pivotal doble ciego SERAPHIN, 550 pacientes se incorporaron a un estudio de extensión a largo plazo en régimen abierto (RA). (La cohorte RA incluyó a 182 pacientes que continuaron recibiendo macitentán 10 mg y a 368 pacientes que habían recibido placebo o macitentán 3 mg y que cambiaron a macitentán 10 mg).

El seguimiento a largo plazo de estos 550 pacientes durante una mediana de exposición de 3,3 años y una exposición máxima de 10,9 años mostró un perfil de seguridad consistente con el descrito anteriormente durante la fase doble ciego de SERAPHIN.

Población pediátrica (de ≥ 2 años a menos de 18 años)

Se evaluó la seguridad de macitentán en TOMORROW, un estudio de fase III en pacientes pediátricos con HAP. Un total de 72 pacientes con edades comprendidas entre ≥ 2 años y menos de 18 años fueron aleatorizados y recibieron Opsumit. La edad media en el momento del reclutamiento fue de 10,5 años (rango de 2,1 a 17,9 años). La mediana de duración del tratamiento en el estudio aleatorizado fue de 168,4 semanas (rango de 12,9 semanas a 312,4 semanas) en el grupo de Opsumit.

En general, el perfil de seguridad en esta población pediátrica fue consistente con el observado en la población adulta. Además de las reacciones adversas incluidas en la tabla anterior, se notificaron las siguientes reacciones adversas pediátricas: infección de las vías respiratorias altas (31,9 %), rinitis (8,3 %) y gastroenteritis (11,1 %).

Otros 5 pacientes japoneses (de ≥ 2 años a menos de 18 años) recibieron tratamiento con macitentán en el estudio de fase III abierto PAH3001. La mediana de edad en el momento del reclutamiento fue de 9 años (rango de 2 a 13 años). La mediana de duración del tratamiento con macitentán en el estudio fue de 51,1 semanas (rango de 50,1 semanas a 52,6 semanas). En general, el perfil de seguridad en esta población pediátrica fue consistente con el observado en el estudio TOMORROW.

Población pediátrica (de ≥ 1 mes a menos de 2 años)

Se reclutaron otros 11 pacientes con edades comprendidas entre ≥ 1 mes y menos de 2 años para recibir Opsumit sin aleatorización, 9 pacientes del grupo abierto del estudio TOMORROW y 2 pacientes japoneses del estudio PAH3001. En el momento del reclutamiento, la edad de los pacientes del estudio TOMORROW oscilaba entre 1,2 y 1,9 años y la mediana de duración del tratamiento fue de 37,1 semanas (rango de 7,0 a 72,9 semanas). En el momento del reclutamiento, las edades de los 2 pacientes del estudio PAH3001 eran de 21 y 22 meses, y la duración del tratamiento fue de 52,7 semanas y de 51,6 semanas, respectivamente.

En general, el perfil de seguridad en esta población pediátrica fue consistente con el observado en la población adulta y en la población pediátrica con edades comprendidas entre ≥ 2 años y menos de 18 años; sin embargo, se dispone de datos clínicos de seguridad muy limitados para establecer una conclusión sólida sobre la seguridad en la población pediátrica menor de 2 años.

No se ha establecido la seguridad de macitentán en niños menores de 2 años (ver sección 4.2).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Macitentán se ha administrado en una dosis única de hasta 600 mg en sujetos adultos sanos. Se observaron reacciones adversas de cefalea, náuseas y vómitos. En caso de sobredosis, se deben adoptar medidas habituales de soporte, según proceda. Debido al alto grado de unión a proteínas de macitentán, es improbable que la diálisis resulte efectiva.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihipertensivos, antihipertensivos para la hipertensión arterial pulmonar, código ATC: C02KX04.

Mecanismo de acción

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

Macitentán es un antagonista potente de los receptores de la endotelina ET_A y ET_B, activo por vía oral y aproximadamente 100 veces más selectivo para ET_A comparado con ET_B *in vitro*. Macitentán presenta gran afinidad y ocupación prolongada de los receptores de ET en células del músculo liso de la arteria pulmonar humana. Esto previene la activación mediada por la endotelina de otros sistemas de segundos mensajeros que dan lugar a vasoconstricción y proliferación de células del músculo liso.

Eficacia clínica y seguridad

Eficacia en pacientes con hipertensión arterial pulmonar

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, basado en eventos y de fase III (AC-055-302/SERAPHIN) en 742 pacientes con HAP sintomática, aleatorizados a tres grupos de tratamiento (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] o 10 mg [N = 242] de macitentán una vez al día), para evaluar el efecto a largo plazo sobre la morbilidad o la mortalidad.

En el periodo basal, la mayoría de los pacientes reclutados (64 %) estaban recibiendo tratamiento con una dosis estable de terapia específica para la HAP, como inhibidores de la fosfodiesterasa (61 %) y/o prostanoides inhalados/orales (6 %).

La variable primaria fue el tiempo hasta la primera incidencia de un evento de morbilidad o mortalidad, hasta el final del tratamiento doble ciego, definido como la muerte, o septostomía auricular, o trasplante de pulmón o inicio de prostanoides intravenosos (i.v.) o subcutáneos (s.c.), u otro empeoramiento de la HAP. Otro empeoramiento de la HAP se definió como la presencia de los tres componentes siguientes: una reducción mantenida en la distancia recorrida en 6 minutos (TM6M) de al menos el 15 % respecto a la basal, un deterioro de los síntomas de HAP (deterioro de la 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 a la asignación de tratamientos.

Se realizó un seguimiento de todos los pacientes hasta el final del estudio (FdE) para determinar el estado vital. El FdE se declaró cuando se alcanzó el número predefinido de eventos de la variable primaria. En el período entre el final del tratamiento (FdT) y el FdE, los pacientes pudieron recibir macitentán 10 mg en régimen abierto o un tratamiento alternativo para la HAP. La mediana global de la duración del tratamiento doble ciego fue de 115 semanas (hasta un máximo de 188 semanas con macitentán).

La media de edad de todos los pacientes fue de 46 años (rango de 12 a 85 años, incluidos 20 pacientes menores de 18 años, 706 pacientes de entre 18 y 74 años y 16 pacientes de 75 años o más) siendo la mayoría de los sujetos de raza blanca (55 %) y mujeres (77 %). Aproximadamente el 52 %, 46 % y 2 % de los pacientes presentaban CF II, III y IV de la OMS, respectivamente.

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

Variables

El tratamiento con macitentán 10 mg dio lugar a una reducción del riesgo del 45 % (cociente de riesgos instantáneos o hazard ratio [CRI o HR, por sus siglas en inglés] 0,55; IC del 97,5 %: 0,39 a 0,76; *p* de la prueba logarítmico-ordinal < 0,0001) de la variable compuesta de morbilidad y mortalidad hasta el FdT frente a placebo [Figura 1 y Tabla 2]. El efecto terapéutico se estableció de forma precoz y se mantuvo.

La eficacia de macitentán 10 mg en la variable primaria fue consistente en todos los subgrupos de edad, sexo, origen étnico, región geográfica, etiología, uso en monoterapia o en combinación con otro tratamiento para la HAP y CF de la OMS (I/II y III/IV)**.**

Figura 1 Resultados de Kaplan-Meier del primer evento de morbilidad-mortalidad en SERAPHIN

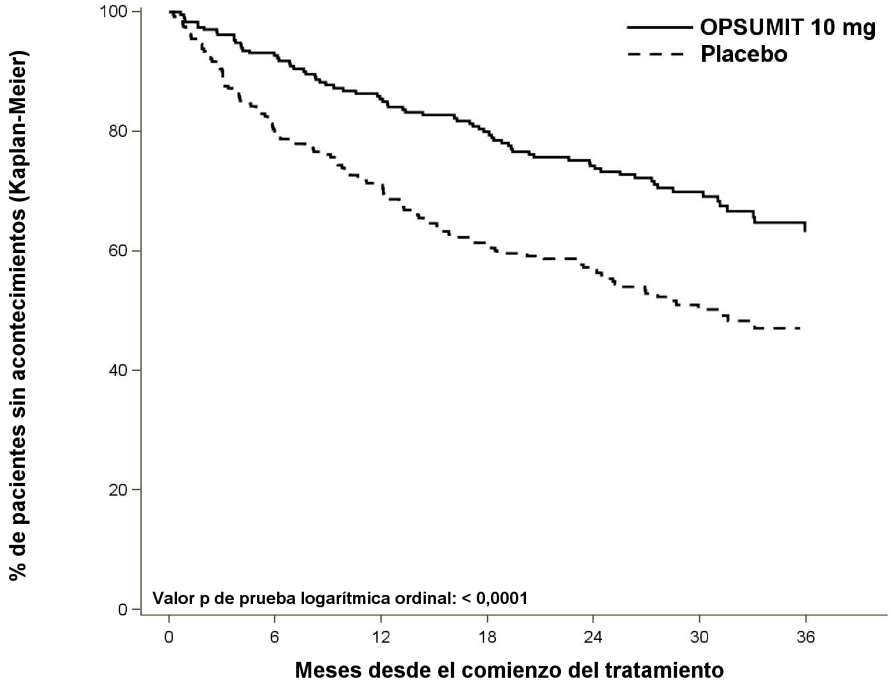

Tabla 2: Resumen de eventos de morbilidad-mortalidad

Variables y estadística	Pacientes con eventos		Comparación de tratamientos: macitentán 10 mg frente a placebo			
	Placebo (N = 250)	Macitentán 10 mg (N = 242)	Reducción de riesgo absoluta	Reducción de riesgo relativo	HR [a] (IC del 97,5 %)	*p* de la prueba del logaritmo del rango

				(IC del 97,5 %)		
Eventos de morbilidad-mortalidad [b]	53 %	37 %	16 %	45 % (24 %; 61 %)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Muerte [c] **n (%)**	19 (7,6 %)	14 (5,8 %)	2 %	36 % (−42 %; 71 %)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Deterioro de la HAP n (%)	93 (37,2 %)	59 (24,4 %)	13 %	49 % (27 %; 65 %)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
Inicio de prostanoides i.v./s.c. n (%)	6 (2,4 %)	1 (0,4 %)	2 %			

[a]basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox

[b]% de pacientes con un evento a los 36 meses = 100 × (1 – cálculo de KM)

[c]muerte por cualquier causa hasta el FdT independientemente del deterioro previo

El número de muertes por cualquier causa hasta el FdE con macitentán 10 mg fue de 35 frente a 44 con placebo (HR 0,77; IC del 97,5 %: 0,46 a 1,28).

El riesgo de muerte u hospitalización relacionada con la HAP hasta el FdT se redujo en un 50 % (HR 0,50; IC del 97,5 %: 0,34 a 0,75; *p* de la prueba del logaritmo del rango < 0,0001) en pacientes tratados con macitentán 10 mg (50 eventos) respecto a placebo (84 eventos). A los 36 meses, el 44,6 % de los pacientes tratados con placebo y el 29,4 % de los tratados con macitentán 10 mg (Reducción del Riesgo Absoluto = 15,2 %) habían sido hospitalizados por HAP o habían muerto por una causa relacionada con la HAP.

Variables sintomáticas

La capacidad de realizar ejercicio se evaluó como variable secundaria. El tratamiento con macitentán 10 mg a los 6 meses dio lugar a un aumento medio corregido para placebo en el TM6M de 22 metros (IC del 97,5 %: 3 a 41; $p = 0,0078$). La evaluación del TM6M en función de la clase funcional dio lugar a un aumento medio corregido para placebo entre basal y el mes 6 en los pacientes con CF III/IV de 37 metros (IC del 97,5 %: 5 a 69) y de 12 metros en la CF I/II (IC del 97,5 %: −8 a 33). El aumento en el TM6M alcanzado con macitentán se mantuvo durante todo el estudio.

El tratamiento con macitentán 10 mg a los 6 meses dio lugar a una probabilidad un 74 % mayor de mejora de la CF de la OMS respecto a placebo (cociente de riesgo de 1,74; IC del 97,5 %: 1,10 a 2,74; $p = 0,0063$).

Macitentán 10 mg mejoró la calidad de vida según la evaluación del cuestionario SF-36.

Variables hemodinámicas

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

Datos a largo plazo en pacientes con HAP

En el seguimiento a largo plazo de 242 pacientes que fueron tratados con macitentán 10 mg durante la

fase doble ciego (DC) del estudio SERAPHIN, 182 de los cuales continuaron recibiendo macitentán en la fase de extensión en régimen abierto (RA) (SERAPHIN RA) (cohorte DC/RA), las estimaciones de Kaplan-Meier para la supervivencia a 1, 2, 5, 7 y 9 años fueron del 95 %, 89 %, 73 %, 63 % y 53 %, respectivamente. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 5,9 años.

Población pediátrica

La eficacia en la población pediátrica se basa principalmente en un ejercicio de extrapolación basado en la correspondencia de la exposición con el intervalo de dosis eficaces para adultos, dada la similitud de la enfermedad en niños y adultos, así como en los datos de eficacia y seguridad del estudio TOMORROW de fase III que se describen a continuación.

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, de fase III con un período de extensión abierto de un solo grupo (TOMORROW) para evaluar la farmacocinética, eficacia y seguridad de macitentán en pacientes pediátricos con HAP sintomática.

La variable primaria fue la caracterización de la farmacocinética (ver sección 5.2).

La variable secundaria combinada clave fue el tiempo transcurrido hasta la primera progresión de la enfermedad confirmada por el Comité de Acontecimientos Clínicos (CEC) entre la aleatorización y la visita al final del periodo central (EOCP) definida como muertes (cualquier causa), septostomía auricular o anastomosis de Potts, inscripción en la lista de trasplante de pulmón, hospitalización por empeoramiento de la HAP o empeoramiento clínico de la HAP. El empeoramiento clínico de la HAP se definió como: necesidad o inicio de un nuevo tratamiento específico para la HAP o diuréticos intravenosos o uso continuo de oxígeno Y al menos 1 de los siguientes: empeoramiento de la CF de la OMS, o nueva aparición o empeoramiento de síncope, o nueva aparición o empeoramiento de al menos 2 síntomas de HAP o nueva aparición o empeoramiento de signos de insuficiencia cardiaca derecha que no responden a los diuréticos orales.

Entre otras variables secundarias se incluyeron el tiempo hasta la primera hospitalización por HAP confirmada por el CEC, el tiempo hasta la muerte producida por HAP confirmada por el CEC ambos entre la aleatorización y el EOCP, el tiempo hasta la muerte por cualquier causa entre la aleatorización y el EOCP, el cambio en la CF de la OMS y los datos de la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP).

Población pediátrica (de ≥ 2 años a menos de 18 años de edad)

Se aleatorizó 1:1 a un total de 148 pacientes con edades comprendidas entre ≥ 2 años y < 18 años para recibir macitentán o el tratamiento estándar (SoC). El SoC incluía el tratamiento no específico de la HAP y/o hasta 2 medicamentos específicos para la HAP (incluyendo otro ARE) y excluyendo el macitentán y los prostanoides intravenosos/subcutáneos. La edad media fue de 9,8 años (rango entre 2,1 años y 17,9 años), con 35 (23,6 %) con edades ≥ 2 a < 6 años, 61 (41,2 %) con edades ≥ 6 a < 12 años, y 52 (35,1 %) con edades ≥ 12 a < 18 años. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (51,4 %) y de sexo femenino (59,5 %). Los pacientes estaban clasificados como CF I de la OMS (25,0 %), CF II (56,1 %) o CF III (18,9 %).

La HAP idiopática fue la etiología más frecuente en la población del estudio (48,0 %), seguida de la HAP asociada a cardiopatía congénita postoperatoria (28,4 %), la HAP con cardiopatía congénita fortuita (17,6 %), la HAP hereditaria (4,1 %) y la HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo (2,0 %). La cardiopatía congénita fortuita solo incluía defectos fortuitos típicamente pequeños como derivaciones pre-tricuspídeas, post-tricuspídeas, comunicación interauricular, comunicación interventricular, conducto arterial persistente, ninguno considerado causante del grado de HAP.

La duración media del tratamiento en el estudio aleatorizado fue de 183,4 semanas en el grupo de macitentán y de 130,6 semanas en el grupo de SoC.

Se observó un menor número de acontecimientos para la variable secundaria clave de progresión de la

enfermedad confirmada por el CEC en el grupo de macitentán (21 acontecimientos/73 pacientes, 29 %) en comparación con el grupo de SoC (24 acontecimientos/75 pacientes, 32 %), una reducción del riesgo absoluto del 3 %. El hazard ratio fue de 0,828 (IC del 95 %: 0,460; 1,492; valor de *p* estratificado bilateral = 0,567). La progresión numérica para el beneficio se debió principalmente al empeoramiento clínico de la HAP.

Otros análisis de eficacia secundarios

Se observó el mismo número de acontecimientos de primera hospitalización por HAP confirmada en ambos grupos (macitentán 11 frente a SoC 11; HR ajustado = 0,912, IC del 95 % = [0,393; 2,118]). En relación al tiempo transcurrido hasta la muerte por HAP confirmada por el CEC y la muerte por cualquier causa, se observó un total de 7 muertes (6 de ellas debidas a HAP según el CEC) en el grupo de macitentán frente a 6 muertes (4 de ellas debidas a HAP según el CEC) en el grupo de SoC.

En la semana 12 se observó una proporción numéricamente mayor de pacientes clasificados como CF I o II de la OMS en el grupo de macitentán en comparación con el grupo de SoC (88,7 % en el grupo de macitentán frente a 81,7 % en el grupo de SoC) y en la semana 24 (90,0 % en el grupo de macitentán frente a 82,5 % en el grupo de SoC).

El tratamiento con macitentán mostró una tendencia a la reducción del porcentaje de NT-proBNP (pmol/l) basal en la semana 12 en comparación con el grupo de SoC (cociente de medias geométricas: 0,72; IC del 95 %: 0,49 a 1,05), pero los resultados no fueron estadísticamente significativos (valor de *p* bilateral de 0,086). La tendencia no significativa fue menos pronunciada en la semana 24 (cociente de medias geométricas: 0,97; IC del 95 %: 0,66 a 1,43; valor de *p* bilateral de 0,884).

Otros 5 pacientes japoneses (de ≥ 2 años a menos de 18 años) recibieron tratamiento con macitentán en el estudio PAH3001. PAH3001 era un estudio multicéntrico, abierto, de un solo grupo, de fase III en pacientes pediátricos japoneses (entre ≥ 3 meses y < 15 años de edad) con HAP, realizado para evaluar la farmacocinética y la eficacia de macitentán. La mediana de edad en el momento del reclutamiento fue de 9 años (rango de 2 a 13 años). La mediana del cambio relativo de NT-proBNP desde el inicio fue de 1,81 (rango de 0,53 a 3,47) en la semana 12 y de 1,26 (rango de 0,52 a 1,90) en la semana 24. La mediana de reducción en el iRVP (índice de resistencia vascular pulmonar) desde el inicio en la semana 24 fue de 0,21 UW m^2 (unidades Wood por metro cuadrado) (reducción del rango de 5 hasta un incremento de 2,84).

Los resultados de eficacia de los pacientes de edades comprendidas entre ≥ 2 años y menos de 18 años fueron similares a los de los pacientes adultos.

Población pediátrica (de ≥ 1 mes a menos de 2 años)

Se reclutaron otros 11 pacientes, con edades comprendidas entre ≥ 1 mes y menos de 2 años, para recibir macitentán sin aleatorización, 9 pacientes del grupo abierto del estudio TOMORROW y 2 pacientes japoneses del estudio PAH3001.

Al inicio del estudio, 6 pacientes del estudio TOMORROW recibían tratamiento con iPDE5. En el momento del reclutamiento, la edad de los pacientes oscilaba entre 1,2 y 1,9 años. Los pacientes estaban clasificados como CF II de la OMS (4) o CF I (5). La HAP asociada a cardiopatía congénita fue la etiología más frecuente (5 pacientes), seguida de la HAP idiopática (4 pacientes). La dosis diaria administrada inicialmente fue de 2,5 mg de macitentán hasta que los pacientes cumplieron 2 años de edad. Tras una mediana de seguimiento de 37,3 semanas, ninguno de los pacientes había experimentado un acontecimiento de progresión de la enfermedad confirmado por el CEC, una hospitalización por HAP confirmada por el CEC, una muerte por HAP confirmada por el CEC o un acontecimiento de muerte por cualquier causa. El NT-proBNP se redujo en un 42,9 % (N = 6) en la semana 12, en un 53,2 % (N = 5) en la semana 24 y en un 26,1 % (N = 6) en la semana 36.

Al inicio del estudio, 1 paciente japonés del estudio PAH3001 recibía tratamiento con iPDE5. Ambos pacientes japoneses eran varones y sus edades en el momento del reclutamiento eran de 21 y 22 meses.

La etiología principal en ambos pacientes era HAP postoperatoria. La dosis diaria administrada inicialmente fue de 2,5 mg de macitentán hasta que los pacientes alcanzaron 2 años de edad. En la semana 24, se observó una reducción de los niveles basales de NT-proBNP de -3,894 pmol/l y -16,402 pmol/l. La reducción en el iRVP desde el inicio en la semana 24 fue de 2,64 UW m^2 en 1 paciente. En el segundo paciente, la reducción en el iRVP se determinó en la semana 39 y fue de 5,39 UW m^2. Ambos pacientes se mantuvieron estables en CF de Panamá hasta la semana 52, manteniendo sus clasificaciones iniciales de CF II y CF I, respectivamente.

No se estableció la correspondencia de la exposición con pacientes adultos en este grupo de edad (ver secciones 4.2 y 5.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de macitentán y su metabolito activo se han documentado principalmente en sujetos adultos sanos. La exposición a macitentán en pacientes con HAP fue aproximadamente 1,2 veces superior que en sujetos sanos. La exposición al metabolito activo en pacientes, que es aproximadamente 5 veces menos potente que macitentán, fue aproximadamente 1,3 veces superior respecto a los sujetos sanos. La farmacocinética de macitentán en los pacientes con HAP no se vio influenciada por la gravedad de la enfermedad.

Después de la administración repetida, la farmacocinética de macitentán es proporcional a la dosis hasta los 30 mg, inclusive.

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas de macitentán se alcanzan unas 8-9 horas después de la administración tanto de los comprimidos recubiertos con película como de los comprimidos dispersables. A partir de entonces, las concentraciones plasmáticas de macitentán y su metabolito activo se reducen lentamente, con una semivida de eliminación aparente de aproximadamente 16 horas y 48 horas, respectivamente.

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

Distribución

Macitentán y su metabolito activo aprocitentán se unen de forma importante a las proteínas plasmáticas (> 99 %), principalmente a la albúmina y, en menor medida, a la alfa-1-glucoproteína ácida. Macitentán y su metabolito activo aprocitentán se distribuyen bien en los tejidos tal como indica un volumen de distribución (Vss/F) aparente de aproximadamente 50 l y 40 l para macitentán y aprocitentán, respectivamente.

Biotransformación

Macitentán tiene cuatro vías metabólicas principales. La despropilación oxidativa de la sulfamida proporciona un metabolito farmacológicamente activo aprocitentán. Esta reacción depende del sistema del citocromo P450, principalmente CYP3A4 (aproximadamente el 99 %) 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. En relación con estas vías, CYP2C9 tiene una función predominante, con contribuciones menores de CYP2C8, CYP2C19 y CYP3A4.

Eliminación

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

Comparación entre las formulaciones de comprimidos recubiertos con película y comprimidos dispersables

Se estableció la bioequivalencia de macitentán 10 mg entre el comprimido recubierto con película y 4 comprimidos dispersables de 2,5 mg en un estudio con 28 sujetos sanos.

Poblaciones especiales

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

Insuficiencia renal

La exposición a macitentán y su metabolito activo se incrementó en 1,3 y 1,6 veces, respectivamente, en pacientes adultos con insuficiencia renal severa. Este aumento no se considera clínicamente relevante (ver las secciones 4.2 y 4.4).

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 sujetos adultos con insuficiencia hepática leve, moderada o severa, respectivamente. Esta reducción no se considera clínicamente relevante (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Población pediátrica (de ≥ 1 mes a menos de 18 años).

Se caracterizó la farmacocinética de macitentán y su metabolito activo aprocitentán en 52 pacientes pediátricos que tenían ≥ 2 años y en 11 pacientes que tenían ≥ 1 mes a menos de 2 años. Entre ellos se incluían 5 y 2 pacientes japoneses en las categorías de edad respectivas del estudio PAH3001.

Las pautas de macitentán basadas en el peso tuvieron como resultado exposiciones observadas/simuladas en pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 2 años y menos de 18 años comparables a las exposiciones observadas en pacientes adultos con HAP y sujetos sanos que recibieron 10 mg una vez al día.

No se alcanzaron exposiciones de macitentán comparables a las de pacientes adultos con HAP que recibieron 10 mg una vez al día para el grupo de edad de ≥ 1 mes a menos de 2 años (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Se observó aumento del peso hepático e hipertrofia hepatocelular en ratones, ratas y perros después del tratamiento con macitentán. Estos cambios revirtieron en gran medida y se consideraron adaptaciones de tipo no adverso del hígado al aumento de la demanda metabólica.

Macitentán indujo hiperplasia mucosa entre mínima y ligera, así como infiltración inflamatoria en la submucosa de la cavidad nasal en el estudio de carcinogenicidad de ratones en todas las dosis. No se observaron hallazgos en la cavidad nasal en el estudio de toxicidad a 3 meses en ratones o en estudios de ratas y perros.

Macitentán no fue genotóxico en una batería estándar de ensayos *in vitro* e *in vivo*. Macitentán no fue fototóxico *in vivo* después de una dosis única con exposiciones de hasta 24 veces la exposición en humanos.

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

Se observó dilatación tubular testicular en estudios de toxicidad crónica con ratas y perros macho con márgenes de seguridad de 11,6 y 5,8, respectivamente. La dilatación tubular fue totalmente reversible. Después de 2 años de tratamiento, se observó atrofia tubular testicular en ratas con una exposición 4 veces superior a la humana. Se observó hipoespermatogénesis en el estudio de carcinogenicidad en ratas hasta su muerte y en estudios de toxicidad a dosis repetidas en perros tratados con dosis que proporcionaron márgenes de seguridad de 9,7 en ratas y de 23 en perros. Los márgenes de seguridad para la fertilidad fueron 18 para las ratas macho y de 44 para las ratas hembra. No se observaron hallazgos testiculares en ratones después del tratamiento de hasta 2 años.

Macitentán fue teratogénico en conejos y ratas en todas las dosis analizadas. En ambas especies, hubo anomalías cardiovasculares y de fusión del arco mandibular.

La administración de macitentán a ratas hembra desde el final del embarazo y hasta la lactancia con exposiciones maternas 5 veces superiores a la exposición en humanos provocó una reducción de la supervivencia de los cachorros y alteración de la capacidad reproductiva de la descendencia, expuesta a macitentán durante la vida intrauterina final y a través de la leche durante el período de lactancia.

El tratamiento de ratas jóvenes entre el día 4 y el 114 posnatales provocó una reducción del aumento del peso que dio lugar a efectos secundarios en el desarrollo (ligero retraso del descenso testicular, reducción reversible de la longitud de los huesos largos y prolongación del ciclo estrogénico). Se observaron un ligero aumento de la pérdida pre y postimplantación, reducción del número medio de cachorros y reducción del peso de los testículos y el epidídimo con exposiciones 7 veces superiores a la exposición en humanos. Se registraron atrofia tubular testicular y efectos mínimos en las variables reproductivas y la morfología espermática con exposiciones 3,8 veces superiores a la exposición en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E421)
Isomaltosa (E953)
Croscarmelosa sódica (E468)
Estearato de magnesio (E470b)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

30 x 1 comprimidos dispersables en blísteres unidosis perforados de Alu/Alu compuestos de aluminio laminado en frío con desecante integrado sellado con una lámina de aluminio.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La suspensión oral debe prepararse añadiendo el comprimido o comprimidos dispersables a un poco de líquido a temperatura ambiente en una cuchara o en un vaso pequeño para obtener un medicamento líquido. Cuando el comprimido se haya dispersado completamente, administrar el líquido resultante al paciente (ver sección 4.2).

Lávese y séquese bien las manos antes y después de preparar el medicamento.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/893/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/diciembre/2013
Fecha de la última renovación: 23/agosto/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El TAC se asegurará de que en cada Estado Miembro donde se comercialize Opsumit, que todos los pacientes que esperen usar Opsumit, reciban el siguiente material:

- Tarjeta de información para el paciente.

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR para BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Opsumit 10 mg comprimidos recubiertos con película
macitentán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de macitentán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa y lecitina de soja (E322). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

15 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/893/001
EU/1/13/893/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Opsumit 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR para BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Opsumit 2,5 mg comprimidos dispersables
macitentán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido dispersable contiene 2,5 mg de macitentán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene isomaltosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido dispersable

30 x 1 comprimidos dispersables

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/893/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Opsumit 2,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Opsumit 10 mg comprimidos
macitentán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag Int

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Opsumit 2,5 mg comprimidos dispersables
macitentán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag Int

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lote

5. OTROS

Tarjeta de información para el paciente

Página 1

Tarjeta de información para el paciente

Esta tarjeta contiene información de seguridad importante que necesita conocer si recibe tratamiento con Opsumit. Lleve siempre consigo esta tarjeta y muéstresela al médico que le atienda.

Opsumit®
macitentán

ES

Página 2

Es importante que informe inmediatamente al médico prescriptor de cualquier embarazo o efecto adverso que pueda producirse durante el tratamiento con Opsumit.

Centro de tratamiento: _____

Nombre del médico prescriptor: _____

Número de teléfono del médico prescriptor: _____

Página 3

Embarazo
Opsumit puede afectar de forma negativa al desarrollo del feto. Por tanto, no debe tomar Opsumit si está embarazada y tampoco debe quedarse embarazada mientras tome Opsumit. Además, si padece hipertensión arterial pulmonar, el embarazo puede deteriorar en gran medida los síntomas de su enfermedad.

Anticoncepción
Deberá utilizar un método anticonceptivo fiable para el control de la natalidad (anticoncepción) durante el tratamiento con Opsumit. Consulte con su médico ante cualquier duda que pueda tener.

Página 4

Debe realizar pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Opsumit y mensualmente durante el tratamiento, incluso si piensa que no está embarazada.

Del mismo modo que otros medicamentos de esta clase, Opsumit puede afectar al hígado. El médico le realizará análisis de sangre antes de que comience el tratamiento con Opsumit y durante el tratamiento para determinar si el hígado funciona correctamente.

Página 5

Los signos indicativos de que el hígado puede no estar funcionando correctamente son:

- náuseas (necesidad de vomitar)
- vómitos
- fiebre (temperatura elevada)
- dolor de estómago (abdomen)
- ictericia (coloración amarillenta de la piel o el blanco de los ojos)
- orina de color oscuro
- picor en la piel
- letargo o fatiga (cansancio o agotamiento inusuales)
- síndrome pseudogripal (dolor articular y muscular con fiebre)

Página 6

Si experimenta cualquiera de estos signos, informe al médico inmediatamente. Si tiene alguna duda sobre su tratamiento, consulte a su médico o farmacéutico.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Opsumit 10 mg comprimidos recubiertos con película
macitentán

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Opsumit y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Opsumit
3. Cómo tomar Opsumit
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Opsumit
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Opsumit y para qué se utiliza

Opsumit contiene el principio activo macitentán, que pertenece a la clase de medicamentos denominados “antagonistas de los receptores de endotelina”.

Opsumit se utiliza para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP):
- en adultos clasificados como clase funcional (CF) II a III de la OMS
- en niños menores de 18 años con un peso corporal de al menos 40 kg clasificados como clase funcional (CF) II a III.

Se puede utilizar solo o con otros medicamentos para la HAP. La HAP es la presión arterial elevada en los vasos sanguíneos que llevan sangre del corazón a los pulmones (arterias pulmonares). En personas con HAP, estas arterias se pueden estrechar, por lo que el corazón se tiene que esforzar más para bombear sangre a través de ellas. Como consecuencia, los afectados se sienten cansados, mareados y con dificultad para respirar.

Opsumit ensancha las arterias pulmonares, con lo que facilita que el corazón bombee sangre a través de ellas. De este modo, se reduce la presión arterial, se alivian los síntomas y mejora la evolución de la enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Opsumit

No tome Opsumit
- si es alérgico a macitentán, soja o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está embarazada o planea quedarse embarazada, o si pudiera quedarse embarazada porque no utiliza un método anticonceptivo fiable. Ver sección "Embarazo y lactancia".
- si está dando el pecho. Ver sección "Embarazo y Lactancia".
- si tiene una enfermedad hepática o si tiene los niveles de enzimas hepáticas muy elevados en sangre. Consulte con su médico, quien decidirá si el medicamento es adecuado para usted.

Si cumple alguno de los puntos anteriores, informe al médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Opsumit.

Necesitará someterse a análisis de sangre, según las indicaciones del médico:
El médico le realizará análisis de sangre antes de que comience el tratamiento con Opsumit y durante el tratamiento para determinar:
- si tiene anemia (reducción del número de glóbulos rojos)
- si el hígado funciona correctamente

Si tiene anemia (reducción del número de glóbulos rojos), puede tener los siguientes signos:
- mareos
- fatiga/malestar general/debilidad
- frecuencia cardíaca rápida, palpitaciones
- palidez

Si experimenta alguno de estos signos, **hable con su médico.**

Los signos indicativos de que el hígado puede no estar funcionando correctamente son:
- ganas de vomitar (náuseas)
- vómitos
- fiebre
- dolor de estómago (abdomen)
- coloración amarillenta de la piel o el blanco de los ojos (ictericia)
- orina de color oscuro
- picor en la piel
- cansancio o agotamiento inusuales (letargo o fatiga)
- síndrome pseudogripal (dolor articular o muscular con fiebre)

Si experimenta cualquiera de estos signos, **informe al médico inmediatamente.**

Si tiene problemas de riñón, hable con el médico antes de utilizar Opsumit. Macitentán puede dar lugar a una mayor reducción de la presión arterial y disminución de la hemoglobina en pacientes con problemas de riñón.

El uso de medicamentos para el tratamiento de la HAP, incluido Opsumit, en pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar (obstrucción de las venas pulmonares) puede producir edema pulmonar. Si experimenta signos de edema pulmonar durante el tratamiento con Opsumit, como un repentino e importante aumento de falta de aire y oxígeno, **hable con su médico inmediatamente**. Su médico puede realizarle pruebas adicionales y determinará qué tratamiento es el más adecuado para usted.

Niños y adolescentes
No administrar este medicamento a niños menores de 2 años de edad porque no se ha establecido la eficacia y la seguridad.

Otros medicamentos y Opsumit
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Opsumit puede afectar a otros medicamentos.

Si toma Opsumit junto con otros medicamentos, incluidos los que se indican a continuación, los efectos de Opsumit u otros medicamentos pueden verse afectados. Hable con el médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los medicamentos siguientes:

- rifampicina, claritromicina, telitromicina, ciprofloxacino, eritromicina (antibióticos utilizados para el tratamiento de infecciones),
- fenitoína (medicamento utilizado para el tratamiento de las convulsiones),
- carbamazepina (utilizado para el tratamiento de la depresión y la epilepsia),
- hierba de San Juan (medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión),
- ritonavir, saquinavir (utilizados para tratar la infección por VIH),
- nefazodona (utilizado para el tratamiento de la depresión),
- ketoconazol (excepto champú), fluconazol, itraconazol, miconazol, voriconazol (medicamentos utilizados frente a las infecciones por hongos),
- amiodarona (para controlar los latidos cardiacos),
- ciclosporina (utilizada para prevenir el rechazo de órganos tras un trasplante),
- diltiazem, verapamilo (para tratar la hipertensión arterial o problemas cardiacos específicos).

Toma de Opsumit con alimentos
Si toma piperina como complemento alimenticio, podría alterar la forma en la que el organismo responde a algunos medicamentos como Opsumit. Hable con el médico o farmacéutico si se diera dicho caso.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Opsumit puede dañar a los fetos concebidos antes, durante o poco después del tratamiento.

- Si es posible que pueda quedarse embarazada, utilice un método anticonceptivo fiable mientras está tomando Opsumit. Hable con el médico al respecto.
- No tome Opsumit si está embarazada o tiene previsto quedarse embarazada.
- Si se queda embarazada o cree que puede haberse quedado embarazada durante el tratamiento con Opsumit, o al poco tiempo de dejar de tomar Opsumit (hasta 1 mes), acuda al médico inmediatamente.

Si es usted una mujer en edad fértil, el médico le pedirá que se realice una prueba de embarazo antes de empezar a tomar Opsumit y de forma periódica (una vez al mes) durante el tratamiento.

Se desconoce si Opsumit pasa a la leche materna. No dé el pecho durante el tratamiento con Opsumit. Hable con el médico al respecto.

Fertilidad
Si es usted un hombre y está tomando Opsumit, es posible que este medicamento disminuya su conteo espermático. Hable con su médico si tiene preguntas o preocupaciones al respecto.

Conducción y uso de máquinas
Opsumit puede provocar efectos adversos como dolores de cabeza e hipotensión (indicados en la sección 4) y los síntomas de la enfermedad también pueden hacer que sea menos apto para conducir o utilizar maquinas.

Opsumit contiene lactosa, lecitina de soja y sodio
Opsumit contiene un azúcar denominado lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares consulte con él antes de tomar este medicamento.

Opsumit contiene lecitina derivada de la soja. Si es usted alérgico a la soja, no tome este medicamento (ver sección 2 ‘No tome Opsumit’).

Este medicamento contiene menos de 1mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Opsumit

Opsumit únicamente debe recetarlo un médico con experiencia en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Siga exactamente las instrucciones de administración indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Adultos y niños menores de 18 años de edad con un peso mínimo de 40 kg
La dosis recomendada de Opsumit es de un comprimido de 10 mg una vez al día. Trague el comprimido entero, con un vaso de agua y no lo mastique ni lo rompa. Opsumit puede tomarse con o sin alimentos. Lo mejor es tomar el comprimido a la misma hora cada día.

Para los niños que pesan menos de 40 kg, Opsumit está disponible en comprimidos dispersables de 2,5 mg. Su médico le indicará la dosis.

Si toma más Opsumit del que debe
Si toma más comprimidos de los indicados, usted puede experimentar dolor de cabeza, náuseas, o vómitos. Solicite asesoramiento al médico.

Si olvidó tomar Opsumit
Si olvida tomar Opsumit, tome una dosis en cuanto lo recuerde y, a partir de entonces, siga tomando los comprimidos a las horas habituales. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Opsumit
Opsumit es un tratamiento que deberá seguir tomando para el control de la HAP. No deje de tomar Opsumit a menos que así lo haya acordado con el médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)
- Reacciones alérgicas (inflamación alrededor de los ojos, cara, labios, lengua o garganta, picor y/o eritema cutáneo).

Si experimenta alguno de estos signos, hable con su doctor inmediatamente.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
- Anemia (número reducido de glóbulos rojos) o disminución de la hemoglobina
- Dolor de cabeza
- Bronquitis (inflamación de vías respiratorias)
- Nasofaringitis (inflamación de la garganta y de los conductos nasales)
- Edema (hinchazón), especialmente en tobillos y pies

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):
- Faringitis (inflamación de la garganta)
- Gripe
- Infección urinaria (infección de la vejiga)
- Hipotensión (presión arterial baja)
- Congestión nasal (nariz taponada)
- Pruebas hepáticas elevadas
- Leucopenia (recuento reducido de glóbulos blancos en la sangre)
- Trombocitopenia (recuento reducido de plaquetas en la sangre)

- Rubefacción (enrojecimiento de la cara)
- Aumento de sangrado uterino

Efectos adversos en niños y adolescentes
Los efectos adversos enumerados anteriormente también pueden observarse en niños. Otros efectos adversos muy frecuentes en niños son la infección de las vías respiratorias altas (infección de la nariz, los senos paranasales o la garganta), y gastroenteritis (inflamación del estómago y el intestino). Se observó rinitis (picor, secreción u obstrucción nasal) frecuentemente en niños.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Opsumit

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice Opsumit después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster después de "CAD". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Opsumit
- El principio activo es macitentán. Cada comprimido contiene 10 mg de macitentán.
- Los demás componentes son lactosa monohidrato (ver sección 2 "Opsumit contiene lactosa, lecitina de soja, y sodio"), celulosa microcristalina (E460i), povidona, almidón glicolato de sodio de tipo A (ver sección 2 "Opsumit contiene lactosa, lecitina de soja, y sodio"), estearato de magnesio (E470b), polisorbato 80 (E433), alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E171), talco (E553b), lecitina de soja (E322) (ver sección 2 "Opsumit contiene lactosa, lecitina de soja, y sodio"), y goma de xantano (E415).

Aspecto del producto y contenido del envase
Los comprimidos recubiertos con película Opsumit 10 mg son de color blanco a blanquecino, biconvexos, redondos y con "10" grabado en ambos lados.

Opsumit se presenta como comprimidos recubiertos con película de 10 mg en blíster de 15 o 30 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Responsable de la fabricación
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
medinfo-de@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Prospecto: información para el usuario

Opsumit 2,5 mg comprimidos dispersables
macitentán

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted. Este prospecto ha sido escrito para el paciente ("usted") y para el progenitor o cuidador que le administrará este medicamento al niño.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Opsumit y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar o administrar Opsumit
3. Cómo tomar o administrar Opsumit
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Opsumit
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Opsumit y para qué se utiliza

Opsumit contiene el principio activo macitentán, que pertenece a la clase de medicamentos denominados "antagonistas de los receptores de endotelina".

Opsumit se utiliza para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en niños de 2 años a menos de 18 años de edad clasificados como clase funcional (CF) II a III de la OMS.

Se puede utilizar solo o con otros medicamentos para la HAP. La HAP es la presión arterial elevada en los vasos sanguíneos que llevan sangre del corazón a los pulmones (arterias pulmonares). En personas con HAP, estas arterias se pueden estrechar, por lo que el corazón se tiene que esforzar más para bombear sangre a través de ellas. Como consecuencia, los afectados se sienten cansados, mareados y con dificultad para respirar.

Opsumit ensancha las arterias pulmonares, con lo que facilita que el corazón bombee sangre a través de ellas. De este modo, se reduce la presión arterial, se alivian los síntomas y mejora la evolución de la enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar o administrar Opsumit

No tome o administre Opsumit
- si es alérgico a macitentán o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está embarazada o planea quedarse embarazada, o si pudiera quedarse embarazada porque no utiliza un método anticonceptivo fiable. Ver sección "Embarazo y lactancia".
- si está dando el pecho. Ver sección "Embarazo y Lactancia".
- si tiene una enfermedad hepática o si tiene los niveles de enzimas hepáticas muy elevados en sangre. Consulte con su médico, quien decidirá si el medicamento es adecuado para usted.

Si cumple alguno de los puntos anteriores, informe al médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar o administrar Opsumit.

Necesitará someterse a análisis de sangre, según las indicaciones del médico:
El médico le realizará análisis de sangre antes y durante el tratamiento con Opsumit para determinar:
- si tiene anemia (reducción del número de glóbulos rojos)
- si el hígado funciona correctamente

Si tiene anemia (reducción del número de glóbulos rojos), puede tener los siguientes signos:
- mareos
- fatiga/malestar general/debilidad
- frecuencia cardíaca rápida, palpitaciones
- palidez

Si experimenta alguno de estos signos, **hable con su médico.**

Los signos indicativos de que el hígado puede no estar funcionando correctamente son:
- ganas de vomitar (náuseas)
- vómitos
- fiebre
- dolor de estómago (abdomen)
- coloración amarillenta de la piel o el blanco de los ojos (ictericia)
- orina de color oscuro
- picor en la piel
- cansancio o agotamiento inusuales (letargo o fatiga)
- síndrome pseudogripal (dolor articular o muscular con fiebre)

Si experimenta cualquiera de estos signos, **informe al médico inmediatamente.**

Si tiene problemas de riñón, hable con el médico antes de utilizar Opsumit. Macitentán puede dar lugar a una mayor reducción de la presión arterial y disminución de la hemoglobina en pacientes con problemas de riñón.

El uso de medicamentos para el tratamiento de la HAP, incluido Opsumit, en pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar (obstrucción de las venas pulmonares) puede producir edema pulmonar. Si experimenta signos de edema pulmonar durante el tratamiento con Opsumit, como un repentino e importante aumento de falta de aire y oxígeno, **hable con su médico inmediatamente**. Su médico puede realizarle pruebas adicionales y determinará qué tratamiento es el más adecuado para usted.

Niños y adolescentes
No administrar este medicamento a niños menores de 2 años de edad porque no se ha establecido la eficacia y la seguridad.

Otros medicamentos y Opsumit
Informe a su médico o farmacéutico si usted o el niño está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.
Opsumit puede afectar a otros medicamentos.

Si toma o administra Opsumit junto con otros medicamentos, incluidos los que se indican a continuación, los efectos de Opsumit u otros medicamentos pueden verse afectados. Hable con el médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los medicamentos siguientes:

- rifampicina, claritromicina, telitromicina, ciprofloxacino, eritromicina (antibióticos utilizados para el tratamiento de infecciones),
- fenitoína (medicamento utilizado para el tratamiento de las convulsiones),
- carbamazepina (utilizado para el tratamiento de la depresión y la epilepsia),
- hierba de San Juan (medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión),
- ritonavir, saquinavir (utilizados para tratar la infección por VIH),
- nefazodona (utilizado para el tratamiento de la depresión),
- ketoconazol (excepto champú), fluconazol, itraconazol, miconazol, voriconazol (medicamentos utilizados frente a las infecciones por hongos),
- amiodarona (para controlar los latidos cardiacos),
- ciclosporina (utilizada para prevenir el rechazo de órganos tras un trasplante),
- diltiazem, verapamilo (para tratar la hipertensión arterial o problemas cardiacos específicos).

Toma de Opsumit con alimentos
Si toma piperina como complemento alimenticio, podría alterar la forma en la que el organismo responde a algunos medicamentos como Opsumit. Hable con el médico o farmacéutico si se diera dicho caso.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Opsumit puede dañar a los fetos concebidos antes, durante o poco después del tratamiento.

- Si es posible que pueda quedarse embarazada, utilice un método anticonceptivo fiable mientras está tomando Opsumit. Hable con el médico al respecto.
- No tome Opsumit si está embarazada o tiene previsto quedarse embarazada.
- Si se queda embarazada o cree que puede haberse quedado embarazada durante el tratamiento con Opsumit, o al poco tiempo de dejar de tomar Opsumit (hasta 1 mes), acuda al médico inmediatamente.

Si es usted una mujer en edad fértil, el médico le pedirá que se realice una prueba de embarazo antes de empezar a tomar Opsumit y de forma periódica (una vez al mes) durante el tratamiento.

Se desconoce si Opsumit pasa a la leche materna. No dé el pecho durante el tratamiento con Opsumit. Hable con el médico al respecto.

Fertilidad
Si es usted un hombre y está tomando Opsumit, es posible que este medicamento disminuya su conteo espermático. Hable con su médico si tiene preguntas o preocupaciones al respecto.

Conducción y uso de máquinas
Opsumit puede provocar efectos adversos como dolores de cabeza e hipotensión (indicados en la sección 4) y los síntomas de la enfermedad también pueden hacer que sea menos apto para montar en bicicleta, conducir o utilizar maquinaria.

Opsumit contiene isomaltosa y sodio
Opsumit contiene un sustituto del azúcar llamado isomaltosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar o administrar Opsumit

Opsumit únicamente debe recetarlo un médico con experiencia en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Dosis recomendada
Su médico determinará el número de comprimidos de Opsumit en función del peso corporal del niño.

Cómo tomar o administrar este medicamento
- Tome o administre Opsumit comprimidos dispersables una vez al día.
- Tómelos o adminístrelos aproximadamente a la misma hora todos los días.
- Pueden tomarse o administrarse con o sin alimentos.

Tome o administre Opsumit comprimidos dispersables solo como suspensión oral
Los comprimidos dispersables de Opsumit deben dispersarse en líquidos para formar una suspensión oral antes de que se puedan administrar a los pacientes. La suspensión oral se puede preparar en una cuchara o en un vaso pequeño. Tenga cuidado de tragar toda la dosis. Hay que lavarse y secarse bien las manos antes y después de preparar el medicamento.

Cómo preparar y tomar o administrar la suspensión oral utilizando una cuchara
1. Prepare la suspensión oral añadiendo en una cuchara el número recetado de comprimidos dispersables a agua potable a temperatura ambiente.
2. Remueva suavemente el líquido durante 1 a 3 minutos con la punta de un cuchillo. Administre inmediatamente al niño el líquido blanco turbio resultante o mézclelo con una pequeña porción de compota de manzana o yogur para facilitar la administración.
3. Añada un poco más de agua o compota de manzana o yogur a la cuchara y haga que el niño lo trague para asegurarse de que se ha tomado todo el medicamento.
4. Si no lo toma inmediatamente, deseche el medicamento y prepare una nueva dosis.

Alternativamente, en lugar de agua, la suspensión oral puede prepararse en zumo de naranja, zumo de manzana o leche desnatada.

Cómo preparar y tomar o administrar la suspensión oral utilizando un vaso pequeño
1. Prepare la suspensión oral añadiendo el número recetado de comprimidos dispersables a una pequeña cantidad (máximo 100 ml) de agua potable a temperatura ambiente en un vaso pequeño.
2. Remueva suavemente con una cuchara durante 1 o 2 minutos. Haga que el niño beba inmediatamente el líquido turbio blanco resultante.
3. Añada un poco más de agua al vaso pequeño y remueva con la misma cuchara y haga que el niño beba todo el contenido del vaso para asegurarse de que se ha tomado todo el medicamento.
4. Si no lo toma inmediatamente, deseche el medicamento y prepare una nueva dosis.

Información especial para cuidadores
Se recomienda a los cuidadores que eviten el contacto con las suspensiones de comprimidos dispersables de Opsumit. Lávese bien las manos antes y después de preparar la suspensión.

Si toma o administra más Opsumit del que debe
Si ha tomado o administrado más comprimidos de los indicados, puede experimentar dolor de cabeza, náuseas o vómitos. Solicite asesoramiento médico.

Si olvida tomar o administrar Opsumit
Si olvida tomar o administrar Opsumit, tome o administre una dosis tan pronto como lo recuerde, luego continúe tomando o administrando los comprimidos a las horas habituales. No tome ni administre una dosis doble para compensar los comprimidos olvidados.

Si interrumpe el tratamiento o la administración de Opsumit
Opsumit es un tratamiento que deberá seguir tomando para el control de la HAP. No deje de tomar o administrar Opsumit a menos que así lo haya acordado con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)
- Reacciones alérgicas (inflamación alrededor de los ojos, cara, labios, lengua o garganta, picor y/o eritema cutáneo).

Si experimenta alguno de estos signos, hable con su doctor inmediatamente.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Anemia (número reducido de glóbulos rojos) o disminución de la hemoglobina
- Dolor de cabeza
- Bronquitis (inflamación de vías respiratorias)
- Nasofaringitis (inflamación de la garganta y de los conductos nasales)
- Edema (hinchazón), especialmente en tobillos y pies

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)
- Faringitis (inflamación de la garganta)
- Gripe
- Infección urinaria (infección de la vejiga)
- Hipotensión (presión arterial baja)
- Congestión nasal (nariz taponada)
- Pruebas hepáticas elevadas
- Leucopenia (recuento reducido de glóbulos blancos en la sangre)
- Trombocitopenia (recuento reducido de plaquetas en la sangre)
- Rubefacción (enrojecimiento de la cara)
- Aumento de sangrado uterino

Efectos adversos en niños y adolescentes
Los efectos adversos enumerados anteriormente también pueden observarse en niños. Otros efectos adversos muy frecuentes en niños son la infección de las vías respiratorias altas (infección de la nariz, los senos paranasales o la garganta), y gastroenteritis (inflamación del estómago y el intestino). Se observó rinitis (picor, secreción u obstrucción nasal) frecuentemente en niños.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Opsumit

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice Opsumit después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster después de "CAD". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Opsumit
- El principio activo es macitentán. Cada comprimido dispersable contiene 2,5 mg de macitentán.
- Los demás componentes son manitol (E421), isomaltosa (E953), croscarmelosa sódica (E468), estearato de magnesio (E470b) (ver sección 2 "Opsumit contiene isomaltosa y sodio").

Aspecto de Opsumit y contenido del envase
Los comprimidos dispersables de Opsumit 2,5 mg son de color blanco a casi blanco, redondos, con "2,5" en una cara y con "Mn" en la otra.

Opsumit se presenta en forma de comprimidos dispersables de 2,5 mg en blísteres unidosis perforados (Aluminio/Aluminio) conteniendo 30 x 1 comprimidos dispersables.

Titular de la autorización de comercialización
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Responsable de la fabricación
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247/+49 2137 955 6955
medinfo-de@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu