

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Esta información destacada no incluye toda la información necesaria para utilizar OPSUMIT de forma segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción de OPSUMIT.

Comprimidos de OPSUMIT® (macitentan), para uso oral  
Aprobación inicial de los EE.UU.: 2013

### ADVERTENCIA: TOXICIDAD EMBRIOFETAL

Consulte la información completa de prescripción para obtener detalles sobre las advertencias enmarcadas.

- No administre OPSUMIT a una mujer embarazada porque puede causar daño fetal. (4.1, 5.1, 8.1)
- Mujeres con capacidad reproductiva: excluir el embarazo antes del inicio del tratamiento, mensualmente durante el tratamiento y 1 mes después de suspender el tratamiento. Prevenir el embarazo durante el tratamiento y durante un mes después del tratamiento mediante el uso de métodos anticonceptivos aceptables. (2.2, 8.3)
- Para todas las pacientes mujeres, OPSUMIT está disponible solo a través de un programa restringido llamado Estrategia de mitigación y evaluación de riesgos (REMS) de Macitentan. (5.2)

### INDICACIONES Y MODO DE USO

OPSUMIT es un antagonista del receptor de endotelina (ERA, por sus siglas en inglés) indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP, Grupo I de la OMS) a fin de reducir los riesgos de progresión de la enfermedad y la hospitalización por HAP. (1.1)

### POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 10 mg una vez al día. No se han estudiado dosis superiores a 10 mg una vez al día en pacientes con HAP y no se recomiendan. (2.1)

### FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Comprimido: 10 mg. (3)

### CONTRAINDICACIONES

- Embarazo. (4.1)
- Hipersensibilidad. (4.2)

Comprimidos de OPSUMIT® (macitentan)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Los ERA causan hepatotoxicidad e insuficiencia hepática. Se deben obtener los valores de enzimas hepáticas basales y controlar según esté clínicamente indicado. (5.3)
- La retención de líquidos puede requerir intervención. (5.4)
- Disminución de la hemoglobina. (5.5)
- Edema pulmonar en pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar. Si se confirma, suspenda el tratamiento. (5.6)
- Se han observado disminuciones en el recuento de espermatozoides en pacientes que toman ERA. (5.7)

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes (más frecuentes que el placebo por  $\geq 3\%$ ) son anemia, nasofaringitis/faringitis, bronquitis, dolor de cabeza, gripe e infección del tracto urinario. (6.1)

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Janssen llamando al 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) o a la FDA al 1-800-FDA-1088, o visite el sitio web [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Los inductores potentes de CYP3A4 (rifampina) reducen la exposición al macitentan: evite la administración conjunta con OPSUMIT. (7.1, 12.3)
- Los inhibidores potentes de CYP3A4 (ketoconazol, ritonavir) aumentan la exposición a macitentan: evite la administración conjunta con OPSUMIT. (7.2, 12.3)
- Los inhibidores duales moderados de CYP3A4 y CYP2C9 (fluconazol, amiodarona) o el uso de inhibidores combinados de CYP3A4 y CYP2C9 pueden aumentar la exposición a macitentan: evite la administración conjunta con OPSUMIT. (7.3, 12.3)

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Lactancia: aconseje no amamantar. (8.2)

Consulte la sección 17 la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 06/2023

## INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE\*

### ADVERTENCIA: TOXICIDAD EMBRIOFETAL

#### 1 INDICACIONES Y MODO DE USO

- 1.1 Hipertensión arterial pulmonar

#### 2 POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis recomendada
- 2.2 Pruebas de embarazo en mujeres con potencial reproductivo

#### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

#### 4 CONTRAINDICACIONES

- 4.1 Embarazo
- 4.2 Hipersensibilidad

#### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Toxicidad embriofetal
- 5.2 Programa de REMS de Macitentan
- 5.3 Hepatotoxicidad
- 5.4 Retención de líquidos
- 5.5 Disminución de la hemoglobina
- 5.6 Edema pulmonar con enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP)
- 5.7 Disminución del recuento de espermatozoides

#### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia en poscomercialización

#### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Inductores potentes de CYP3A4
- 7.2 Inhibidores potentes de CYP3A4
- 7.3 Inhibidores duales o combinados moderados de CYP3A4 y CYP2C9

#### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

#### 10 SOBREDOSIS

#### 11 DESCRIPCIÓN

#### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

#### 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
- 13.2 Toxicología animal

#### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Hipertensión arterial pulmonar

#### 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

#### 17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

\*No se enumeran las secciones o subsecciones que se omitieron de la información completa de prescripción.

**INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN****ADVERTENCIA: TOXICIDAD EMBRIOFETAL**

- No se debe administrar OPSUMIT a una mujer embarazada porque puede causar daño fetal [consulte *Contraindicaciones (4.1), Advertencias y precauciones (5.1) y Uso en poblaciones específicas (8.1)*].
- Mujeres con capacidad reproductiva: excluir el embarazo antes del inicio del tratamiento, mensualmente durante el tratamiento y 1 mes después de suspender el tratamiento. Prevenir el embarazo durante el tratamiento y durante un mes después de suspender el tratamiento mediante el uso de métodos anticonceptivos aceptables [consulte *Pruebas de embarazo en mujeres con potencial reproductivo (2.2), Uso en poblaciones específicas (8.3)*].
- Para todas las pacientes mujeres, OPSUMIT está disponible solo a través de un programa restringido llamado Estrategia de mitigación y evaluación de riesgos (REMS) de Macitentan [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*].

**1 INDICACIONES Y MODO DE USO****1.1 Hipertensión arterial pulmonar**

OPSUMIT es un antagonista del receptor de endotelina (ERA, por sus siglas en inglés) indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP, Grupo I de la OMS) a fin de reducir los riesgos de progresión de la enfermedad y la hospitalización por HAP.

La eficacia se estableció en un estudio a largo plazo en pacientes con HAP con síntomas predominantemente de Clase funcional II-III de la OMS tratados durante un promedio de 2 años. Los pacientes tenían HAP idiopática y hereditaria (57 %), HAP causada por trastornos del tejido conectivo (31 %) y HAP causada por cardiopatía congénita con derivaciones reparadas (8 %) [consulte *Estudios clínicos (14.1)*].

**2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN****2.1 Dosis recomendada**

La dosis recomendada de OPSUMIT es de 10 mg una vez al día para administración por vía oral. No se han estudiado dosis superiores a 10 mg una vez al día en pacientes con HAP y no se recomiendan.

**2.2 Pruebas de embarazo en mujeres con potencial reproductivo**

Se debe hacer una prueba de embarazo a mujeres en edad reproductiva antes del tratamiento con OPSUMIT, mensualmente durante el tratamiento y un mes después de suspender OPSUMIT. Iniciar el tratamiento con OPSUMIT en mujeres en edad fértil solo después de una prueba de embarazo negativa [consulte *recuadro de Advertencia, Contraindicaciones (4.1), Advertencias y precauciones (5.1) y Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

**3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

Comprimidos: 10 mg, recubierto con película biconvexa, redondo, blanco y grabado con "10" en ambos lados.

**4 CONTRAINDICACIONES****4.1 Embarazo**

OPSUMIT podría producir daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada. OPSUMIT está contraindicado para mujeres embarazadas. OPSUMIT demostró constantemente que tiene efectos teratogénicos cuando se administra a animales. Si se utiliza OPSUMIT durante el embarazo, informe a la paciente del riesgo potencial para el feto [consulte *Advertencias y precauciones (5.1) y Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

**4.2 Hipersensibilidad**

OPSUMIT está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad al macitentan o a cualquier componente del producto [consulte *Reacciones adversas (6.2)*].

**5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES****5.1 Toxicidad embriofetal**

OPSUMIT puede causar daño fetal cuando se administra durante el embarazo y está contraindicado para su uso en mujeres embarazadas. En las mujeres en edad fértil, excluir el embarazo antes de iniciar la terapia, garantizar el uso de métodos anticonceptivos aceptables y obtener pruebas de embarazo mensuales [consulte *Posología y forma de administración (2.2) y Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

OPSUMIT está disponible para mujeres a través del Programa de REMS de Macitentan, un programa de distribución restringida [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*].

**5.2 Programa de REMS de Macitentan**

Para todas las mujeres, OPSUMIT está disponible solo a través de un programa restringido llamado Programa de REMS de Macitentan, debido al riesgo de toxicidad embriofetal [consulte *Contraindicaciones (4.1), Advertencias y precauciones (5.1) y Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

Los requisitos notables del Programa de REMS de Macitentan incluyen los siguientes:

- Los prescriptores deben estar certificados con el programa al inscribirse y completar la capacitación.
- Todas las mujeres, independientemente de su potencial reproductivo, deben inscribirse en el Programa de REMS de Macitentan antes de iniciar OPSUMIT. Los pacientes hombres no se inscriben en REMS.

- Las mujeres con potencial reproductivo deben cumplir con los requisitos de anticoncepción y pruebas de embarazo [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.3)*].
- Las farmacias deben estar certificadas con el programa y solo deben dispensar a pacientes que estén autorizados a recibir OPSUMIT.

Hay más información disponible en [www.MacitentanREMS.com](http://www.MacitentanREMS.com) o llamando al 1-866-572-2934. La información sobre farmacias o distribuidores mayoristas certificados por OPSUMIT está disponible en el 1-866-572-2934.

**5.3 Hepatotoxicidad**

Los ERA han causado elevaciones de las aminotransferasas, hepatotoxicidad e insuficiencia hepática. La incidencia de aminotransferasas elevadas en el estudio de OPSUMIT en HAP se muestra en la Tabla 1.

**Tabla 1: Incidencia de aminotransferasas elevadas en el estudio SERAPHIN**

	OPSUMIT 10 mg (N=242)	Placebo (N=249)
>3 x LSN	3.4 %	4.5 %
>8 x LSN	2.1 %	0.4 %

En el estudio controlado con placebo de OPSUMIT, las interrupciones por eventos adversos hepáticos fueron del 3.3 % en el grupo de OPSUMIT 10 mg frente al 1.6 % para el placebo.

Obtenga pruebas de enzimas hepáticas antes de iniciar OPSUMIT y repita durante el tratamiento según esté clínicamente indicado [consulte *Reacciones adversas (6.2)*].

Aconseje a los pacientes que informen sobre sus síntomas que sugieran lesión hepática (náuseas, vómitos, dolor en el cuadrante superior derecho, fatiga, anorexia, ictericia, orina oscura, fiebre o picazón). Si se producen elevaciones de las aminotransferasas clínicamente relevantes o si las elevaciones van acompañadas de un aumento de la bilirrubina >2 x LSN, o por síntomas clínicos de hepatotoxicidad, suspenda la administración de OPSUMIT. Considere reiniciar OPSUMIT cuando los niveles de enzimas hepáticas se normalicen en pacientes que no han experimentado síntomas clínicos de hepatotoxicidad.

**5.4 Retención de líquidos**

El edema periférico y la retención de líquidos son consecuencias clínicas conocidas de la HAP y efectos conocidos de los ERA. En el estudio controlado con placebo de OPSUMIT en HAP, la incidencia de edema fue del 21.9 % en el grupo de OPSUMIT 10 mg y del 20.5 % en el grupo de placebo.

Los pacientes con disfunción ventricular izquierda subyacente pueden tener un riesgo particular de desarrollar una retención significativa de líquidos después del inicio del tratamiento de ERA. En un pequeño estudio de OPSUMIT en pacientes con hipertensión pulmonar debido a disfunción ventricular izquierda, más pacientes en el grupo de OPSUMIT desarrollaron una retención significativa de líquidos y tuvieron más hospitalizaciones debido al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con los aleatorizados a placebo. Se han notificado casos posteriores a la comercialización de edema y retención de líquidos que se produjeron a las pocas semanas de comenzar con OPSUMIT, algunos que requirieron intervención con un diurético u hospitalización por insuficiencia cardíaca descompensada [consulte *Reacciones adversas (6.2)*].

Controle los signos de retención de líquidos después del inicio de OPSUMIT. Si se desarrolla una retención de líquidos clínicamente significativa, evalúe al paciente para determinar la causa, como OPSUMIT o insuficiencia cardíaca subyacente, y la posible necesidad de suspender la administración de OPSUMIT.

**5.5 Disminución de la hemoglobina**

Se han producido descensos en la concentración de hemoglobina y hematocrito tras la administración de otros ERA y se han observado en estudios clínicos con OPSUMIT. Estas disminuciones se produjeron temprano y se estabilizaron a partir de entonces. En el estudio controlado con placebo de OPSUMIT en HAP, OPSUMIT 10 mg causó una disminución promedio en la hemoglobina desde el inicio hasta los 18 meses de aproximadamente 1.0 g/dl en comparación con ningún cambio en el grupo de placebo. Una disminución de la hemoglobina por debajo de 10.0 g/dl se informó en el 8.7 % del grupo de OPSUMIT 10 mg y en el 3.4 % del grupo de placebo. La disminución de la hemoglobina rara vez requiere transfusión. No se recomienda el inicio de OPSUMIT en pacientes con anemia grave. Mida la hemoglobina antes de iniciar el tratamiento y repita durante el tratamiento según esté clínicamente indicado [consulte *Reacciones adversas (6.1)*].

**5.6 Edema pulmonar con enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP)**

Si se presentan signos de edema pulmonar, considere la posibilidad de EVOP asociada. Si se confirma, suspenda el tratamiento con OPSUMIT.

**5.7 Disminución del recuento de espermatozoides**

OPSUMIT, al igual que otros ERA, puede tener un efecto adverso sobre la espermatogénesis. Se debe aconsejar a los hombres sobre los posibles efectos sobre la fertilidad [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.3) y Toxicología no clínica (13.1)*].

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas clínicamente significativas que aparecen en otras secciones del prospecto incluyen:

- Toxicidad embriofetal [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Hepatotoxicidad [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Retención de líquido [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Disminución de la hemoglobina [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*]

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Como los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, los índices de reacciones adversas observados en ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices en los ensayos clínicos de otro medicamento, y podrían no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Los datos de seguridad de OPSUMIT se obtuvieron principalmente de un estudio clínico controlado con placebo en 742 pacientes con HAP (estudio SERAPHIN) [*consulte Estudios clínicos (14)*].

La exposición a OPSUMIT en este ensayo fue de hasta 3.6 años con una exposición mediana de aproximadamente 2 años (N=542 por 1 año; N=429 por 2 años y N=98 durante más de 3 años). La incidencia general de interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos fue similar en los grupos de tratamiento con OPSUMIT 10 mg y con placebo (aproximadamente un 11 %).

La Tabla 2 presenta las reacciones adversas más frecuentes con OPSUMIT que con placebo a  $\geq 3$  %.

**Tabla 2: Reacciones adversas**

Reacción adversa	OPSUMIT 10 mg (N=242) (%)	Placebo (N=249) (%)
Anemia	13	3
Nasofaringitis/faringitis	20	13
Bronquitis	12	6
Dolor de cabeza	14	9
Gripe	6	2
Infección de las vías urinarias	9	6

### 6.2 Experiencia en poscomercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de OPSUMIT. Debido a que estas reacciones fueron informadas de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, no siempre es posible realizar un cálculo confiable de su frecuencia o establecer una relación causal de la exposición al medicamento.

*Trastornos del sistema inmunitario:* reacciones de hipersensibilidad (angioedema, prurito y sarpullido)

*Trastornos vasculares:* rubefacción

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:* congestión nasal

*Trastornos gastrointestinales:* se han informado elevaciones de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) y daño hepático con el uso de OPSUMIT; en la mayoría de los casos se pudieron identificar causas alternativas (insuficiencia cardíaca, congestión hepática, hepatitis autoinmune). Los antagonistas del receptor de endotelina (ERA, por sus siglas en inglés) se han asociado con elevaciones de aminotransferasas, hepatotoxicidad y casos de insuficiencia hepática [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

*Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración:* edema/retención de líquidos. Se produjeron casos de edema y retención de líquidos a las pocas semanas de comenzar con OPSUMIT, algunos requirieron intervención con un diurético, manejo de líquidos u hospitalización por insuficiencia cardíaca descompensada [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

*Trastornos cardíacos:* hipotensión sintomática

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### 7.1 Inductores potentes de CYP3A4

Los inductores potentes de CYP3A4, como la rifampina, reducen significativamente la exposición al macitentan. Debe evitarse el uso concomitante de OPSUMIT con inductores potentes de CYP3A4 [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

### 7.2 Inhibidores potentes de CYP3A4

El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 como ketoconazol duplica aproximadamente la exposición al macitentan. Muchos medicamentos contra el VIH, como el ritonavir, son inhibidores potentes del CYP3A4. Evite el uso concomitante de OPSUMIT con inhibidores potentes de CYP3A4 [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Utilice otras opciones de tratamiento para la HAP cuando se necesiten inhibidores potentes de CYP3A4 como parte del tratamiento para el VIH [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

### 7.3 Inhibidores duales o combinados moderados de CYP3A4 y CYP2C9

Se prevé que el uso concomitante de inhibidores duales moderados de CYP3A4 y CYP2C9, como fluconazol, aumente la exposición al macitentan aproximadamente 4 veces según el modelo farmacocinético basado en la fisiología (PBPK). Evite el uso concomitante de OPSUMIT con inhibidores duales moderados de CYP3A4 y CYP2C9 (como fluconazol y amiodarona) [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

También debe evitarse el tratamiento concomitante de un inhibidor moderado de CYP3A4 y un inhibidor moderado de CYP2C9 con OPSUMIT [*consulte Farmacología Clínica (12.3)*].

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Resumen de los riesgos

Según los datos de los estudios de reproducción en animales, OPSUMIT puede causar toxicidad embriofetal, incluidos defectos de nacimiento y muerte fetal, cuando se administra a una mujer embarazada y está contraindicado durante el embarazo. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la hipertensión arterial pulmonar durante el embarazo [*consulte Consideraciones clínicas*]. Hay datos limitados sobre el uso de OPSUMIT en embarazadas. Macitentan fue teratogénico en conejos y ratas en todas las dosis probadas. Si este medicamento se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, infórmele del riesgo para el feto [*consulte Contraindicaciones (4.1)*].

Se desconoce el riesgo por antecedentes estimado de defectos significativos de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo por antecedentes de defectos de nacimiento, pérdidas u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo por antecedentes estimado de defectos importantes de nacimiento y de aborto espontáneo en embarazos con reconocimiento clínico es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

#### Consideraciones clínicas

##### Riesgo materno y embriofetal asociado con enfermedades

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar, el embarazo se asocia con una mayor tasa de morbilidad y mortalidad materna y fetal, que incluye aborto espontáneo, restricción del crecimiento intrauterino y parto prematuro.

#### Datos

##### Datos en animales

Tanto en conejos como en ratas, hubo anomalías cardiovasculares y de fusión del arco mandibular. La administración de macitentan a ratas hembras desde el final del embarazo hasta la lactancia provocó una reducción de la supervivencia de las crías y un deterioro de la fertilidad masculina de la descendencia en todos los niveles de dosis ensayados.

### 8.2 Lactancia

#### Resumen de los riesgos

No hay datos sobre la presencia de macitentan en la leche materna, los efectos sobre el lactante o el efecto sobre la producción de leche. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en los lactantes con OPSUMIT, se debe desaconsejar la lactancia materna durante el tratamiento con OPSUMIT.

### 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

#### Prueba de embarazo

Se debe verificar el estado de embarazo de las mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar OPSUMIT, mensualmente durante el tratamiento y un mes después de suspender el tratamiento con OPSUMIT. La paciente debe comunicarse con su médico de inmediato para realizar una prueba de embarazo si el inicio de la menstruación se retrasa o se sospecha de embarazo. Si la prueba de embarazo es positiva, el médico y la paciente deben discutir los riesgos para ella, el embarazo y el feto [*consulte Advertencias y precauciones (5.1), Posología y forma de administración (2.2) y Contraindicaciones (4.1)*].

#### Anticoncepción

Las pacientes con capacidad reproductiva deben utilizar métodos anticonceptivos aceptables durante el tratamiento con OPSUMIT y durante 1 mes después del tratamiento con OPSUMIT. Los pacientes pueden elegir una forma de anticoncepción altamente eficaz (dispositivos intrauterinos [DIU], implantes anticonceptivos o esterilización de trompas) o una combinación de métodos (método hormonal con un método de barrera o dos métodos de barrera). Si la vasectomía de una pareja es el método anticonceptivo elegido, se debe utilizar un método hormonal o de barrera junto con este método. Asegure a las pacientes sobre la planificación y prevención del embarazo, incluida la anticoncepción de emergencia, o designe asesoramiento de otro proveedor de atención médica capacitado en asesoramiento anticonceptivo [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

#### Infertilidad

Según los hallazgos en animales, OPSUMIT puede afectar la fertilidad en machos con potencial reproductivo. No se sabe si los efectos sobre la fertilidad serían reversibles [*consulte Advertencias y precauciones (5.7), Reacciones adversas (6.1) y Toxicología no clínica (13.1)*].

#### 8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de OPSUMIT en niños.

#### 8.5 Uso geriátrico

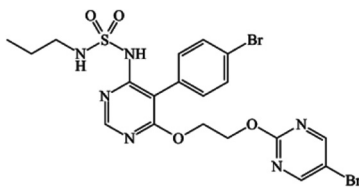
Del número total de sujetos en el estudio clínico de OPSUMIT para la HAP, el 14 % tenía 65 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

#### 10 SOBREDOSIS

OPSUMIT se ha administrado como una dosis única de hasta 600 mg inclusive a sujetos sanos (60 veces la dosis aprobada). Se observaron reacciones adversas de dolor de cabeza, náuseas y vómitos. En caso de sobredosis, se deben tomar las medidas de soporte estándar, según sea necesario. Es poco probable que la diálisis sea eficaz porque el macitentan se une en gran medida a las proteínas.

#### 11 DESCRIPCIÓN

OPSUMIT® (macitentan) es un antagonista del receptor de endotelina. El nombre químico del macitentan es N-[5-(4-bromofenil)-6-[2-[[5-bromo-2-pirimidinil]oxil]etoxi]-4-pirimidinil]-N'-propilsulfamida. Tiene una fórmula molecular de C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S y un peso molecular de 588.27. Macitentan es aquiral y tiene la siguiente fórmula estructural:



Macitentan es un polvo cristalino insoluble en agua. En estado sólido, el macitentan es muy estable, no es higroscópico y no es sensible a la luz.

OPSUMIT está disponible en comprimidos recubiertos con película de 10 mg para administración por vía oral una vez al día. Los comprimidos incluyen los siguientes ingredientes inactivos: lactosa monohidratada, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polisorbato 80, povidona y glicolato sódico de almidón de tipo A. Los comprimidos están recubiertos con una película que contiene alcohol polivinílico, lecitina de soja, talco, dióxido de titanio y goma xantana.

#### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

##### 12.1 Mecanismo de acción

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

Macitentan es un antagonista del receptor de endotelina que inhibe la unión de ET-1 a los receptores ETA y ETB. Macitentan muestra una alta afinidad y una ocupación sostenida de los receptores ET en las células del músculo liso arterial pulmonar humano. Uno de los metabolitos del macitentan también es farmacológicamente activo en los receptores ET y se estima que es aproximadamente un 20 % más potente que el medicamento original *in vitro*. Se desconoce el impacto clínico del bloqueo dual de endotelina.

##### 12.2 Farmacodinámica

###### Hemodinámica pulmonar

El estudio de eficacia clínica en pacientes con hipertensión arterial pulmonar evaluó los parámetros hemodinámicos en un subconjunto de pacientes después de 6 meses de tratamiento. Los pacientes tratados con OPSUMIT 10 mg (N=57) lograron una reducción media del 37 % (IC del 95 %: 22–49) en la resistencia vascular pulmonar y un aumento de 0.6 l/min/m<sup>2</sup> (IC del 95 %: 0.3–0.9) en el índice cardíaco en comparación con el placebo (N=67).

###### Electrofisiología cardíaca

En un estudio cruzado de cuatro vías aleatorizado, controlado con placebo con un control positivo en sujetos sanos, las dosis repetidas de macitentan 10 y 30 mg (3 veces la dosis recomendada) no tuvieron un efecto significativo sobre el intervalo QTc.

##### 12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de macitentan y su metabolito activo se ha estudiado principalmente en sujetos sanos. La farmacocinética de macitentan es proporcional a la dosis en un rango de 1 mg a 30 mg después de la administración una vez al día.

Una comparación entre estudios muestra que las exposiciones al macitentan y su metabolito activo en pacientes con HAP son similares a las observadas en sujetos sanos.

###### Absorción y distribución

La concentración plasmática máxima de macitentan se alcanza aproximadamente 8 horas después de la administración por vía oral. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta después de la administración por vía oral. En un estudio en sujetos sanos, la exposición al macitentan y su metabolito activo no se modificó después de un desayuno rico en grasas. Por lo tanto, macitentan puede tomarse con o sin alimentos.

Macitentan y su metabolito activo se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas (>99 %), principalmente a la albúmina y en menor grado a la glucoproteína alfa 1-ácido. Los volúmenes aparentes de distribución (V<sub>ss</sub>/F) de macitentan y su metabolito activo fueron de aproximadamente 50 l y 40 l respectivamente en sujetos sanos.

###### Metabolismo y eliminación

Tras la administración por vía oral, las semividas de eliminación aparente de macitentan y su metabolito activo son de aproximadamente 16 horas y 48 horas, respectivamente. Macitentan se metaboliza principalmente por despropilación oxidativa de la sulfamida para formar el metabolito farmacológicamente activo. Esta reacción depende del sistema del citocromo P450 (CYP), principalmente CYP3A4 con contribuciones menores de CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19. En el estado estacionario en pacientes con HAP, la exposición sistémica al metabolito activo es 3 veces mayor que la exposición al macitentan y se espera que contribuya aproximadamente al 40 % de la actividad farmacológica total. En un estudio en sujetos sanos con macitentan radiomarcado, aproximadamente el 50 % del material del medicamento radiactivo se eliminó en la orina, pero ninguno estaba en forma de medicamento inalterado o metabolito activo. Aproximadamente el 24 % del material del medicamento radiactivo se recuperó de las heces.

###### Poblaciones especiales

No existen efectos clínicamente relevantes de la edad, el sexo o la raza sobre la farmacocinética de macitentan y su metabolito activo.

###### Insuficiencia renal

La exposición a macitentan y su metabolito activo en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina 15–29 ml/min) en comparación con sujetos sanos se incrementó en un 30 % y 60 %, respectivamente. Este aumento no se considera clínicamente relevante.

###### Insuficiencia hepática

La exposición al macitentan se redujo en 21 %, 34 % y 6 % y la exposición al metabolito activo se redujo en un 20 %, 25 % y 25 % en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (Child-Pugh Clase A, B y C), respectivamente. Esta disminución no se considera clínicamente relevante.

###### Interacciones farmacológicas

###### Estudios *in vitro*

A los niveles plasmáticos obtenidos con una dosis de 10 mg una vez al día, macitentan no tiene efectos inhibitorios o inductores relevantes sobre las enzimas CYP. Macitentan no es un sustrato o inhibidor de la proteína de resistencia a múltiples medicamentos (P-gp, MDR-1). El metabolito activo de macitentan tampoco es un inhibidor de P-gp/MDR-1 a concentraciones clínicamente relevantes.

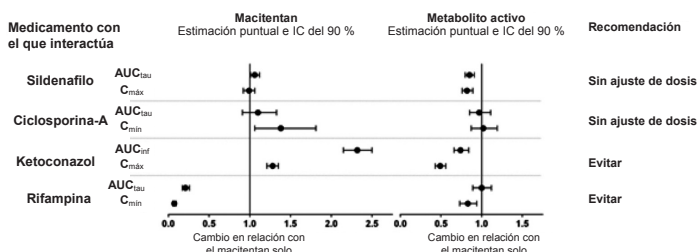
No se espera que macitentan y su metabolito activo tengan una interacción significativa con transportadores de medicamentos como el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP1B1, OATP1B3), la proteína de extrusión de múltiples medicamentos y toxinas (MATE-1, MATE-2K), la bomba de exportación de sales biliares (BSEP), el polipéptido cotransportador de taurocolato de sodio (NTCP), el transportador de cationes orgánicos (OCT-1, OCT-3), el transportador de aniones orgánicos (OAT-1, OAT-3) o el transportador de BCRP a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes.

###### Estudios *in vivo*

###### Efecto de otros medicamentos sobre macitentan

El efecto de otros medicamentos sobre macitentan y su metabolito activo se estudia en sujetos sanos y se muestra en la Figura 1 a continuación.

Figura 1



No se estudiaron los efectos de otros inhibidores potentes del CYP3A4, como ritonavir, sobre macitentan, pero es probable que provoquen un aumento de la exposición al macitentan en estado estable similar al observado con ketoconazol [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.2)].

El análisis basado en modelos y simulaciones de PBPK mostró que se prevé que un inhibidor dual moderado de CYP3A4 y CYP2C9 como el fluconazol (400 mg una vez al día) aumentará la exposición al macitentan aproximadamente 4 veces sin un efecto relevante sobre la exposición a su metabolito activo [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.3)].

**Efecto de macitentan sobre otros medicamentos**

**Warfarina:** la dosis de macitentan una vez al día no alteró la exposición a R- y S-warfarina ni su efecto sobre el cociente internacional normalizado (INR).

**Sildenafil:** en el estado de equilibrio, la exposición a sildenafil 20 mg tres veces al día aumentó en un 15 % durante la administración concomitante de macitentan 10 mg una vez al día. Este cambio no se considera clínicamente relevante.

**Anticonceptivos hormonales:** macitentan 10 mg una vez al día no afectó la farmacocinética de un anticonceptivo oral (noretisterona 1 mg y etinilestradiol 35 µg).

**Medicamentos con sustrato de BCRP:** macitentan 10 mg una vez al día no afectó la farmacocinética del uso concomitante de un medicamento con sustrato de BCRP (riociguat 1 mg y rosuvastatina 10 mg).

**13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA****13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad****Carcinogénesis**

Los estudios de carcinogenicidad de 2 años de duración no revelaron ningún potencial carcinogénico a exposiciones 75 veces y 140 veces superiores a la exposición humana (según el AUC) en ratones machos y hembras, respectivamente, y 8.3 y 42 veces mayores en ratas machos y hembras, respectivamente.

**Mutagénesis**

Macitentan no fue genotóxico en una batería estándar de ensayos *in vitro* e *in vivo* que incluyeron un ensayo de mutación inversa bacteriana, un ensayo de mutaciones genéticas en células de linfoma de ratón, una prueba de aberración cromosómica en linfocitos humanos y una prueba de micronúcleos *in vivo* en ratas.

**Disminución de la fertilidad**

El tratamiento de ratas jóvenes desde el Día 4 hasta el Día 114 posnatal condujo a una reducción del aumento de peso corporal y atrofia tubular testicular a exposiciones 7 veces superiores a la exposición humana. La fertilidad no se vio afectada.

Se observó dilatación tubular testicular reversible en estudios de toxicidad crónica a exposiciones superiores a 7 y 23 veces la exposición humana en ratas y perros, respectivamente. Después de 2 años de tratamiento, se observó atrofia tubular en ratas a 4 veces la exposición humana. Macitentan no afectó la fertilidad de machos o hembras a exposiciones que oscilaron entre 19 y 44 veces la exposición humana, respectivamente, y no tuvo ningún efecto sobre el recuento, la motilidad y la morfología de los espermatozoides en ratas macho. No se observaron hallazgos testiculares en ratones después del tratamiento de hasta 2 años.

**13.2 Toxicología animal**

En los perros, el macitentan disminuyó la presión arterial a exposiciones similares a la exposición terapéutica en humanos. Se observó engrosamiento intimal de las arterias coronarias a 17 veces la exposición humana 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 seres humanos.

No hubo hallazgos hepáticos adversos en estudios a largo plazo realizados en ratones, ratas y perros con exposiciones de 12 a 116 veces la exposición humana.

**14 ESTUDIOS CLÍNICOS****14.1 Hipertensión arterial pulmonar**

El efecto de macitentan sobre la progresión de la HAP se demostró en un estudio multicéntrico, a largo plazo (duración media de la exposición aproximadamente 2 años), controlado con placebo en 742 pacientes con HAP sintomática [OMS Clase funcional (CF) II-IV] que fueron aleatorizados a placebo (n=250), 3 mg de macitentan (n=250), o 10 mg de macitentan (n=242) una vez al día. Los pacientes fueron tratados con OPSUMIT en monoterapia o en combinación con inhibidores de la fosfodiesterasa-5 o prostanoides inhalados.

El criterio de valoración principal del estudio fue el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de muerte, un evento de morbilidad significativo, definido como septostomía auricular, trasplante de pulmón, inicio de prostanoides intravenosos o subcutáneos (SC) u "otro empeoramiento de la HAP" durante el tratamiento doble ciego más 7 días. Otro empeoramiento se definió como todo lo siguiente: 1) una disminución sostenida del  $\geq 15\%$  desde el inicio en la distancia de caminata de 6 minutos (6MWD), 2) empeoramiento de los síntomas de la HAP (empeoramiento de la CF de la OMS) y 3) necesidad de tratamiento adicional para la HAP. Todos estos otros eventos de empeoramiento fueron confirmados por un comité de adjudicación independiente, enmascarado a la asignación del tratamiento. Un criterio de valoración secundario crítico fue el tiempo hasta la muerte por HAP o la hospitalización por HAP.

La edad media de los pacientes fue de 46 años (el 14 % tenía 65 años o más). La mayoría de los pacientes eran blancos (55 %) o asiáticos (29 %) y mujeres (77 %). Aproximadamente el 52 %, 46 % y 2 % de los pacientes se encontraban en el CF II, III y IV de la OMS, respectivamente.

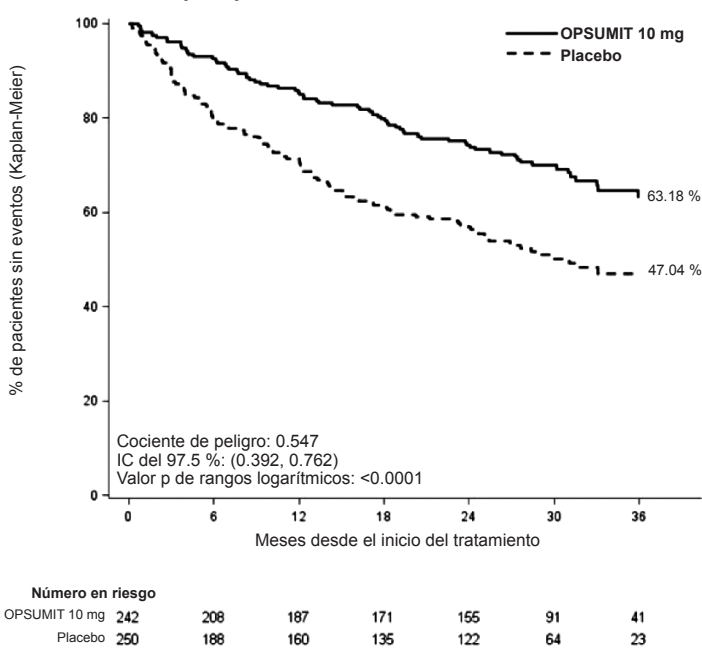
La HAP idiopática o hereditaria fue la etiología más común en la población de estudio (57 %) seguida de la HAP causada por trastornos del tejido conectivo (31 %), la HAP causada por cardiopatía congénita con derivaciones reparadas (8 %) y la HAP causada por otras etiologías [medicamentos y toxinas (3 %) y VIH (1 %)].

Al inicio del estudio, la mayoría de los pacientes incluidos (64 %) estaban siendo tratados con una dosis estable de terapia específica para la HAP, ya sea con inhibidores de la fosfodiesterasa orales (61 %) o prostanoides inhalados/orales (6 %).

Los resultados del estudio se describen para los grupos de placebo y OPSUMIT 10 mg. Las duraciones medias del tratamiento fueron 101 y 118 semanas en los grupos de placebo y OPSUMIT 10 mg, respectivamente, hasta un máximo de 188 semanas.

El tratamiento con OPSUMIT 10 mg dio como resultado una reducción del 45 % (HR 0.55, IC del 97.5 % 0.39–0.76; rango logarítmico  $p < 0.0001$ ) en la aparición del criterio de valoración principal hasta el final del tratamiento doble ciego en comparación con el placebo (Tabla 3 y Figura 2). El efecto beneficioso de OPSUMIT 10 mg se atribuyó principalmente a una reducción de los episodios de empeoramiento clínico (deterioro de la 6MWD y empeoramiento de los síntomas de la HAP y necesidad de tratamiento adicional para la HAP).

**Figura 2: Estimaciones de Kaplan-Meier de la aparición del evento de criterio de valoración principal en el estudio SERAPHIN**



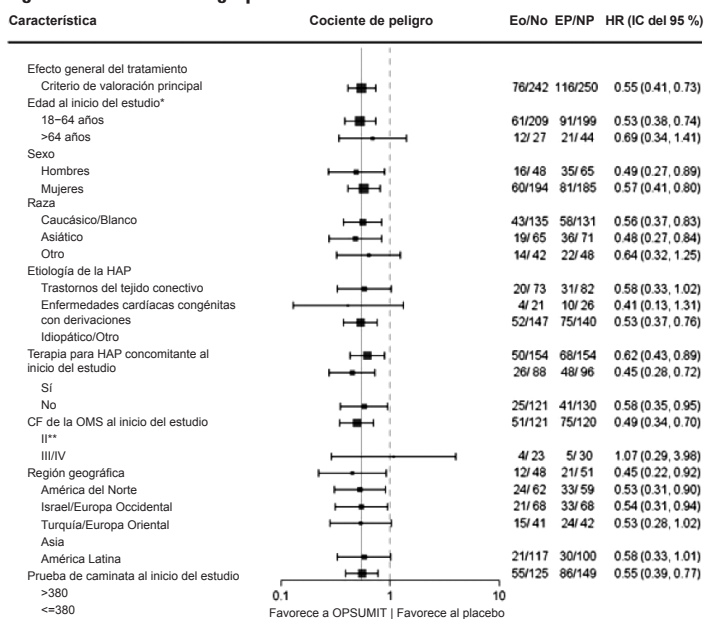
**Tabla 3: Resumen de los eventos del criterio de valoración principal**

	Placebo N=250 n (%)	OPSUMIT 10 mg N=242 n (%)
Pacientes con un evento de criterio de valoración principal*	116 (46.4)	76 (31.4)
Componente como primer evento		
Empeoramiento de la HAP	93 (37.2)	59 (24.4)
Fallecimiento	17 (6.8)	16 (6.6)
Prostanoide IV/SC	6 (2.4)	1 (0.4)

\* Ningún paciente experimentó un evento de trasplante de pulmón o septostomía auricular en los grupos de tratamiento con placebo u OPSUMIT 10 mg.

Se realizaron análisis de subgrupos para examinar su influencia en el resultado, como se muestra en la Figura 3. Se observó una eficacia constante de OPSUMIT 10 mg en el criterio de valoración principal en los subgrupos de edad, sexo, raza, etiología, en monoterapia o en combinación con otra terapia para la HAP, 6MWD basal y CF de la OMS basal.

**Figura 3: Análisis de subgrupos del estudio SERAPHIN**

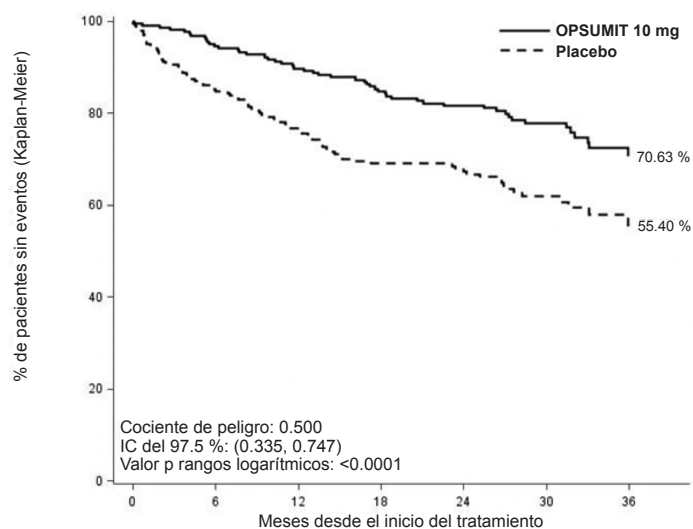


\* Hubo 6 pacientes con OPSUMIT y 7 con placebo que eran menores de 18 años.  
 \*\* Incluye 1 paciente con OPSUMIT con una CF I de la OMS al inicio.

Eo = Número de eventos OPSUMIT 10 mg; No = Número de pacientes aleatorizados a OPSUMIT 10 mg.  
 Ep = Número de eventos placebo; Np = Número de pacientes asignados al azar a placebo.

La muerte relacionada con la HAP u hospitalización por HAP se evaluó como un criterio de valoración secundario. El riesgo de muerte relacionada con la HAP o de hospitalización por HAP se redujo en un 50 % en los pacientes que recibieron OPSUMIT 10 mg en comparación con el placebo (HR 0.50; IC del 97.5 %: 0.34-0.75; rango logarítmico p <0.0001) (Tabla 4 y Figura 4).

**Figura 4: Estimaciones de Kaplan-Meier de la ocurrencia de muerte por HAP u hospitalización por HAP en SERAPHIN**



Número en riesgo	0	6	12	18	24	30	36
OPSUMIT 10 mg	242	203	183	166	152	86	39
Placebo	250	188	155	132	119	62	22

**Tabla 4: Resumen de muerte por HAP y hospitalización por HAP**

	Placebo (N=250) n (%)	OPSUMIT 10 mg (N=242) n (%)
Muerte por HAP u hospitalización por HAP	84 (33.6)	50 (20.7)
Componente como primer evento		
Muerte por HAP	5 (2.0)	5 (2.1)
Hospitalización por HAP	79 (31.6)	45 (18.6)

El tratamiento con OPSUMIT 10 mg dio como resultado un aumento medio corregido con placebo en la 6MWD de 22 metros en el Mes 6 (IC del 97.5 %: 3-41; p=0.0078), con una mejora significativa en la 6MWD para el Mes 3. La 6MWD aumentó más en pacientes con una peor Clase funcional de la OMS basal (37 metros y 12 metros de aumento medio corregido con placebo en la CF de la OMS III/IV y CF I/II, respectivamente). El aumento de la 6MWD logrado con OPSUMIT se mantuvo durante la duración del estudio.

El tratamiento con OPSUMIT 10 mg produjo una mejora de al menos una Clase funcional de la OMS en el Mes 6 en el 22 % de los pacientes en comparación con el 13 % de los pacientes tratados con placebo.

**Tratamiento de la HAP a largo plazo**

En el seguimiento a largo plazo de pacientes que fueron tratados con OPSUMIT 10 mg en el estudio controlado con placebo (N=242) y el estudio de extensión de etiqueta abierta, las estimaciones de supervivencia de Kaplan-Meier a 1, 2, 5 y 7 años fueron 95 %, 89 %, 73 % y 63 % respectivamente. La exposición media a OPSUMIT fue de 4.6 años. Estas observaciones no controladas no permiten la comparación con un grupo al que no se le administró OPSUMIT y no se pueden utilizar para determinar el efecto a largo plazo de OPSUMIT sobre la mortalidad.

**16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

Los comprimidos de OPSUMIT® (macitentan) son de 10 mg, blancos, recubiertos con película, biconvexos grabados con "10" en ambos lados y se suministran de la siguiente manera:

Blisteres de papel de aluminio con 15 unidades/PVC/PE/PVDC en caja (NDC 66215-501-15)

Frasco de polietileno de alta densidad blanco con 30 unidades en caja (NDC 66215-501-30)

Almacenar entre 20 °C y 25 °C (entre 68 °F y 77 °F). Se permiten variaciones de entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada de la USP].

**Mantener fuera del alcance de los niños.**

**17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE**

Recomiende al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Guía del medicamento).

**Toxicidad embriofetal**

Aconseje a las pacientes con capacidad reproductiva sobre la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento con OPSUMIT y durante un mes después de la interrupción del tratamiento. Las mujeres con capacidad reproductiva deben hacerse pruebas de embarazo mensuales y deben utilizar métodos anticonceptivos confiables mientras toman OPSUMIT y durante un mes después de suspender OPSUMIT [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)].

**Programa de REMS de Macitentan**

Para las pacientes, OPSUMIT está disponible solo a través de un programa restringido llamado Programa de REMS de Macitentan [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]. Los pacientes hombres no se inscriben en Macitentan REMS.

Los pacientes pueden elegir una forma de anticoncepción altamente eficaz (dispositivos intrauterinos (DIU), implantes anticonceptivos o esterilización de trompas) o una combinación de métodos (método hormonal con un método de barrera o dos métodos de barrera).

Se debe indicar a las pacientes que se comuniquen con su médico si sospechan que pueden estar embarazadas. Las pacientes deben buscar asesoramiento adicional sobre anticoncepción de un ginecólogo o un experto similar según sea necesario.

Informe a las pacientes (y a sus tutores, si corresponde) sobre los siguientes requisitos importantes.

- Las pacientes deben firmar un formulario de inscripción.
- Las mujeres con potencial reproductivo deben cumplir con los requisitos de anticoncepción y pruebas de embarazo [consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)].

Se debe educar y aconsejar a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el uso de anticonceptivos de emergencia en caso de relaciones sexuales sin protección o falla anticonceptiva.

Aconseje a las mujeres prepúberes que informen inmediatamente a su médico de cualquier cambio en su estado reproductivo.

Revise la Guía del medicamento y los materiales educativos de REMS con las pacientes.

#### Lactancia

Se debe informar a las mujeres que no deben amamantar durante el tratamiento con OPSUMIT [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

#### Hepatotoxicidad

Algunos miembros de esta clase farmacológica son hepatotóxicos. Explique a los pacientes cuáles son los signos de hepatotoxicidad. Informe a los pacientes que deben comunicarse con su médico si tienen náuseas, vómitos, dolor en el cuadrante superior derecho, fatiga, anorexia, ictericia, orina oscura, fiebre o picazón inexplicables.

#### Retención de líquidos

Explique a los pacientes cuáles son los signos de retención de líquidos. Informe a los pacientes que deben comunicarse con su médico si tienen un aumento de peso inusual o hinchazón de los tobillos o las piernas.

Fabricado para:

Actelion Pharmaceuticals US, Inc.,  
una compañía de Janssen Pharmaceutical Company  
Titusville, NJ 08560, USA

Para obtener información sobre patentes visite [www.janssenpatents.com](http://www.janssenpatents.com)

©2013 - 2019 Actelion Pharmaceuticals US, Inc. Todos los derechos reservados.

**GUÍA DEL MEDICAMENTO  
OPSUMIT® (OP-sum-it)  
(macitentan)  
comprimidos**

Lea esta Guía del medicamento antes de comenzar a usar OPSUMIT y cada vez que tenga un reabastecimiento. Es posible que este material contenga información nueva. Esta Guía del medicamento no reemplaza la consulta con su proveedor de atención médica acerca de su enfermedad o su tratamiento.

**¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre OPSUMIT?**

- **Defectos de nacimiento graves.**

**OPSUMIT puede causar defectos de nacimiento graves si se toma durante el embarazo.**

- **Las mujeres no deben estar embarazadas cuando empiecen a tomar OPSUMIT ni quedar embarazadas durante el tratamiento con OPSUMIT.**
- Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben tener una prueba de embarazo negativa antes de comenzar el tratamiento con OPSUMIT, cada mes durante el tratamiento con OPSUMIT y 1 mes después de suspender OPSUMIT. Hable con su proveedor de atención médica sobre su ciclo menstrual. Su proveedor de atención médica decidirá cuándo realizar la prueba de embarazo y ordenará una prueba de embarazo según su ciclo menstrual.
  - Las mujeres que pueden quedar embarazadas son mujeres que:
    - han entrado en la pubertad, incluso si no han comenzado su período menstrual, **y**
    - tienen un útero, **y**
    - no han pasado por la menopausia. La menopausia significa que no ha tenido un período menstrual durante al menos 12 meses por razones naturales, o que le han extirpado los ovarios.
  - Las mujeres que no pueden quedar embarazadas son mujeres que:
    - aún no han entrado en la pubertad, **o**
    - no tienen útero, **o**
    - han pasado por la menopausia. La menopausia significa que no ha tenido un período menstrual durante al menos 12 meses por razones naturales, o que le han extirpado los ovarios, **o**
    - son infértiles por otras razones médicas y esta infertilidad es permanente y no se puede revertir.

**Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben usar dos métodos anticonceptivos aceptables durante el tratamiento con OPSUMIT y durante un mes después de suspender OPSUMIT porque es posible que el medicamento todavía esté en el cuerpo.**

- Si ha tenido una ligadura de trompas, tiene un implante de progesterona o tiene un DIU (dispositivo intrauterino), estos métodos se pueden usar solos y no se necesita ningún otro método anticonceptivo.
- Hable con su proveedor de atención médica o ginecólogo (un médico que se especializa en reproducción femenina) para conocer las opciones de métodos anticonceptivos aceptables que puede usar para prevenir el embarazo durante el tratamiento con OPSUMIT.
- Si decide que desea cambiar el método anticonceptivo que usa, hable con su proveedor de atención médica o ginecólogo para asegurarse de elegir otro método anticonceptivo aceptable.

**Consulte el siguiente cuadro para conocer las Opciones anticonceptivas aceptables durante el tratamiento con OPSUMIT.**



**Opciones anticonceptivas aceptables**

Opción 1	Opción 2	Opción 3	Opción 4
<b>Un método de esta lista:</b>	<b>Un método de esta lista:</b>	<b>Un método de esta lista:</b>	<b>Un método de esta lista:</b>
Dispositivo intrauterino estándar (DIU de cobre T 380A) Sistema intrauterino (SIU LN <sub>g</sub> 20: SIU de progesterona) Implante de progesterona Ligadura de trompas	Anticonceptivos orales de estrógeno y progesterona ("la píldora") Parche transdérmico de estrógeno y progesterona Anillo vaginal Inyección de progesterona	Diafragma con espermicida Capuchón cervical con espermicida	Vasectomía de la pareja
	<b>MÁS Un método de esta lista:</b>	<b>MÁS Un método de esta lista:</b>	<b>MÁS Un método de esta lista:</b>
	Condón masculino Diafragma con espermicida Capuchón cervical con espermicida	Condón masculino	Condón masculino Diafragma con espermicida Capuchón cervical con espermicida Anticonceptivos orales de estrógeno y progesterona ("la píldora") Parche transdérmico de estrógeno y progesterona Anillo vaginal Inyección de progesterona

- **No tenga relaciones sexuales sin protección. Hable con su proveedor de atención médica o farmacéutico de inmediato si tiene relaciones sexuales sin protección o si cree que su método anticonceptivo ha fallado. Su proveedor de atención médica puede hablar con usted sobre el uso de métodos anticonceptivos de emergencia.**
- **Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si no tuvo su periodo menstrual o si cree que puede estar embarazada.**

Si usted es padre/madre o la persona encargada del cuidado de una niña que comenzó a tomar OPSUMIT antes de llegar a la pubertad, debe controlar a su hija con regularidad para ver si está desarrollando signos de pubertad. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si nota que está desarrollando botones mamarios o vello púbico. Su proveedor de atención médica debe decidir si su hija ha alcanzado la pubertad. **Su hija puede llegar a la pubertad antes de tener su primer período menstrual.**

Las mujeres solo pueden recibir OPSUMIT a través de un programa restringido llamado Programa de Estrategia de Mitigación y Evaluación de Riesgos (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS) de Macitentan. Si es una mujer que puede quedar embarazada, debe hablar con su proveedor de atención médica, comprender los beneficios y riesgos de OPSUMIT y aceptar todas las instrucciones del Programa de REMS de Macitentan.

Los hombres pueden recibir OPSUMIT sin participar en el Programa de REMS de Macitentan.

**¿Qué es OPSUMIT?**

- OPSUMIT es un medicamento recetado que se usa para tratar la hipertensión arterial pulmonar (HAP), que es la presión arterial alta en las arterias de los pulmones.
- OPSUMIT puede mejorar su capacidad para hacer ejercicio, mejorar algunos de sus síntomas y ayudar a retrasar el progreso de su enfermedad. OPSUMIT también puede reducir sus probabilidades de ser hospitalizado por HAP.
- Se desconoce si OPSUMIT es seguro y eficaz para niños.

### ¿Quién no debería tomar OPSUMIT?

**No tome OPSUMIT si está embarazada, planea quedar embarazada o queda embarazada durante el tratamiento con OPSUMIT. OPSUMIT puede causar defectos de nacimiento graves** (consulte la sección anterior en la Guía del medicamento llamada “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre OPSUMIT?”).

**No tome OPSUMIT si es alérgico al macitentan o a cualquiera de los ingredientes de OPSUMIT.** Consulte el final de esta Guía del medicamento para conocer la lista completa de componentes de OPSUMIT.

**Informe a su proveedor de atención médica sobre todas las enfermedades y todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos con receta y de venta libre, las vitaminas o los suplementos naturales.** OPSUMIT y otros medicamentos pueden interferir entre sí y provocar efectos secundarios. No comience a tomar ningún medicamento nuevo hasta que consulte con su proveedor de atención médica.

En especial, informe a su proveedor de atención médica si toma medicamentos para el VIH.

### ¿Cómo debo tomar OPSUMIT?

Una farmacia especializada le enviará OPSUMIT. Su proveedor de atención médica le dará todos los detalles.

- Tome OPSUMIT exactamente como se lo indica su proveedor de atención médica. No deje de tomar OPSUMIT salvo que su proveedor de atención médica se lo indique.
- Puede tomar OPSUMIT con o sin alimentos.
- Si toma demasiado OPSUMIT, llame a su proveedor de atención médica o acuda inmediatamente a la sala de emergencias del hospital más cercano.
- Si omite una dosis de OPSUMIT, tómela tan pronto lo recuerde ese mismo día. Tome la siguiente dosis en el horario habitual. No tome 2 dosis al mismo tiempo para compensar la dosis omitida.

### ¿Qué debo evitar mientras esté tomando OPSUMIT?

- **No debe quedar embarazada mientras esté tomando OPSUMIT.** Consulte la sección sobre defectos de nacimiento graves en la Guía del medicamento llamada “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre OPSUMIT?”. Si no tiene un período menstrual o cree que podría estar embarazada, llame a su proveedor de atención médica de inmediato.
- **Se desconoce si OPSUMIT pasa a la leche materna. No debe amamantar si toma OPSUMIT.** Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor manera de alimentar a su bebé si toma OPSUMIT.

### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de OPSUMIT?

**OPSUMIT puede causar efectos secundarios graves, entre los que se incluyen:**

- **defectos de nacimiento graves.** Consulte la sección “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre OPSUMIT?”.
- algunos medicamentos similares a OPSUMIT pueden causar problemas hepáticos. Su proveedor de atención médica debería indicarle análisis de sangre para comprobar el funcionamiento del hígado antes de comenzar a tomar OPSUMIT. Informe a su proveedor de atención médica si tiene alguno de los siguientes síntomas de problemas hepáticos mientras toma OPSUMIT.
  - náuseas o vómitos
  - dolor en la parte superior derecha del estómago
  - cansancio
  - pérdida de apetito
  - color amarillento en la piel o en la esclerótica
  - orina oscura
  - fiebre
  - picazón
- **la retención de líquidos** puede ocurrir semanas después de comenzar a tomar OPSUMIT. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene algún aumento de peso inusual o inflamación en los tobillos o las piernas. Su proveedor de atención médica buscará la causa de la retención de líquidos.

### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de OPSUMIT? (continuación)

- **pueden darse niveles bajos de glóbulos rojos (anemia) con el tratamiento con OPSUMIT, generalmente durante las primeras semanas después de comenzar la terapia. En algunos casos, puede ser necesario hacer una transfusión de sangre, pero esto no es común.** Su proveedor de atención médica le indicará análisis de sangre para comprobar su conteo de glóbulos rojos antes de comenzar a tomar OPSUMIT. Es posible que su proveedor de atención médica también deba indicarle estas pruebas durante el tratamiento con OPSUMIT.
- **disminución del recuento de espermatozoides.** OPSUMIT y otros medicamentos como OPSUMIT pueden causar una disminución del recuento de espermatozoides en los hombres que toman estos medicamentos. Un recuento reducido de espermatozoides puede afectar la capacidad de engendrar un hijo. Informe a su proveedor de atención médica si para usted es importante poder tener hijos.

Los efectos secundarios más comunes de OPSUMIT son:

- Congestión nasal o dolor de garganta
- Irritación de las vías respiratorias (bronquitis)
- Cefalea
- Gripe
- Infección de las vías urinarias

Comuníquese a su proveedor de atención médica si experimenta algún efecto secundario que le cause molestias y que no desaparezca. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de OPSUMIT. Para obtener más información, hable con su proveedor de atención médica o farmacéutico.

Llame a su médico para consultar sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios llamando a la FDA al 1-800-FDA-1088.

### ¿Cómo debo almacenar OPSUMIT?

- Almacene los comprimidos de OPSUMIT a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F).
- **Mantenga OPSUMIT y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

### Información general sobre OPSUMIT.

Los medicamentos algunas veces se recetan para fines distintos a los enumerados en una Guía del medicamento. No utilice OPSUMIT para tratar una afección para la que no fue recetado. No le dé OPSUMIT a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Este medicamento puede hacerles daño.

En esta Guía del medicamento, se resume la información más importante sobre OPSUMIT. Si desea obtener más información, hable con su proveedor de atención médica. Puede solicitarle a su proveedor de atención médica o farmacéutico información sobre OPSUMIT redactada especialmente para profesionales de atención médica. Para obtener más información, llame al 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) o visite [www.OPSUMIT.com](http://www.OPSUMIT.com).

### ¿Cuáles son los ingredientes de OPSUMIT?

**Componente activo:** macitentan

**Componentes inactivos:** lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polisorbato 80, povidona y glicolato sódico de almidón de tipo A. Los comprimidos están recubiertos con una película que contiene alcohol polivinílico, lecitina de soja, talco, dióxido de titanio y goma xantana.

Fabricado para:

Actelion Pharmaceuticals US, Inc.,  
una compañía de Janssen Pharmaceutical Company  
Titusville, NJ 08560, USA

Para obtener información sobre patentes visite [www.janssenpatents.com](http://www.janssenpatents.com)

© 2013 - 2019 Actelion Pharmaceuticals US, Inc. Todos los derechos reservados.