

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 el recuadro de advertencias.

- Según los datos en animales, OPSUMIT puede causar daño fetal si se utiliza durante el embarazo (4.1, 5.1, 8.1).
- Mujeres con capacidad reproductiva: descartar la posibilidad de un embarazo antes del inicio del tratamiento. Evitar el embarazo antes del inicio del tratamiento, durante el tratamiento y durante un mes después del tratamiento con métodos anticonceptivos eficaces (2.2, 8.3).
- Cuando se detecte un embarazo, suspenda OPSUMIT lo antes posible (5.1).

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Recuadro de advertencias	4/2025
Posología y forma de administración (2.2)	4/2025
Advertencias y precauciones (5.1)	4/2025
Eliminación de Advertencias y precauciones (5.2)	4/2025

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) en adultos a fin de reducir los riesgos de progresión de la enfermedad y la hospitalización por HAP (1.1).

POSOLOGÍA 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).

DOSIS Y CONCENTRACIONES

- Comprimido: 10 mg (3)

Comprimidos de OPSUMIT® (macitentan)

CONTRAINDICACIONES

- Embarazo (4.1)
- Hipersensibilidad (4.2)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Los ERA causan hepatotoxicidad e insuficiencia hepática. Se deben obtener los valores de enzimas hepáticas iniciales y controlar según esté clínicamente indicado. (5.2)
- La retención de líquidos puede requerir intervención. (5.3)
- Disminución de la hemoglobina. (5.4)
- Edema pulmonar en pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar. Si se confirma, suspenda el tratamiento. (5.5)
- Se han observado disminuciones en el recuento de espermatozoides en pacientes que toman ERA. (5.6)

REACCIONES ADVERSAS

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

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Actelion al 1-800-526-7736 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Los inductores potentes de CYP3A4 (rifampin) reducen la exposición al macitentan: evite la coadministración con OPSUMIT. (7.1, 12.3)
- Los inhibidores potentes de CYP3A4 (ketoconazole, ritonavir) aumentan la exposición a macitentan: evite la coadministración con OPSUMIT. (7.2, 12.3)
- Los inhibidores duales moderados de CYP3A4 y CYP2C9 (fluconazole, amiodarone) o el uso de inhibidores combinados de CYP3A4 y CYP2C9 pueden aumentar la exposición a macitentan: evite la coadministración con OPSUMIT. (7.3, 12.3)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Lactancia: aconseje no amamantar. (8.2)

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

Revisado: 4/2025

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: TOXICIDAD EMBRIOFETAL

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Hipertensión arterial pulmonar

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

3 DOSIS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

- 4.1 Embarazo
- 4.2 Hipersensibilidad

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia postcomercialización

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 NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución 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 mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

ADVERTENCIA: TOXICIDAD EMBRIOFETAL

OPSUMIT está contraindicado durante el embarazo porque puede causar daños fetales según los datos obtenidos en animales [consulte Contraindicaciones (4.1), Advertencias y precauciones (5.1), Uso en poblaciones específicas (8.1)].

Por lo tanto, en mujeres en edad fértil, se debe descartar la posibilidad de un embarazo antes del inicio del tratamiento con OPSUMIT. Aconsejar el uso de métodos anticonceptivos eficaces antes del inicio del tratamiento, durante el tratamiento y durante un mes después de interrumpir el tratamiento con OPSUMIT [consulte Posología y forma de administración (2.2), Uso en poblaciones específicas (8.3)]. Cuando se detecte un embarazo, interrumpa el tratamiento con OPSUMIT lo antes posible [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

1 INDICACIONES Y 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) en adultos 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 descartar la posibilidad de embarazo antes de iniciar el tratamiento con OPSUMIT en mujeres con capacidad reproductiva [consulte el Recuadro de advertencias, Contraindicaciones (4.1), Advertencias y precauciones (5.1) y Uso en poblaciones específicas (8.3)].

3 DOSIS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: 10 mg, recubierto con película biconvexo, 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**

Según los datos de los estudios de reproducción en animales, OPSUMIT puede causar daño fetal cuando se administra a una paciente embarazada y está contraindicado durante el embarazo. Los datos disponibles en humanos para los ERA no establecen la presencia o ausencia de defectos congénitos importantes relacionados con el uso de OPSUMIT. Informe a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Realice una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con OPSUMIT. Aconseje a las pacientes que puedan quedar embarazadas que utilicen métodos anticonceptivos eficaces antes del inicio del tratamiento, durante el tratamiento y durante un mes después de la interrupción del tratamiento con OPSUMIT. Cuando se detecte un embarazo, se interrumpirá el uso lo antes posible [consulte Posología y forma de administración (2.2), Contraindicaciones (4.1) y Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)].

5.2 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 ULN	3.4 %	4.5 %
>8 x ULN	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 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 ULN, 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.

5.3 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.

5.4 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)].

5.5 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.

5.6 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 las siguientes:

- Toxicidad embriofetal [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]
- Hepatotoxicidad [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]
- Retención de líquidos [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]
- Disminución de la hemoglobina [consulte Advertencias y precauciones (5.4)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, los índices de reacciones adversas observados en los 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 (14.1)].

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 postcomercialización

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 mediastinales, torácicos y respiratorios: 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 (5.2)].

Trastornos generales y afecciones en el lugar de 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 (5.3)].

Trastornos cardíacos: hipotensión sintomática.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Inductores potentes de CYP3A4

Los inductores potentes de CYP3A4, como rifampin, reducen significativamente la exposición a 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 ketoconazole 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 fluconazole, 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 fluconazole y amiodarone) [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). Los datos disponibles procedentes de informes posteriores a la comercialización y de la bibliografía publicada durante decenios de uso con ERA del mismo grupo que OPSUMIT no han identificado un mayor riesgo de defectos congénitos importantes; sin embargo, estos datos son limitados. Las limitaciones metodológicas de estos informes posteriores a la comercialización y la bibliografía publicada son la falta de un grupo de control, la información limitada sobre la dosis, la duración y la cronología de la exposición al fármaco y los datos omitidos. Estas limitaciones impiden establecer una estimación fiable del riesgo de resultados fetales y neonatales adversos con el uso materno de ERA. 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 de base estimado de defectos significativos de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos de nacimiento, pérdidas u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos significativos de nacimiento y aborto espontáneo en embarazos identificados clínicamente es de 2 % a 4 % y de 15 % a 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno/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 una disminución 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 durante el tratamiento con OPSUMIT.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Según los datos de los estudios de toxicidad de reproducción en animales, OPSUMIT puede causar daño fetal, incluidos defectos de nacimiento y muerte fetal, cuando se administra a una embarazada y está contraindicado durante el embarazo [consulte Contraindicaciones (4.1) y Uso en poblaciones específicas (8.1)].

Prueba de embarazo

Compruebe que las pacientes con capacidad reproductiva no están embarazadas antes de iniciar 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 analizar los riesgos para el embarazo y el feto.

Anticoncepción

Las pacientes que puedan quedar embarazadas y que estén usando OPSUMIT deben usar un método anticonceptivo eficaz antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento y durante un mes después de la interrupción del tratamiento con OPSUMIT para prevenir el embarazo [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 (5.6), Reacciones adversas (6.1) y Toxicología no clínica (13.1)].

8.4 Uso pediátrico

No se estableció la seguridad y eficacia de OPSUMIT en pacientes pediátricos para el tratamiento de la HAP.

OPSUMIT se evaluó en 148 pacientes pediátricos de 2 a 17 años de edad con HAP en un único ensayo abierto y aleatorizado con un período de extensión en el que todos los pacientes recibieron tratamiento. El ensayo no demostró un beneficio clínico de OPSUMIT en comparación con el estándar de atención en el tratamiento de la HAP. No se puede descartar que un ensayo con un diseño diferente demuestre un beneficio clínico en esta población de pacientes. Las reacciones adversas observadas en el ensayo fueron de naturaleza similar a las notificadas en ensayos clínicos en adultos.

8.5 Uso geriátrico

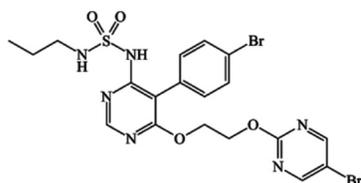
Del número total de sujetos en el estudio clínico de OPSUMIT para la HAP, el 14 % tenía 65 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

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)oxi]etoxi]-4-pirimidinil]-N'-propilsulfamida. Tiene una fórmula molecular de C₁₉H₂₀Br₂N₆O₄S 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 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.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La endotelina (ET)-1 y sus receptores (ET_A y ET_B) 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 ET_A y ET_B. 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/m² (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 a 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_{ss}/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 inhibidores 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.

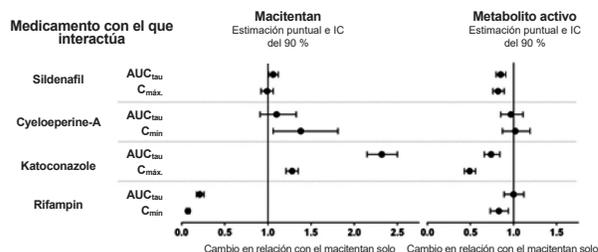
No se espera que macitentan y su metabolito activo tengan una interacción significativa con transportadores de medicamentos como el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP1B1, OATP1B3), la proteína de extrusión de múltiples medicamentos y toxinas (MATE-1, MATE-2K), la bomba de exportación 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 ketoconazole [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 fluconazole (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

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

Sildenafil: En el estado estable, 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 (noretisterone 1 mg y ethinyl estradiol 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 rosuvastatin 10 mg).

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, 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

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 ≥15 % desde los valores iniciales 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.

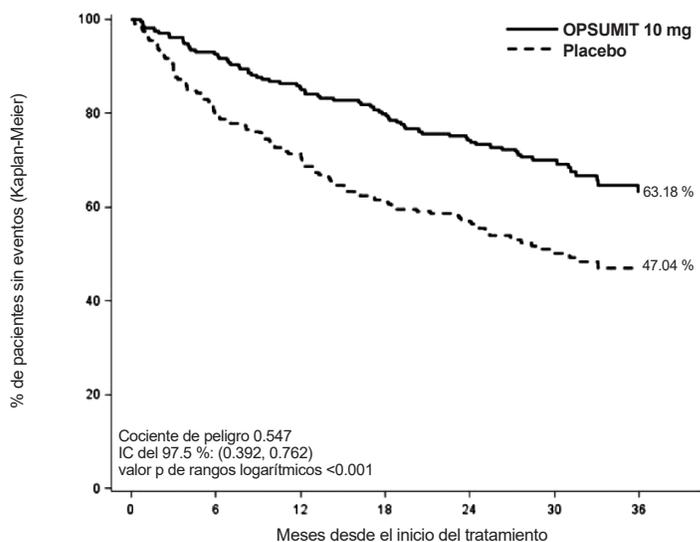
La HAP idiopática o hereditaria fue la etiología más común en la población de estudio (57 %) seguida de la HAP causada por trastornos del tejido conectivo (31 %), la HAP causada por cardiopatía congénita con derivaciones reparadas (8 %) y la HAP causada por otras etiologías [medicamentos y toxinas (3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



Número en riesgo	0	6	12	18	24	30	36
OPSUMIT 10 mg	242	208	187	171	155	91	41
Placebo	250	188	160	135	122	64	23

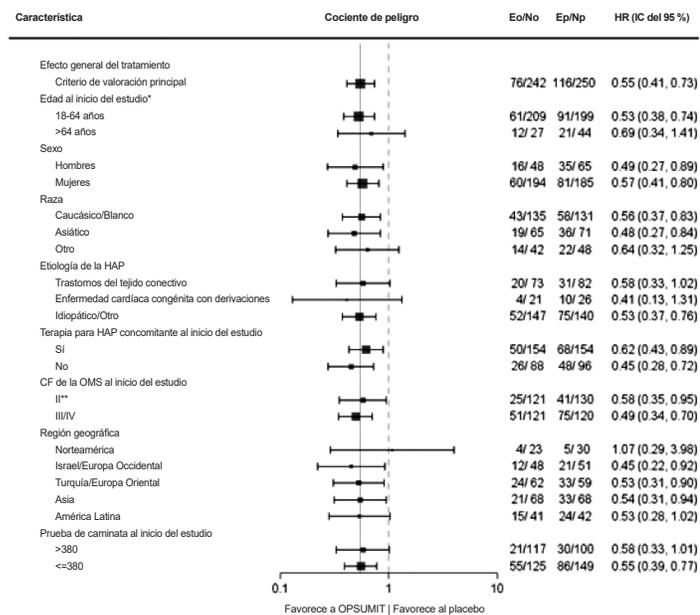
Tabla 3: Resumen de los eventos del criterio de valoración principal

	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

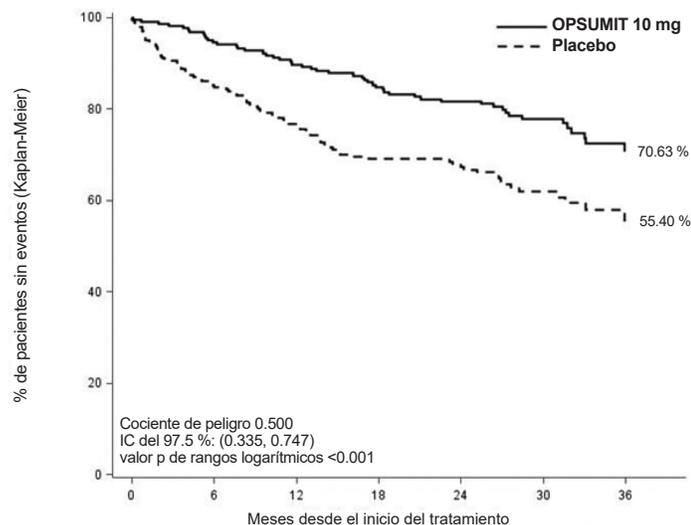


* hubo 6 pacientes con OPSUMIT y 7 con placebo que eran menores de 18 años
 ** incluye 1 paciente con OPSUMIT con una CF I de la OMS al inicio

Co = 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 (97.5 % IC 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 FC 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:

Blísteres 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)

Conservar 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 efectivos antes del inicio del tratamiento con OPSUMIT, durante el tratamiento y hasta un mes después de la interrupción del tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben tener una prueba de embarazo negativa antes del tratamiento con OPSUMIT [consulte Contraindicaciones (4.1) y Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)].

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.

Se debe informar 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.

Repase la Guía del medicamento 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 [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

Comprimidos de OPSUMIT® (macitentan)

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 [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

Fabricado para:

Actelion Pharmaceuticals US, Inc.
Titusville, NJ 08560, EE. UU.

Para información de patentes: www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2013 - 2019

**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 de 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 congénitos 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 en edad fértil deberán dar negativo en una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con 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 utilizar métodos anticonceptivos efectivos antes de comenzar el tratamiento con OPSUMIT, durante el tratamiento y un mes después de dejar de tomar OPSUMIT, ya que el medicamento puede permanecer en el organismo.

- 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.
- **No mantenga 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 alcanzar la pubertad antes de su primer período menstrual.**

Si usted es una mujer que puede quedar embarazada, debe hablar con su proveedor de atención médica para entender los beneficios y riesgos de OPSUMIT.

¿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 en niños.

¿Quién no debe 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 componentes 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 causar otros 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 tome 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, que incluyen los siguientes:

- **Defectos congénitos graves.** Consulte la sección “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre OPSUMIT?”
- Algunos medicamentos que son como 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 del apetito
 - Color amarillento en la piel o en la esclerótica (parte blanca) de los ojos
 - Orina oscura
 - Fiebre
 - Comezón
- 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.
- **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 podría necesitarse una transfusión de sangre, pero esto no es frecuente.** 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 disminución del número de espermatozoides en 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)
- Dolor de cabeza
- 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 efectos secundarios posibles de OPSUMIT. Para obtener más información, hable con su proveedor de atención médica o farmacéutico.

Llame a su proveedor de atención médica 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 1-800-526-7736 o visite www.OPSUMIT.com.

¿Cuáles son los componentes 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.

Titusville, NJ 08560, EE. UU.

Para información de patentes: www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2013 - 2019

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos.

Revisado: 4/2025

cp-237214v7