

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Opsumit 10 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de macitentan.

### Excipiente(s) con efecto conocido

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

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película (comprimido).

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

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

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

Se ha demostrado su eficacia en una población con HAP, incluidos HAP idiopática o heredable, HAP asociada a trastornos del tejido conjuntivo e HAP asociada a cardiopatía congénita corregida simple (ver sección 5.1).

### **4.2 Posología y forma de administración**

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

#### Posología

La dosis recomendada es de 10 mg una vez al día.

#### Poblaciones especiales

##### *Edad avanzada*

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección 5.2). Existe una experiencia clínica limitada en pacientes mayores de 75 años. Por tanto, Opsumit se debe utilizar con precaución en esta población (ver sección 4.4).

##### *Insuficiencia hepática*

Según los datos de farmacocinética, no se precisan ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa (ver las secciones 4.4 y 5.2). Sin embargo, no existe experiencia

clínica con el uso de macitentan en pacientes con HAP e insuficiencia hepática moderada o severa. Opsumit no se debe iniciar en pacientes con insuficiencia hepática severa, o elevación clínicamente significativa de las aminotransferasas hepáticas (3 veces por encima del Límite Superior de Normalidad ( $>3 \times \text{LSN}$ ); ver las secciones 4.3 y 4.4).

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de macitentan en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

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

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

### **4.3 Contraindicaciones**

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

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

#### Función hepática

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

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

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

#### Concentración de hemoglobina

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

#### Enfermedad venooclusiva pulmonar

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

#### Uso en mujeres en edad fértil

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

#### Uso concomitante con inductores potentes del CYP3A4

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

#### Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4

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

#### Insuficiencia renal

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

#### Edad avanzada

Existe una experiencia clínica limitada con macitentan en pacientes mayores de 75 años, por lo que Opsumit se debe utilizar con precaución en esta población (ver sección 4.2).

## Excipientes

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

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

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

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Estudios *in vitro*

Las enzimas CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19 del citocromo P450 intervienen en el metabolismo de macitentan y la formación de sus metabolitos (ver sección 5.2). Macitentan y su metabolito activo no tienen efectos inhibidores o inductores clínicamente relevantes en las enzimas del citocromo P450.

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

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

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

### Estudios *in vivo*

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

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

*Warfarina:* Macitentan administrado como dosis múltiples de 10 mg una vez al día no tuvo efectos sobre la exposición a S-warfarina (sustrato del CYP2C9) o R-warfarina (sustrato del CYP3A4) después de una dosis única de 25 mg de warfarina. El efecto farmacodinámico de warfarina en el cociente normalizado internacional (INR) no se vio afectado por macitentan. La farmacocinética de macitentan y su metabolito activo no se vieron afectados por el efecto de la warfarina.

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

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

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

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

#### Población pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado solo en adultos.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Uso en mujeres en edad fértil/Contracepción en hombre y mujeres

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

#### Embarazo

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

#### Lactancia

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

#### Fertilidad masculina

Se observó atrofia tubular testicular en animales macho después del tratamiento con macitentan (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia de este hallazgo para los humanos, aunque no puede descartarse un deterioro de la espermatogénesis.

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

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

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son nasofaringitis (14%), cefalea (13,6%) y anemia (13,2%, ver sección 4.4). La mayoría de las reacciones adversas que se produjeron fueron de intensidad leve a moderada.

### Tabla de reacciones adversas

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

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes (de  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras (de  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ); desconocida (no se puede estimar con los datos disponibles).

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Infecciones e infestaciones	Muy Frecuentes	Nasofaringitis
	Muy Frecuentes	Bronquitis
	Frecuentes	Faringitis
	Frecuentes	Gripe
	Frecuentes	Infección urinaria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy Frecuentes	Anemia, hemoglobina disminuida <sup>5</sup>
	Frecuentes	Leucopenia <sup>6</sup>
	Frecuentes	Trombocitopenia <sup>7</sup>
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aminotransferasas elevadas <sup>4</sup>
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad (p.ej., angioedema, prurito, erupción) <sup>1</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Muy Frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión <sup>2</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Congestión nasal <sup>1</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy Frecuentes	Edema, retención de líquidos <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Información obtenida del análisis de datos acumulados de estudios controlados con placebo.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

### ***Anomalías analíticas***

#### **<sup>4</sup> Aminotransferasas hepáticas**

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

#### **<sup>5</sup> Hemoglobina**

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

#### **<sup>6</sup> Leucocitos**

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

#### **<sup>7</sup> Trombocitos**

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

### **Población pediátrica**

No se ha establecido todavía la seguridad de macitentan en niños y adolescentes menores de 18 años.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

## **4.9 Sobredosis**

Macitentan se ha administrado en una dosis única de hasta 600 mg en sujetos sanos. Se observaron reacciones adversas de cefalea, náuseas y vómitos. En caso de sobredosis, se deben adoptar medidas



habituales de soporte, según proceda. Debido al alto grado de unión a proteínas de macitentan, es improbable que la diálisis resulte efectiva.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

#### Mecanismo de acción

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

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

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *Eficacia en pacientes con hipertensión arterial pulmonar*

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

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

El criterio principal de valoración fue el tiempo hasta la primera incidencia de un evento de morbilidad o mortalidad, hasta el final del tratamiento doble ciego, definido como la muerte, o septostomía auricular, o trasplante de pulmón o inicio de prostanoides intravenosos (i.v.) o subcutáneos (s.c.), u otro empeoramiento de la HAP. Otro empeoramiento de la HAP se definió como la presencia de los tres componentes siguientes: una reducción mantenida en la distancia recorrida en 6 minutos (TM6M) de al menos el 15% respecto a basal, un deterioro de los síntomas de HAP (deterioro de la CF de la OMS o insuficiencia cardíaca derecha) y la necesidad de un nuevo tratamiento para la HAP. Todos los eventos fueron adjudicados y confirmados por un comité ciego de eventos clínicos independiente.

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

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

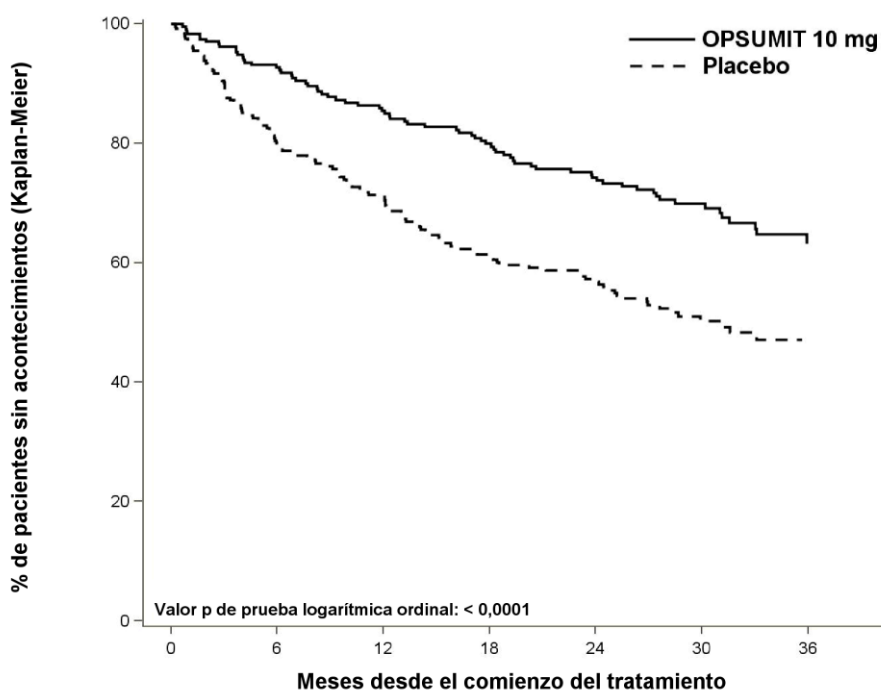
La HAP idiopática o heredable fue la etiología más frecuente de la población del estudio (57%), seguida de HAP debida a trastornos del tejido conjuntivo (31%), HAP asociada a cardiopatía congénita corregida simple (8%) e HAP asociada a otras etiologías (medicamentos y toxinas [3%] y VIH [1%]).

### Criterios de valoración

El tratamiento con macitentan 10 mg dio lugar a una reducción del riesgo del 45% (hazard ratio [HR] 0,55; IC del 97,5%: 0,39 a 0,76; *p* de la prueba del logaritmo del rango < 0,0001) del criterio de valoración compuesto de morbilidad y mortalidad hasta el FdT frente a placebo [Figura 1 y Tabla 1]. El efecto terapéutico se estableció de forma precoz y se mantuvo.

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

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



Pacientes en riesgo							
OPSUMIT 10 mg	242	208	187	171	155	91	41
Placebo	250	188	160	135	122	64	23

**Tabla 1** Resumen de eventos de morbilidad-mortalidad

Criterios de valoración y estadística	Pacientes con eventos		Comparación de tratamientos: macitentan 10 mg frente a placebo			
	Placebo (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)	Reducción de riesgo absoluta	Reducción de riesgo relativo (IC del 97,5%)	CRI <sup>a</sup> (IC del 97,5%)	<i>p</i> de la prueba del logaritmo del rango
Eventos de morbilidad-mortalidad <sup>b</sup>	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001

<b>Muerte<sup>c</sup> n (%)</b>	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
<b>Deterioro de la HAP n (%)</b>	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%; 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
<b>Inicio de prostanoides i.v./s.c. n (%)</b>	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			
<sup>a</sup> = basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox <sup>b</sup> = % de pacientes con un evento a los 36 meses = $100 \times (1 - \text{cálculo de KM})$ <sup>c</sup> = muerte por cualquier causa hasta el FdE independientemente del deterioro previo						

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

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

#### Criterios de valoración sintomáticos

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

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

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

#### Criterios de valoración hemodinámicos

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

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con macitentan en todos los subconjuntos de la población pediátrica para la HAP (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

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

sujetos sanos. La exposición a macitentan en pacientes con HAP fue de forma aproximada 1,2 veces superior que en sujetos sanos. La exposición al metabolito activo, que es de forma aproximada 5 veces menos potente que macitentan, fue de forma aproximada 1,3 veces superior respecto a los sujetos sanos. La farmacocinética de macitentan en los pacientes con HAP no se vio influenciada por la gravedad de la enfermedad.

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

### Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas de macitentan se alcanzan 8 horas después de la administración, aproximadamente. A partir de entonces, las concentraciones plasmáticas de macitentan y su metabolito activo se reducen lentamente, con una semivida de eliminación aparente de aproximadamente 16 horas y 48 horas, respectivamente.

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

### Distribución

Macitentan y su metabolito activo se unen de forma importante a las proteínas plasmáticas (> 99%), principalmente a la albúmina y, en menor medida, a la alfa-1-glucoproteína ácida. Macitentan y su metabolito activo ACT-132577 se distribuyen bien en los tejidos tal como indica un volumen de distribución ( $V_{ss}/F$ ) aparente de aproximadamente 50 L y 40 L para macitentan y ACT-132577, respectivamente.

### Biotransformación

Macitentan tiene cuatro vías metabólicas principales. La despropilación oxidativa de la sulfamida proporciona un metabolito farmacológicamente activo. Esta reacción depende del sistema del citocromo P450, principalmente CYP3A4 (de forma aproximada el 99%) con contribuciones mínimas de CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19. El metabolito activo circula en el plasma humano y puede contribuir al efecto farmacológico. Otras vías metabólicas proporcionan productos sin actividad farmacológica. Varios miembros de la familia CYP2C, como CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19, así como CYP3A4, intervienen en la formación de estos metabolitos.

### Eliminación

Macitentan solo se excreta después de un amplio metabolismo. La principal vía de excreción es a través de la orina, que representa de manera aproximada la eliminación del 50% de la dosis.

### Poblaciones especiales

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

### Insuficiencia renal

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

### Insuficiencia hepática

La exposición a macitentan se redujo en un 21%, 34% y 6% y, la del metabolito activo en un 20%, 25% y 25% en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada o severa, respectivamente. Esta reducción no se considera clínicamente relevante (ver las secciones 4.2 y 4.4).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

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

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

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

Se observó dilatación tubular testicular en estudios de toxicidad crónica con ratas y perros macho con márgenes de seguridad de 11,6 y 5,8, respectivamente. La dilatación tubular fue totalmente reversible. Después de 2 años de tratamiento, se observó atrofia tubular testicular en ratas con una exposición 4 veces superior a la humana. Se observó hipoespermatoogénesis en el estudio de carcinogenicidad de larga duración en ratas y en estudios de toxicidad a dosis repetidas en perros tratados con dosis que proporcionaron márgenes de seguridad de 9,7 en ratas y de 23 en perros. Los márgenes de seguridad para la fertilidad fueron 18 para las ratas macho y de 44 para las ratas hembra. No se observaron hallazgos testiculares en ratones después del tratamiento de hasta 2 años. Se desconoce el efecto de macitentan en la fertilidad masculina humana (ver sección 4.6).

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

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

## **6.1 Lista de excipientes**

### Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina (E460i)  
Almidón glicolato de sodio tipo A  
Povidona K-30  
Estearato de magnesio (E572)  
Polisorbato 80 (E433)

### Recubrimiento con película

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

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

5 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

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

Fecha de la primera autorización: 20/diciembre/2013.

Fecha de la última renovación: 23/agosto/2018

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

03/2021

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