



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN Nº 0257

BUENOS AIRES, 11 ENE 2017

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-009990-16-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOTOSCANA FARMA S.A., en representación de ACTELION PHARMACEUTICALS LTD., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada OPSUMIT / MACITENTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, MACITENTAN 10 mg, aprobada por Certificado Nº57.623.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y 2349/97 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

UP
huf

7



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada OPSUMIT / MACITENTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, MACITENTAN 10 mg; aprobada por Certificado N° 57.623 y Disposición N° 1705/15, propiedad de la firma BIOTOSCANA FARMA S.A., en representación de ACTELION PHARMACEUTICALS LTD., cuyos textos constan de fojas 272 a 310, para los prospectos y de fojas 331 a 348, para la información para el paciente.

✓

UP
Incl



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

0 2 5 7

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1705/15 los prospectos autorizados por las fojas 272 a 284 y la información para el paciente autorizada por las fojas 331 a 336, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.623 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009990-16-0

DISPOSICIÓN N°

Jfs

0 2 5 7

Dr. ROBERTO LEON
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

UP
Anup



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A. 7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **0257** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.623 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BIOTOSCANA FARMA S.A., en representación de ACTELION PHARMACEUTICALS LTD., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: OPSUMIT / MACITENTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, MACITENTAN 10 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1705/15.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007944-14-6.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 1705/15.	Prospectos de fs. 272 a 310, corresponde desglosar de fs. 272 a 284. Información para el paciente de fs. 331 a 348, corresponde desglosar de fs. 331 a 336.-

1

Handwritten signature/initials on the left margin.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BIOTOSCANA FARMA S.A., en representación de ACTELION PHARMACEUTICALS LTD., Titular del Certificado de Autorización N° 57.623 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

11 ENE 2017

Expediente N° 1-0047-0000-009990-16-0

DISPOSICIÓN N° **0257**

Jfs


Dr. ROBERTO LEÓN
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



BIOTOSCANA



**Proyecto de Prospecto
OPSUMIT**

0257

MACITENTAN 10 mg

11 ENE 2017

Comprimidos recubiertos

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Industria Italiana

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN DE COMPRIMIDO RECUBIERTO

Macitentan 10 mg

Excipientes:

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato	38,86mg
Celulosa microcristalina (E460i)	15,75mg
Almidón glicolato de sodio tipo A	2,80mg
Povidona	2,10mg
Estearato de magnesio (E572)	0,35mg
Polisorbato 80 (E433)	0,14mg

Recubrimiento:

Alcohol polivinílico (E1203)	1,27mg
Dióxido de titanio (E171)	0,9mg
Talco (E553b)	0,56mg
Lecitina, soja (E322)	0,06mg
Goma xantana (E415)	0,01mg

ACCION TERAPÉUTICA

Código ATC: C02KX04

INDICACIONES 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), para reducir la morbilidad y el riesgo de muerte.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción

AFOLEGADO

Farm. Fernando A. Lopardo
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

uf



BIOTOSCANA



La endotelina (ET)-1 y sus receptores (ETA y ETB) 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.

0257

Macitentan es un antagonista potente de los receptores de la endotelina ETA y ETB, activo por vía oral, que impide la unión de la ET-1 a sus receptores. Macitentan presenta gran afinidad y ocupación mantenida de los receptores de ET en células del músculo liso de la arteria pulmonar humana y tiene propiedades fisicoquímicas que favorecen la penetración en el tejido pulmonar enfermo.

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

Farmacocinética

La farmacocinética de macitentan y su metabolito activo se han documentado principalmente en individuos sanos. La exposición a macitentan en pacientes con HAP fue aproximadamente 1,3 veces superior que en individuos sanos (tanto para el ABC y para la C_{max}). La exposición al metabolito activo, que es aproximadamente 5 veces menos potente que macitentan, fue aproximadamente 1,3 veces superior respecto a los individuos sanos. La farmacocinética de macitentan en los pacientes con HAP no se vio influenciada por la gravedad de la enfermedad. Después de la administración repetida, la farmacocinética de macitentan es dosis-proporcional hasta los 10 mg, inclusive.

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas de macitentan se alcanzan aproximadamente 8 horas después de la administración. A partir de entonces, las concentraciones plasmáticas de macitentan y su metabolito activo se reducen lentamente, con una semivida de eliminación aparente de aproximadamente 16 horas y 48 horas, respectivamente. En individuos sanos, la exposición a macitentan y su metabolito activo permanece inalterada en presencia de alimentos y, por tanto, macitentan se puede tomar con o sin alimentos.

Distribución

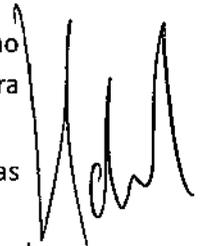
Macitentan y su metabolito activo ACT-132577 se distribuyen bien en los tejidos tal como indica un volumen de distribución (V_{ss}/F) aparente de aproximadamente 50 L y 40 L para macitentan y ACT-132577, respectivamente.

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-glicoproteína ácida.

Biotransformación

Macitentan tiene cuatro vías metabólicas principales. La despropilación oxidativa de la sustancia proporciona un metabolito farmacológicamente activo. Esta reacción depende del sistema citocromo P450, principalmente CYP3A4 (aproximadamente el 99%) con contribuciones mínimas

APODERADO

firmado por 
Director Técnico
Biotoscana Farmacéutica S.A.

ref



BIOTOSCANA



e 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

0 2 5 7

Macitentan solo se excreta después de un amplio metabolismo. La principal vía de excreción es a través de la orina, que representa aproximadamente 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.

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.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

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

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.

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

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

Los 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 a exposiciones superiores a 7 y 23 veces la exposición terapéutica humana, en ratas y perros, respectivamente.

APODERADO

Farm. Fernando A. Lpardo
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

uf

**BIOTOSCANA**

Después de 2 años de tratamiento, se observó atrofia tubular testicular en ratas con una exposición 4 veces superior a la humana.

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

Macitentan fue teratogénico en conejos y ratas a exposiciones 32 y 48 veces la exposición terapéutica humana, respectivamente. 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.

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

Farmacodinámica

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

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

Eficacia y seguridad clínicas:

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, basado en eventos y de Fase 3 (SERAPHIN) en 742 pacientes con HAP sintomática, que fueron aleatorizados a tres grupos de tratamiento (para recibir placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] o 10 mg [N = 242] de macitentan una vez al día), con el fin de evaluar el efecto a largo plazo sobre la morbilidad y la mortalidad. En la etapa basal, la mayoría de los pacientes que participaron en el estudio (64%) recibieron 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 acontecimiento de morbilidad o mortalidad, hasta el final del tratamiento (EOT), definido como: muerte por cualquier causa, septostomía auricular, trasplante de pulmón o inicio de prostanoides intravenosos o subcutáneos, 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 empeoramiento de los síntomas de HAP (empeoramiento de la CF de la OMS o insuficiencia cardíaca derecha) y la necesidad de un nuevo tratamiento para la HAP. Un comité de adjudicación independiente, ciego en cuanto a la asignación al tratamiento, confirmó todos los acontecimientos.

La duración media del tratamiento fue de 101, 116, y 118 semanas para el grupo que recibió el placebo, el grupo tratado con 3 mg de macitentan, y el grupo tratado con 10 mg de macitentan, respectivamente, hasta un máximo de 188 semanas con macitentan. Los pacientes suspendieron el tratamiento antes de finalizar el estudio (EOS) fueron seguidos hasta el final de

025/7

APODERADO

Farm. Fernando A. Lopardo
Director Técnico
Biotoscana Farmá S.A.

sup

**BIOTOSCANA**

dicho estudio para controlar su estado general. La tasa de determinación para estos pacientes fue mayor al 95%.

La edad promedio de todos los pacientes fue de 46 años (rango de 12 a 85 años) siendo la mayoría caucásicos (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 (fármacos y toxinas [3%] y VIH [1%]).

El tratamiento con macitentan 10 mg, en comparación con el placebo produjo 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). El efecto terapéutico se estableció de forma precoz y se mantuvo durante el estudio.

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.

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

Otros criterios de valoración secundarios definidos en el protocolo del estudio fueron los cambios observados en la distancia recorrida en 6 minutos (TM6M) según la clase funcional de la OMS, y el tiempo hasta la muerte por cualquier causa. En comparación con el placebo, macitentan mostró efectos positivos y estadísticamente significativos. No se observaron diferencias significativas entre el macitentan y el placebo en relación a la mortalidad por cualquier causa.

Se evaluaron los parámetros hemodinámicos en un subgrupo de pacientes (placebo [N = 67], macitentan 10 mg [N = 57]) después de 6 meses de tratamiento. Los pacientes tratados con macitentan 10 mg lograron una reducción media del 36,5% (97,5% IC: 21,7 a 49,2%) en la resistencia vascular pulmonar y un aumento del 0,58 L/min/m² (97,5% IC: 0,28 a 0,93 L/min/m²) en el índice cardíaco, en comparación con el grupo tratado con el placebo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Opsumit resulta eficaz cuando se utiliza en monoterapia o en combinación con inhibidores de la fosfodiesterasa-5 o prostanoides inhalados/orales.

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

Opsumit se debe tomar por vía oral en una dosis de 10 mg una vez al día, con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos no se deben romper y se deben tragar enteros, con agua.

Pacientes con insuficiencia hepática

Según los datos de farmacocinética, no se precisan ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa [ver "Farmacodinámica"].

No existe experiencia clínica con el uso de macitentan en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Opsumit en este grupo de pacientes (ver "Advertencias y Precauciones de empleo")

APODERADO

insuficiencia hepática
Fam. Director Técnico
Biotoscana Fama S.A.

mp



BIOTOSCANA



0257

Pacientes con 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 con insuficiencia renal severa o sometido a diálisis.

Pacientes de edad avanzada

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver "farmacocinética").

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de macitentan en niños de menos de 12 años de edad. Existe una experiencia clínica limitada en pacientes mayores de 12 años. Se recomienda administrar una dosis de 10 mg una vez al día.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formulación.
- Embarazo.
- Mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos fiables.
- Antes de iniciar el tratamiento, valores elevados de aminotransferasas hepáticas (aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina amino transferasa (ALT) $> 3 \times$ LSN) (ver "Advertencias y precauciones de empleo").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO:

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 niveles basales elevados de aminotransferasas ($> 3 \times$ LSN). Debido a la falta de datos clínicos, el tratamiento con Opsumit no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa.

Se debe realizar una determinación de los niveles de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con Opsumit y repetir el estudio cuando el médico así lo indique.

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 $> 2 \times$ 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 que los niveles de enzimas hepáticas hayan retornado a los valores normales en pacientes que no han experimentado síntomas clínicos de daño hepático. Se recomienda el asesoramiento de **Farm. Fernando A. Lopardo** Director Técnico de Biotoscana Farm. S.A.

APODERADO

Handwritten signature/initials.

**BIOTOSCANA****0 2 5 7**

glucosa- galactosa no deben tomar Opsumit.

Interacciones

El metabolismo de macitentan a su metabolito activo es catalizado por el CYP3A4 y en menor medida por el CYP2C19. A concentraciones clínicamente relevantes, macitentan y su metabolito activo no son sustratos de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y OATP1B3); macitentan tampoco es un sustrato de la proteína de resistencia a multifármacos (P-gp, MDR-1). A concentraciones clínicamente relevantes, macitentan y su metabolito activo no tienen efectos inductores o inhibidores en las enzimas del citocromo P450 (CYP), ni inhiben a la mayoría de los transportadores hepáticos o renales de los principios activos, tales como P-gp, MDR-1, Mate1, Mate2-K, BSEP, NTCP, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 y OAT3.

A concentraciones clínicamente relevantes, macitentan inhibe BRCP *in vitro*.

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

Warfarina: Macitentan administrado como dosis múltiples de 10 mg una vez al día no tuvo efectos sobre la exposición a S-warfarina (sustrato del CYP2C9) o R-warfarina (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. El efecto farmacodinámico de la warfarina en el índice internacional normalizado (INR) no fue afectado por macitentan.

Los datos correspondientes no están disponibles para el acenocumarol y el fenprocumol

Sildenafil: En el estado de equilibrio, la exposición a sildenafil 20 mg tres veces al día durante la administración concomitante de macitentan 10 mg una vez al día, incrementó en un 15 % para el ABC y en un 26% para la C_{max}. La exposición al metabolito activo de sildenafil se incrementó en un 8 % para el ABC y en un 10% para la C_{max} durante la administración concomitante de macitentan. Sildenafil, un sustrato del CYP3A4, no afectó a la farmacocinética de macitentan (incremento del ABC en un 6 % y disminución de la C_{max} en un 1 %), mientras que hubo una reducción del 15% del ABC y una reducción del 18 % de la C_{max} para el metabolito activo de macitentan. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes. En un ensayo controlado con placebo en pacientes con HAP, se demostró la eficacia y la seguridad de macitentan en combinación con sildenafil.

Ketoconazol: En presencia de ketoconazol 400 mg al día, un inhibidor potente del CYP3A4, la exposición expresada como ABC de una dosis oral única de 10 mg de macitentan se incrementó en aproximadamente 2 veces. La C_{max} aumentó en un 28 % en presencia de ketoconazol. El ABC y la C_{max} del metabolito activo de macitentan se redujeron en un 26 % y en un 51 %, respectivamente. Debe tenerse precaución si macitentan se utiliza en forma simultánea con inhibidores potentes del CYP3A4.

Ciclosporina A: El tratamiento concomitante con Ciclosporina A 100 mg dos veces al día, un inhibidor combinado del CYP3A4 y OATP, no alteró la exposición en estado estacionario de macitentan (incremento del ABC en un 10 % y disminución de la C_{max} en un 3 %) ni de su metabolito activo (disminución en el ABC y la C_{max} en un 3% y 4%, respectivamente) en grado clínicamente relevante.

APODERADO

Farm. Fernando A. Lopardo
Ingeniero Técnico
Biotoscana Farma S.A.



BIOTOSCANA



Rifampicina: El tratamiento concomitante con rifampicina 600 mg al día, un potente inductor del CYP3A4, redujo la exposición en estado estacionario de macitentan expresado como ABC₀ y la C_{máx} en un 79% y 60 %, pero no afectó la exposición al metabolito activo (sin cambios en el ABC y un incremento de la C_{max} en un 17 %). Se debe considerar la disminución de la eficacia de macitentan en presencia de un potente inductor del CYP3A4 tal como la rifampicina.

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

Embarazo/ lactancia

Debido al alto riesgo de mortalidad para la madre y el niño, la hipertensión arterial pulmonar (HAP) constituye una contraindicación para el embarazo. Existe limitada información (casos aislados) sobre el uso de Opsumit durante el embarazo. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Los estudios experimentales en animales han demostrado su teratogenicidad. Las mujeres tratadas con Opsumit deben ser advertidas sobre el potencial riesgo del fármaco para el niño. Opsumit está contraindicado en el embarazo (ver "Contraindicaciones")

El tratamiento con Opsumit sólo se debe iniciar en mujeres en edad fértil una vez verificada la ausencia de embarazo, y cuando se haya proporcionado la información apropiada sobre métodos confiables de anticoncepción y verificado que se utiliza un sistema anticonceptivo confiable.

Las mujeres no deben embarazarse hasta 1 mes después de la suspensión de Opsumit.

Teniendo en cuenta la posible falla de los métodos anticonceptivos hormonales durante el tratamiento con Opsumit y considerando el riesgo de que el embarazo pueda agravar la hipertensión pulmonar, se recomienda realizar pruebas de embarazo durante el tratamiento con Opsumit para permitir una detección temprana del embarazo.

Se desconoce si macitentan se excreta en la leche materna. En ratas, macitentan y sus metabolitos se excretan durante la lactancia. **LA LACTANCIA NO ESTÁ RECOMENDADA DURANTE EL TRATAMIENTO CON OPSUMIT.**

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de



APODERADO

Farm. Fernando A. Lopardo
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

macitentan (como cefalea, hipotensión) a la hora de considerar la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas.

No se han realizado estudios en relación con el efecto de macitentan sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS:

Experiencia de los estudios clínicos: La seguridad de macitentan se evaluó en un ensayo controlado con placebo a largo plazo en 742 pacientes con HAP sintomática, en un estudio controlado con placebo en 379 pacientes con hipertensión esencial, y en un estudio controlado con placebo en 178 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

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

La frecuencia se informa de acuerdo con la clasificación de órganos con la siguiente definición: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$).

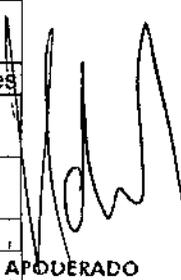
Tabla 1: Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	HAP Doble-ciego (SERAPHIN)		Agrupado doble-ciego (ver arriba)		Frecuencia*
	Macitentan 10 mg (N=242)	Placebo (N=249)	Macitentan 10 mg (N=423)	Placebo (N=370)	
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis	14%	10%	9%	7%	Muy frecuentes
Bronquitis	12%	6%	10%	6%	Muy frecuentes
Faringitis	6%	3%	4%	2%	Frecuentes
Gripe	6%	2%	5%	2%	Frecuentes
Infección urinaria	9%	6%	6%	5%	Frecuentes
Gastroenteritis	3%	1%	2%	1%	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Anemia	13%	3%	11%	2%	Muy frecuentes
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	14%	9%	11%	10%	Muy frecuentes
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama *	N=194 Female	N=184 Female	N=249 Female	N=230 Female	
Trastornos menstruales (principalmente sangrado)	5%	1%	4%	1%	Frecuentes
Quiste ovárico	1,5%	0%	1%	0%	Frecuentes

* Incidencias en pacientes mujeres en tratamiento

El edema/retención de líquidos ha sido asociado con el uso de ERAs y también es una

Farm. Fernando A. Lopardo
 Director Técnico
 Biotoscana Farma S.A.

APODERADO

manifestación clínica de la insuficiencia del ventrículo derecho y de la enfermedad HAP subyacente. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la incidencia de EAs de edema en los grupos de macitentan 10 mg y placebo fue 11,0 eventos/100 pacientes-año entre los tratados con macitentan 10 mg en comparación con 12,5 eventos/100 pacientes-año entre los tratados con el placebo.

257

La hipotensión se ha asociado al uso de antagonistas del receptor de endotelina. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la hipotensión como un EA se reportó para el 7,0% y el 4,4% de los pacientes con macitentan 10 mg y placebo, respectivamente. Esto corresponde a 3,5 eventos/100 pacientes-año entre los tratados con macitentan 10 mg en comparación con 2,7 eventos/100 pacientes-año entre los tratados con el placebo.

Anomalías analíticas

Aminotransferasas hepáticas

La incidencia de elevación de transaminas (ALT/AST) $> 3 \times \text{LSN}$ fue del 3,4% en el grupo tratado con macitentan 10 mg y del 4,5% en el grupo del placebo, en un estudio doble ciego realizado en pacientes con HAP. Las elevaciones $> 5 \times \text{LSN}$ se produjeron en el 2,5% de los pacientes en el grupo tratado con macitentan 10 mg frente al 2% de los pacientes en el grupo tratado con placebo.

Hemoglobina

En un estudio doble ciego realizado en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció con una disminución media de la hemoglobina en comparación con el placebo de 1 g/dl. En el 8,7% de los pacientes tratados con 10 mg de macitentan y en el 3,4% de los pacientes tratados con el placebo se reportó una disminución del valor inicial en la concentración de hemoglobina por debajo de 10 g / dl.

Leucocitos

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

Trombocitos

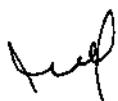
En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció a una disminución en el recuento medio de plaquetas de $17 \times 10^9/\text{L}$ frente a una disminución media de $11 \times 10^9/\text{L}$ en los pacientes tratados con el placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su

APODERADO

Farm. Fernando A. Lopardo
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



autorización.

Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente o el médico puede llenar la ficha que está en la página web de la Anmat:

<http://www.anmat.com.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a Anmat responde 0800-333-1234.

También puede escribir a farmacovigilancia.argentina@biotoscana.com

Experiencia posterior a la comercialización:

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: congestión nasal.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: edema y retención de líquido

SOBREDOSIS:

Macitentan se ha administrado en una dosis única de hasta 600 mg en individuos sanos. Se observaron reacciones adversas de cefalea, náuseas y vómitos. . Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, la sobredosis también podría provocar hipotensión 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.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE SOBREDOSIS CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O

COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-666612247.

HOSPITAL A, POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

Opsumit: 30 comprimidos recubiertos con película

CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C y mantener fuera del alcance de los niños.

APODERADO

Farm. Fernando A. Lopardo
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



BIOTOSCANA
ARGENTINA



ESTE MEDICAMENTO ES LIBRE DE GLUTEN

ESTE MEDICAMENTO CONTIENE LACTOSA

0257

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD CERTIFICADO Nº 57623**

**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES
ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.
Gewerbstrasse16 CH4123 Allschwil, Suiza.**

Elaboración: Patheon Italia S.p.A. Dirección: Viale G.B. Stucchi 110, 20900 Monza (MB), Italia.

Importado y Distribuido por:

Biotoscana Farma S.AAv. Illia 668 Morón. Pcia. Buenos Aires. Argentina.
Director Técnico: Farm: Fernando Ariel Lopardo, Matrícula Provincial N° 19228

Fecha de la Última Revisión: Junio- 2016

ref

ARQUERADO

Farm. Fernando A. Lopardo
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A



BIOTOSCANA



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

0257

OPSUMIT

MACITENTAN 10 mg

Comprimidos Recubiertos

Vía oral

Industria Italiana

Venta bajo receta

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.
Consérvelo, dado que puede necesitar volver a leerlo.**

Si tiene alguna duda, consulte a su médico y/o farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Si considera que algunos de los efectos adversos que sufre es grave o ha tenido cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico y/o farmacéutico.

¿QUÉ ES OPSUMIT Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Opsumit sólo puede utilizarse si ha sido recetado por un médico.

Opsumit contiene el principio activo macitentan, que pertenece al grupo de sustancias conocidas como antagonistas de los receptores de la endotelina.

Opsumit se utiliza para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP); puede utilizarse solo o con otros medicamentos para la HAP. La HAP es el aumento de la presión en los vasos sanguíneos (las arterias pulmonares) que llevan la sangre desde el corazón hasta los pulmones. En personas con HAP, estas arterias se estrechan, de manera que el corazón debe trabajar más para bombear la sangre a través de ellas. Esto hace que la gente se sienta cansada, mareada, y con falta de aire.

Opsumit ensancha las arterias pulmonares, por lo que es más fácil para el corazón bombear sangre a través de ellas. Esto baja la presión sanguínea, alivia los síntomas y mejora la evolución de la enfermedad.

¿CUÁNDO NO SE DEBE TOMAR OPSUMIT?

APODERADO

Farm. Fernando A. Lopardo
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

No tome Opsumit :

- Si usted es alérgico a macitentan o a cualquiera de los demás componentes de Opsumit.
- Si usted está embarazada, si planea quedar embarazada o si puede quedar embarazada debido a que no está usando un método anticonceptivo eficaz.
- Si antes de iniciar el tratamiento tiene niveles muy altos de enzimas hepáticas.

0257

¿CUÁNDO SE DEBE TENER CUIDADO ANTES DE TOMAR OPSUMIT?

Si usted tiene anemia (reducción del número de glóbulos rojos).

Antes de iniciar el tratamiento con Opsumit, y durante el tratamiento, su médico le ordenará análisis de sangre para controlar el número de glóbulos rojos y para ver si su hígado está funcionando adecuadamente.

Las señales de que su hígado puede no estar funcionando correctamente son: náuseas (sensación de vómito), vómitos, fiebre (alta temperatura), dolor de estómago, coloración amarillenta de la piel o la parte blanca de los ojos (ictericia), orina de color oscuro, picazón de la piel, cansancio o agotamiento inusual, síndrome similar a la gripe (dolor en las articulaciones o en los músculos, con fiebre). Si usted nota alguno de estos síntomas, informe a su médico de inmediato.

Si su enfermedad se debe al bloqueo o estrechamiento de una vena pulmonar.

Si usted sufre de insuficiencia renal

Si usted tiene una infección causada por el VIH

Opsumit puede tener un efecto negativo en la fertilidad masculina.

Advertencias/precauciones:Lactancia:

Informe a su médico si está en período de lactancia. Se recomienda NO AMAMANTAR si se le indica tratamiento con Opsumit, debido a que se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna.

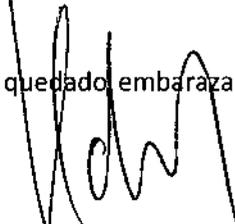
Embarazo

Si usted está embarazada, lo sospecha o planea quedar embarazada consulte a su médico antes de tomar este medicamento. Opsumit puede dañar al feto.

No tome Opsumit si está embarazada o planea estarlo.

Utilice un método anticonceptivo confiable durante el tratamiento con Opsumit y durante el mes siguiente a su interrupción. Hable con su médico quien le brindará asesoramiento sobre métodos confiables de anticoncepción.

Si queda embarazada o cree que puede haber quedado embarazada durante el tratamiento con Opsumit, acuda al médico de inmediato.


APODERADO

Farm. Fernando A. Lopardo
Director Técnico
Biotoscana-Farma S.A.

Si usted es una mujer en edad fértil, el médico le pedirá que se realice una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Opsumit y en forma periódica durante el mismo.

Niños y adolescentes

Opsumit no debe administrarse a niños menores de 12 años. En pacientes mayores de 12 años se recomienda administrar una dosis de 10 mg una vez al día.

Conducción y uso de máquinas

Tenga en cuenta que, debido a posibles efectos adversos, tales como dolores de cabeza, este medicamento puede afectar en forma adversa la velocidad de reacción, la aptitud de conducir y la capacidad de usar maquinarias.

Otros medicamentos y opsumit

El efecto de Opsumit administrado conjuntamente con Rifampicina (tratamiento de enfermedades infecciosas, incluida la tuberculosis) o Ketoconazol (tratamiento de infecciones fúngicas) puede verse afectado.

Informe a su médico si usted:

- Tiene otras enfermedades,
- Tiene alguna alergia, o
- Está tomando otros medicamentos (incluso los que compró por su propia cuenta).

Alerta sobre excipientes

Los comprimidos de Opsumit contienen lactosa. Si usted tiene intolerancia a ciertos azúcares (como por ejemplo deficiencia de Lapp lactasa o mala absorción de galactosa-glucosa), infórmelo a su médico antes de tomar el medicamento.

¿CÓMO TOMAR OPSUMIT?

La dosis recomendada de Opsumit es un comprimido de 10 mg, una vez al día. Trague el comprimido entero, con un vaso de agua. No mastique ni parta el comprimido. Usted puede tomar Opsumit con o sin alimentos.

Siempre tome Opsumit exactamente como su médico le ha indicado. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene alguna duda.

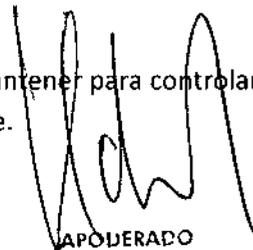
Aún no ha podido establecerse el uso y la seguridad de Opsumit en niños menores de 12 años.

Si usted toma más Opsumit del que debiera

Si usted tomó más comprimidos de los que le indicaron, solicite asesoramiento a su médico.

Si deja de tomar Opsumit

Opsumit es un tratamiento que usted deberá mantener para controlar su HAP. No suspenda el tratamiento a menos que su médico se lo indique.



APODERADO



Farm. Fernando A. Lopardo
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

No modifique la dosis indicada por su médico. Si cree que el efecto de Opsumit es demasiado fuerte o excesivamente débil, consulte a su médico o farmacéutico.

0257

En caso de sobredosis accidental su médico le aplicará medidas de apoyo. También le puede realizar lavado de estómago durante la hora siguiente a la ingestión o se le puede administrar carbón activado si se considera apropiado.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico y/o farmacéutico

o concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654/6648/ 4658-7777.

Si olvido tomar Opsumit

Si usted olvidó tomar Opsumit, tome la dosis en cuanto lo recuerde, y luego continúe tomando los comprimidos a las horas habituales. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE OPSUMIT?

Cuando se administró Opsumit en los estudios clínicos controlados, se observaron los siguientes efectos adversos:

Los efectos adversos muy frecuentes son:

- Anemia (bajo número de glóbulos rojos) o disminución de los valores de hemoglobina, dolor de cabeza
- Bronquitis
- Nasofaringitis (inflamación de la garganta y fosas nasales)
- Edemas (hinchazón, especialmente de tobillos y pies) .

Los efectos adversos frecuentes son:

- Faringitis (inflamación de la garganta)
- Congestión nasal
- Influenza (gripe)
- Infección del tracto urinario
- Gastroenteritis
- Trastornos menstruales (principalmente en el sangrado) y quistes de ovario en las mujeres.
- Los efectos adversos poco frecuentes son:
- Reacciones de hipersensibilidad (hinchazón en la región de los ojos, la cara, los labios, la lengua o la garganta; picazón o erupción cutánea).

- Si usted advierte algún efecto adverso no mencionado en este prospecto durante el tratamiento con Opsumit, o si alguno de los efectos adversos aquí mencionados le preocupa, hágaselo saber al médico o farmacéutico.

0 2 5 7**¿COMO SE DEBE CONSERVAR OPSUMIT?**

No conserve los comprimidos de Opsumit por encima de 30°C y manténgalo fuera del alcance de los niños.

No utilice Opsumit después de la fecha de vencimiento que aparece en el al lado de "VTO". Usted podrá obtener mayor información de su médico o farmacéutico, quienes tienen información más detallada sobre el medicamento.

No le de sus comprimidos de Opsumit a nadie más. Ha sido prescrito sólo para usted.

Presentaciones

Opsumit: 30 comprimidos recubiertos

¿Qué contiene Opsumit?

Cada comprimido de Opsumit contiene 10 mg de macitentan como principio activo, lactosa como excipiente y otros ingredientes

¿Dónde puede obtenerse Opsumit?

Opsumit se obtiene en farmacias solo con receta médica.

ESTE MEDICAMENTO ES LIBRE DE GLUTEN
ESTE MEDICAMENTO CONTIENE LACTOSA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD: CERTIFICADO N° 57623


APODERADO
Farm. Fernando A. Loperdo
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES
ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.**

Gewerbestrasse 16 CH4123 Allschwil, Suiza.

Elaboración: Patheon Italia S.p.A. Viale G.B. Stucchi 110, 20900 Monza (MB), Italia

257

Importado y distribuido por:

Biotoscana Farma S.A.

Av. Arturo Illia 668. Morón. Pcia de Buenos Aires. Argentina

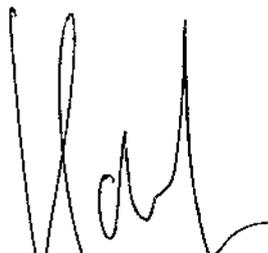
Director Técnico: Farm. Fernando Ariel Lopardo, Matrícula Provincial N° 19228

**Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que
está en la Página Web de la ANMAT:**

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

Fecha de última revisión: Junio 2016



APODERADO

Farm. Fernando A. Lopardo
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.