



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

DISPOSICIÓN Nº **1705**

BUENOS AIRES, **23 FEB 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-7944-14-6 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOTOSCANA FARMA S.A, en representación de ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial OPSUMIT ingrediente farmacéutico activo MACITENTAN, a los fines de su importación a la República Argentina, indicada 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).

Que el artículo 1º de la Ley 16.463 establece que "quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas



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

DISPOSICIÓN Nº 1705

farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades".

Que el artículo 2º de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos / especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos la Ley 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos "según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor." (Artículo 9º).



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

DISPOSICIÓN N°

1705

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales "Bajo Condiciones Especiales".

Que la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que en este sentido, a fojas 1021/1029 del mencionado expediente, obran los informes técnicos basados en las certificaciones y documentación científica acompañada, elaborados por la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (Departamento de Farmacología), la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (Departamento de Evaluación Médica, Departamento de Evaluación farmacéutica y Departamento de Farmacovigilancia) del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) y la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

Que tal como surge de dichos informes, el Departamento de



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

DISPOSICIÓN Nº

1705

Farmacología concluyó que los estudios fármaco-dinámicos y farmacotoxicológicos aportados demostraron perfiles de seguridad y eficacia aceptables, adecuados a las características del producto que se solicita registrar.

Que asimismo, los estudios de farmacología clínica presentados resultan adecuados en los aspectos relacionados a la seguridad y eficacia del producto; y la documentación aportada para la evaluación farmacéutica cumplieron satisfactoriamente con las exigencias de la normativa vigente.

Que por lo expuesto, y teniendo en cuenta las características fisiopatológicas de la enfermedad y la existencia de terapéutica exclusivamente sintomática, así como por el particular mecanismo de acción, a fs. 1033/1034 la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos sugiere que la especialidad medicinal en estudio sea inscripta Bajo Condiciones Especiales en los términos de la Disposición ANMAT Nº 4622/12.

Que a mayor abundamiento, informan las áreas técnicas intervinientes, que la EMA (European Medicine Agency) estableció que el producto OPSUMIT (MACITENTAN) posee las características de "Medicamento Huérfano"; y que fue inscripto por la FDA (Food and Drug Administration) en octubre de 2013.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente



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

DISPOSICIÓN Nº

1705

beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que además ha de tenerse en consideración la satisfacción del cuidado integral de la salud de las personas con estas dolencias y la mejora de la calidad de vida de ellas y sus familias.

Que teniendo en cuenta todo lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por Decreto 1490/92, las prescripciones de la Ley 16.463 y Disposición ANMAT Nº 4622/12, las características especiales del IFA MACITENTAN y los alcances de la autorización conferida por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA), corresponde otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales, de acuerdo a lo previsto por la Disposición 4622/12, al producto OPSUMIT.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha de Certificado autorizante.

Que asimismo a los fines de establecer el balance beneficio-riesgo el patrocinante deberá presentar la actualización del Plan de monitoreo de la



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

DISPOSICIÓN Nº

1705

eficacia, efectividad y seguridad (PMEES) una vez por año, el que deberá ser aprobado por la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser inscriptos Bajo Condiciones Especiales, previo dictamen de las áreas correspondientes, debiendo contener: Información sobre eficacia y efectividad terapéutica, recopilación de las reacciones adversas acaecidas durante el empleo del medicamento OPSUMIT/Macitentan, la guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud, para los pacientes y para aquellos que los asisten, la información para el paciente y el Consentimiento informado.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello;

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

DISPONE:



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

DISPOSICIÓN N°

1705

ARTICULO 1º- Autorízase "BAJO CONDICIONES ESPECIALES" la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre OPSUMIT / MACITENTAN, la que será importada a la República Argentina por BIOTOSCANA FARMA S.A., en representación de ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. con los datos identificatorios característicos que obran en el Anexo I y con fundamento en el informe técnico que obra como Anexo IV, ambos de la presente Disposición, que forman parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, que obra como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR



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

DISPOSICIÓN Nº **1705**

EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº" y "AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será de un año (1), contado a partir de la fecha del Certificado autorizante.

ARTICULO 6º - Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar la documentación pertinente a dichos efectos con una antelación de tres meses previo a su vencimiento, para lo cual deberá presentar los resultados del seguimiento de los pacientes, de la eficacia, la efectividad y la seguridad de la especialidad medicinal OPSUMIT (MACITENTAN) durante el año de vigencia del registro.

ARTICULO 7º - En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y seguridad), esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8º de la Ley 16.463.

ARTICULO 8º - Establécese que la firma BIOTOSCANA FARMA S.A., en representación de ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgos (PGR), aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia y actualizar anualmente el Plan de monitoreo de la eficacia,





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

DISPOSICIÓN Nº **1705**

efectividad y seguridad (PMEES), según lo señalado en el considerando de la presente.

ARTICULO 9º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.


ARTICULO 10º - Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 11º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, III y IV. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-7944-14-6

DISPOSICIÓN Nº:

**1705**,

  
Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD  
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

**1705**

Nombre comercial: OPSUMIT

Nombre/s genérico/s: MACITENTAN

Nombre o razón social: BIOTOSCANA FARMA S.A, en representación de  
ACTELION PHARMACEUTICAL LTD.

Domicilio Legal: Av. Pte Ilia 668 Villa Sarmiento, Morón. (B1707BJN)

Pcia. Bs As.

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

Acondicionamiento Primario y Secundario alternativo: Patheon France: 40,  
Boulevard de Champaret, 38300 Bourgoin Jallieu, Francia.

Allpack Group AG. Pfeffingerstrasse 45,4153 Reinach, Suiza

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: Av. Pte Ilia 668 Villa  
Sarmiento, Morón. (B1707BJN) Pcia. Bs As.

Origen del producto: Italia

País de procedencia: Suiza / Francia

País de consumo: Reino Unido



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

1705

Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Clasificación ATC: C02KX04

Indicación/es autorizada/s: Hipertensión Arterial Pulmonar en pacientes adultos en clase funcional II y III de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: MACITENTAN 10 mg/comprimido

Excipientes:

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato 38.86 mg

Celulosa microcristalina (E460I) 15.75 mg

Almidon glicolato de sodio tipo A: 2.80 mg

Povidona: 2.10 mg

Estearato de magnesio (E572): 0.35 mg

Polisorbato 80 (E433): 0.14 mg

Recubrimiento:

Alcohol polivinílico (E1203): 1.27 mg

Dióxido de titanio (E171): 0.90 mg

Talco (E553b): 0.56 mg



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

Lecitina, soja (E322): 0.06 mg

Goma xantana (E415): 0.01 mg

Vía/s de administración: Oral

Envase/s Primario/s: Blisters de PVC/PE/PVdC/aluminio blanco, opaco.

Presentación: en caja de 30 comprimidos recubiertos (2 blisters de 15 comprimidos cada uno por caja).

Período de vida útil: 3 años (36 meses)

Forma de conservación: No conservar a temperatura superior a 30°

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar Clase II y III de la Organización Mundial de la salud aprobado BAJO CONDICIONES ESPECIALES

DISPOSICIÓN N°:

**1705**

**Ing. ROGELIO LOPEZ**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II


TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

Rótulos fs. 646

Prospecto fs. 649 - 662

Información para pacientes fs. 693-699

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 1705



Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-007944-14-6

El Administrador de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **1705**, de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite REGISTRO BAJO CONDICIONES ESPECIALES, por BIOTOSCANA FARMA S.A, en representación de ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: OPSUMIT

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores:  
Elaborador: Patheon Italia S. p. A.: Viale G.B. Stucchi 110, 20900 Monza (MB, Italia)

Acondicionamiento Primario y Secundario alternativo: Patheon France: 40, Boulevard de Champaret, 38300 Bourgoin Jallieu, Francia.

Allpack Group AG. Pfeffingerstrasse 45, 4153 Reinach, Suiza

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: Av. Pte Ilia 668 Villa Sarmiento, Moron. (B1707BJN) Pcia. Bs As.

País de Origen: Italia



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

País de procedencia: Francia- Suiza

País de consumo: Reino Unido

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos

Nombre Comercial: OPSUMIT

Nombre Genérico o DCI (A): MACITENTAN

Clasificación ATC: C02KX04

Indicación/es autorizada/s: Hipertensión Arterial Pulmonar en pacientes adultos en clase funcional II y III de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud

Concentración/es: 10 mg/Comprimido

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Ingrediente farmacéutico activo: MACITENTAN 10 mg

Excipientes:

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato 38.86 mg

Celulosa microcristalina (E460I) 15.75 mg

Almidón glicolato de sodio tipo A: 2.80 mg

Povidona: 2.10 mg

Estearato de magnesio (E572): 0.35 mg

Polisorbato 80 (E433): 0.14 mg



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

Recubrimiento:

Alcohol polivinílico (E1203): 1.27 mg

Dióxido de titanio (E171): 0.90 mg

Talco (E553b): 0.56 mg

Lecitina, soja (E322): 0.06 mg

Goma xantana (E415): 0.01 mg

Vía/s de administración: Oral

Envase/s Primario/s: Blisters de PVC/PE/PVdC/aluminio blanco, opaco.

Presentación: en caja de 30 comprimidos recubiertos (2 blisters de 15 comprimidos cada uno por caja).

Período de vida útil: 3 años (36 meses)

Forma de conservación: No conservar a temperatura superior a 30°

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar Clase II y III de la Organización Mundial de la salud aprobado BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Se extiende a BIOTOSCANA FARMA S.A., en representación de ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. el Certificado N° **57623** en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **23 FEB 2015** de \_\_\_\_\_,





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

siendo su vigencia por el plazo de un (1) año contado a partir de la fecha del  
Certificado autorizante.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **1705**

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO IV

INFORMACIÓN SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS CIENTÍFICO - TÉCNICAS Y  
REGULATORIAS DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO.

Denominación Común Argentina (DCA): Macitentan

Nombre Comercial: OPSUMIT

Concentración/es: 10mg/comprimido

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos

Clasificación ATC: C02KX04

País de Origen: ITALIA

País de procedencia: Francia- Suiza

País de consumo: Reino Unido

Vía/s de administración: Oral

Período de vida Útil: 3 años (36 meses)

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar Clase II y III de la Organización Mundial de la salud.

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

**Informe técnico** del plenario de la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser Inscriptos Bajo Condiciones Especiales:



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

**Indicación:** Hipertensión Arterial Pulmonar Clase II y III de la Organización Mundial de la salud

**Epidemiología:** La Hipertensión Arterial Pulmonar en los Estados Unidos posee una frecuencia de 15 personas por millón de habitantes, en Europa es menor a 1,8 por 10 mil habitantes

**Tratamientos disponibles:** el medicamento específico que se utiliza en la actualidad es la Pirfenidona y/o Bosentán, siendo el resto terapéutica sintomática (corticoides)

**Mecanismo de acción:** Bloqueante de los receptores endotelina I y endotelina II, por lo que retarda o disminuye la proliferación endotelial.

Entes regulatorios que ya autorizaron: FDA / EMA

El Macitentan se administra con un régimen posológico de un comprimido de 10 mg cada 24 hs, siempre en igual hora del día con o sin alimento

Síntesis de la evaluación realizada por las distintas áreas de la Administración:

En plenario, la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser inscriptos Bajo Condiciones Especiales consideró adecuada la presentación del expediente para el registro del producto OPSUMIT (MACITENTAN), bajo el régimen de la Disposición ANMAT N° 4622/12. (fs. 1019-1020).

La documentación presentada de acuerdo a la normativa vigente ha sido evaluada en forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.



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

1705

El Departamento de Farmacología concluyó que los estudios fármaco-dinámicos y farmacotoxicológicos aportados demostraron perfiles de seguridad y eficacia aceptables, adecuados a las características del producto que se solicita registrar.

Los estudios de Farmacología Clínica Presentados se basan en dos formas de valorar de eficacia 1) a corto plazo: basado en la capacidad para movilizarse. Se valora el tiempo de desplazamiento que el paciente alcanza (comparación macitentán, bosentán y ambrisentán) y 2) a largo plazo: se valora el tiempo hasta el evento. Se fijan como criterios principales la morbilidad y mortalidad, que abarcan desde el empeoramiento de la clase funcional, o el uso de prostanoides hasta la necesidad de trasplante o la muerte del paciente. Estudio SERAPHIN (*Study with an endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertensión to improve clinical outcome*) 2009-2012: Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. El objetivo del mismo fue evaluar la eficacia y seguridad de OPSUMIT (Macitentán) valorando el tiempo transcurrido hasta el primer evento causal de morbilidad (agravamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar, septostomía atrial, trasplante pulmonar, inicio del tratamiento con prostanoides IV o SC) o mortalidad por cualquier causa durante las 115 semanas de seguimiento. La asignación de pacientes fue en dos grupo , el placebo (n =250) y el grupo con Macitentan 10mg (n=242). Sufrieron empeoramiento el 37% de los pacientes que recibieron placebo,

1705



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

frente al 24 % de los que recibieron Macitentan 10mg. En cuanto a las contraindicaciones y reacciones adversas que permiten su adecuado seguimiento, tales como la hepatotoxicidad y la anemia están descriptas ampliamente en los prospectos. Por todo lo expresado se considera una relación beneficio/riesgo aceptable.

La documentación aportada para la evaluación Farmacéutica (especificaciones analíticas, estabilidad, etc) cumplió satisfactoriamente con las exigencias de la normativa vigente.

En cuanto a la evaluación del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), fue considerado adecuado por las dos aéreas técnicas que procedieron a su evaluación.

De todo lo anterior surge que por las características fisiopatológicas de la enfermedad y la existencia de terapéutica exclusivamente sintomática, así como por el particular mecanismo de acción (a nivel endotelial), los miembros titulares de la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser inscriptos Bajo Condiciones Especiales concluyeron que corresponde la inscripción en el REM del producto OPSUMIT (MACITENTAN 10 mg) solicitada por Laboratorio BIOTOSCANA FARMA S.A., en representación de ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. sobre la base de la oportunidad, mérito y conveniencia del mencionado registro.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

1705 21

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



**BIOTOSCANA**

**1705**

**ORIGINAL**

Proyecto de Rótulo

**Opsumit®  
Macitentan 10 mg**

**23 FEB 2015**

**Comprimidos recubiertos  
Vía Oral**

**Autorizado Bajo Condiciones Especiales**

**Venta Bajo Receta**

**Industria Italiana**

**FORMULA:**

Cada comprimido recubierto de Opsumit® contiene 10 mg de macitentan, como principio activo medicamentoso.

Excipientes: Comprimido: lactosa monohidrato, estearato de magnesio (E572), celulosa microcristalina ( E460i), polisorbato 80 ( E433), povidona, almidón glicolato de sodio tipo A. Cubierta: alcohol polivinilico (E1203), lecitina de soya (E322), talco (E553b) , dióxido de titanio (E171), goma xantica (E415).

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**PRESENTACION**


Estuche conteniendo 2 blisters de 15 comprimidos cada uno.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°

Titular de la autorización de comercialización: **Actelion Pharmaceuticals Ltd.** Gewerbestrasse 16 CH4123 Allschwil, Suiza.

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

Representantes y Distribuidores: Biotoscana Farma S.A - Av. Pres. Illia N°668 - Villa Sarmiento - Morón - Prov. de Buenos Aires - Argentina  
Director Técnico: **Mónica María Bustos - Farmacéutica.**

  
BIOTOSCANA FARMA  
MONICA MARIA BUSTOS  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.N.: 15259

**ORIGINAL**



**BIOTOSCANA**  
ARGENTINA



**Proyecto de Prospecto**

**1705**

**OPSUMIT**

**MACITENTAN 10 mg**

**Comprimidos recubiertos**

**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

Industria Italiana

Venta Bajo Receta

Cada comprimido recubierto contiene: 10 mg de macitentan.

Excipientes:

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina (E460i)

Almidón glicolato de sodio tipo A

Povidona

Estearato de magnesio (E572)

Polisorbato 80 (E433)

Recubrimiento:

Alcohol polivinílico (E1203)

Dióxido de titanio (E171)

Talco (E553b)

Lecitina, soja (E322)

Goma xantana (E415)

**Forma farmacéutica:**

Comprimidos recubiertos de color blanco a blanquecino, redondos, biconvexos y de 5,5 mm con el grabado "10" en una cara.

**Indicación terapéutica:**

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).

BIOTOSCANA FARMA  
MONICA MARIA BUSTOS  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.N.: 15259

ORIGINAL



1705

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.

**Propiedades Farmacológicas:**

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antihipertensivos, código ATC: C02KX04.

Mecanismo de acción:

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.

Macitentan es un antagonista potente de los receptores de la endotelina ETA y ETB, activo por vía oral y aproximadamente 100 veces más selectivo para ETA comparado con ETB in vitro. Macitentan presenta gran afinidad y ocupación mantenida 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 y seguridad clínicas:

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 acontecimiento de morbilidad o mortalidad, hasta el final del tratamiento doble ciego, definido como la muerte, septostomía auricular, 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 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

BIOTOSCANA FARMA  
MONICA MARIA BUSILOS  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA APODERADA  
M.N.: 15259



ORIGINAL



1705

de adjudicación independiente, ciego en cuanto a la asignación al tratamiento, confirmó todos los acontecimientos.

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 acontecimientos 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 (fármacos 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 FC de la OMS (I/II y III/IV).

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% 0,46a 1,28).

El riesgo de muerte u hospitalización relacionada con la HAP hasta el FdT se redujo en un 50% (HR 0,50; IC del 97,5% 0,34 a 0,75; p de la prueba del logaritmo del rango < 0,0001) en pacientes tratados con 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 de valoración secundaria. El tratamiento con macitentan 10 mg a los 6 meses dio lugar a un aumento medio corregido para

BIOTOSCANA FARMA  
MÓNICA MARIA BUSNOS  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.N.: 15269

ORIGINAL

 **BIOTOSCANA**  
ARGENTINA



1705

placebo en el 6MWD de 22 metros (IC del 97,5% 3 a41;  $p = 0,0078$ ). La evaluación del 6MWD 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 a69,) y de 12 metros en la CF I/II (IC del 97,5% -8 a33). El aumento en el 6MWD 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 a49,2%) en la resistencia vascular pulmonar y un aumento de 0,58 l/min/m<sup>2</sup> (IC del 97,5% 0,28 a0,93 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 en la HAP para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

#### 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 aproximadamente 1,2 veces superior que en sujetos sanos. La exposición al metabolito activo, que es aproximadamente 5 veces menos potente que macitentan, fue aproximadamente 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.

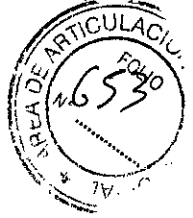
Después de la administración repetida, la farmacocinética de macitentan es dosis-proporcional hasta los 30 mg, inclusive.

#### Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas de macitentan se alcanzan aproximadamente 8 horas después de la administración. A partir de entonces, las concentraciones plasmáticas de

BIOTOSCANA FARMA  
MONICA MARIA BUSTOS 4  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.N.: 15259

**ORIGINAL**



1705

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-glicoproteína ácida. Macitentan y su metabolito activo ACT-132577 se distribuyen bien en los tejidos tal como indica un volumen de distribución (V<sub>ss</sub>/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 (aproximadamente el 99%) con contribuciones mínimas 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

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.

BIOTOSCANA FARMA  
MONICA MARIA BUSTOS  
LABORATORIO  
DIRETORA TECNICA APODERADA  
M.N. 15259 5

ORIGINAL

 **BIOTOSCANA**  
ARGENTINA



1705

### 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

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.

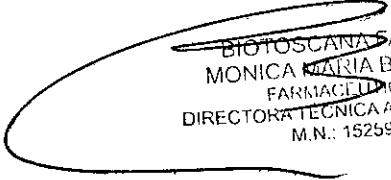
Se observó aumento del peso hepático e hipertrofia hepatocelular en ratones, ratas y perros después del tratamiento con macitentan. Estos cambios revirtieron en gran medida y se consideraron adaptaciones de tipo no adverso del hígado al aumento de la demanda metabólica. Macitentan indujo hiperplasia 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 20 y 140 veces superiores a la exposición en humanos en ratas y ratones, respectivamente.

Se observó dilatación tubular testicular en estudios de toxicidad crónica con ratas y perros macho con márgenes de seguridad de 11,6 y 5,8, respectivamente. La dilatación tubular fue totalmente reversible. Después de 2 años de tratamiento, se observó atrofia tubular testicular en ratas con una exposición 4 veces superior a la humana. Se observó hipoespermatogénesis en el estudio de carcinogenicidad 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 hembras. 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.

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

  
BIOTOSCANA FARMA 6  
MONICA MARIA BUSIOS  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.N.: 15259

ORIGINAL

 **BIOTOSCANA**  
ARGENTINA



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 posimplantación, 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.

#### **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**

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.

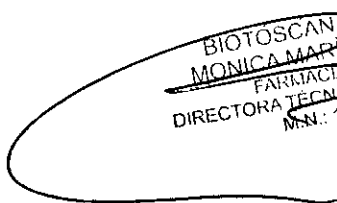
Opsumit se debe tomar cada día sobre la misma hora. Si el paciente olvida una dosis de Opsumit, deberá tomársela lo antes posible y tomar la siguiente dosis a la hora habitual. El paciente debe ser advertido de que no podrá tomar una dosis doble si se olvida de tomar una.

#### **Pacientes de edad avanzada**

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

#### **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. 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 x LSN).

  
BIOTOSCANA FARMA  
MONICA MARIA BUSTOS  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.N.: 15259

**ORIGINAL**

**BIOTOSCANA**  
ARGENTINA



**1705**

### **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 sometidos a diálisis.

### **Población pediátrica**

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

### 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.**
- **Lactancia.**
- **Pacientes con insuficiencia hepática severa (con o sin cirrosis) .**
- **Valores de aminotransferasas hepáticas (aspartatoaminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) > 3 × LSN) .**

### 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 × LSN) , 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

BIOTOSCANA FARMA  
MÓNICA MARRAS  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.N.: 15259

**ORIGINAL**

**BIOTOSCANA**  
ARGENTINA



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 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**

Como sucede con otros AREs, el tratamiento con macitentan se ha asociado a una reducción en la concentración de hemoglobina. 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 veno-oclusiva pulmonar**

Se han notificado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostaciclina) cuando se han utilizado en pacientes con enfermedad veno-oclusiva 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 veno-oclusiva 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. 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.

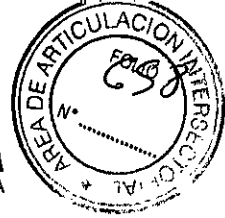
### **Uso concomitante con inductores potentes del CYP3A4**

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).

BIOTOSCANA FARMA  
MONICA MARTA BUSTOS 9  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.N.: 15259

**ORIGINAL**

**BIOTOSCANA**  
ARGENTINA



**1705**

#### **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).

#### **Pacientes con 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.

#### **Pacientes de 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.

#### **Excipientes**

**Los comprimidos de Opsumit contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.**

**Los comprimidos de Opsumit contienen lecitina derivada de la soja. En caso de hipersensibilidad a la soja, no se debe utilizar Opsumit.**

#### **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. Macitentan y su metabolito activo no tienen efectos inhibidores o inductores clínicamente relevantes en las enzimas del citocromo P450.

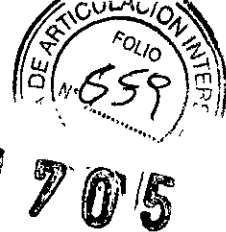
Macitentan y su metabolito activo no son inhibidores de los transportadores de la captación hepática o renal a concentraciones clínicamente relevantes, incluidos los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y OATP1B3). Macitentan y su metabolito activo no son sustratos relevantes de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

BIOTOSCANA FARMA  
MÓNICA MARIA GUSTOS  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.N.: 15259



ORIGINAL

 **BIOTOSCANA**  
ARGENTINA



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 inhibe la proteína de resistencia en cáncer de mama (BCRP) a concentraciones intestinales clínicamente relevantes. 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

**Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.**

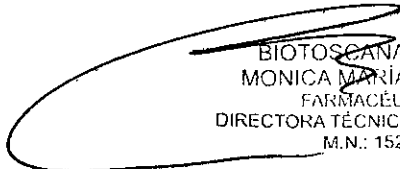
**Warfarina:** Macitentan administrado como dosis múltiples de 10 mg una vez al día no tuvo efectos sobre la exposición a S-warfarina (sustrato del CYP2C9) o R-warfarina (sustrato del CYP3A4) después de una dosis única de 25 mg de warfarina. El efecto farmacodinámico de warfarina en el cociente normalizado 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.

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

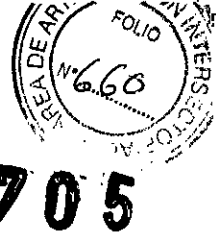
**Ciclosporina A:** El tratamiento concomitante con ciclosporina A 100 mg dos veces al día, un inhibidor combinado del CYP3A4 y OATP, no alteró de forma clínicamente relevante la exposición en equilibrio a macitentan y su metabolito activo.

**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

  
BIOTOSCANA FARMA 11  
MONICA MARIA BUSTOS  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.N.: 15259

ORIGINAL

BIOTOSCANA  
ARGENTINA



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.

Anticonceptivos hormonales: Aunque no se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica específicos con anticonceptivos hormonales, macitentan no afectó a la exposición a otros sustratos del CYP3A4 como sildenafil. Por tanto, no se prevé una reducción de la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

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

#### **Embarazo**

No hay datos relativos al uso de macitentan en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. 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.**

#### **Uso en mujeres en edad fértil**

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. 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.**

#### **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. No se puede excluir el riesgo para los lactantes. **El uso de Opsumit está contraindicado durante la lactancia.**

#### **Fertilidad masculina**

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

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

Macitentan tiene una influencia leve en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de

BIOTOSCANA FARMA  
MONICA MARIA BUSTOS  
FARMACIA  
DIRECTORA TECNICA APODERADA  
M.N.: 15259

**ORIGINAL**

**BIOTOSCANA**  
ARGENTINA



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

**Reacciones adversas:**

**Resumen del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas al fármaco notificadas con mayor frecuencia son nasofaringitis (14,0%), cefalea (13,6%) y anemia (13,2%). La mayoría de las reacciones adversas que se produjeron fueron de intensidad leve a moderada.

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 ( $< 1/10.000$ ).

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis
	Muy frecuentes	Bronquitis
	Frecuentes	Faringitis
	Frecuentes	Gripe
	Frecuentes	Infección urinaria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión*

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

\* La hipotensión se ha asociado al uso de ARE. 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 años-paciente entre los tratados con macitentan 10 mg frente a 2,7 acontecimientos/100 años-paciente entre los tratados con placebo.

Se ha asociado el edema/retención de líquidos al uso de ARE, siendo también una manifestación clínica de insuficiencia cardíaca derecha e HAP subyacente. 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 11,0 acontecimientos/100 años-paciente entre los tratados con macitentan 10 mg frente a 2,5 acontecimientos/100 años-paciente entre los tratados con placebo.

BIOTOSCANA FARMA  
MONICA MARIA BUSTOS  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA APODERADA  
M.N.: 15259

**ORIGINAL****1705**Anomalías analíticas**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.

**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.

**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.

**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**

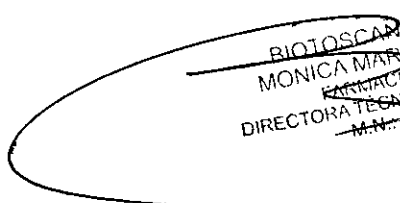
**No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de macitentan en niños.**

**Notificación de sospechas de reacciones adversas**

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

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

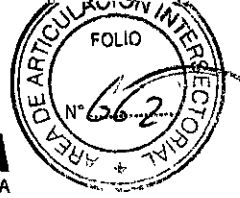
**Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente o el medico puede llenar la ficha que está en la página web de la Anmat:**



BIOTOSCANA FARMA  
MONICA MARIA BUSTOS  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.N.: 13259

**ORIGINAL**

**BIOTOSCANA**  
ARGENTINA



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

**1705**

También puede escribir a [farmacovigilancia.argentina@biotoscana.com](mailto:farmacovigilancia.argentina@biotoscana.com)

**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.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros de toxicología:**

**Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 011-4962-6666 / 2247**

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

Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

**Naturaleza y contenido del envase**

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

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal aprobada por el Ministerio de Salud de la Nación

Certificado n°:

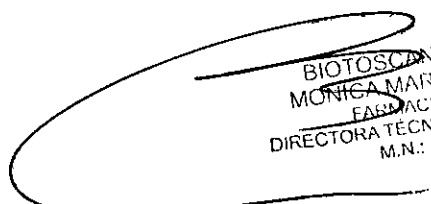
**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

Titular de la autorización de comercialización: **Actelion Pharmaceuticals Ltd.** Gewerbestrasse 16 CH4123 Allschwil, Suiza.

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

Importado y Distribuido por: **Biotoscana Farma SA**, Av. Illia 668 Morón. Pcia. Buenos Aires. Argentina.

Directora Técnica: **Mónica Bustos**. Farmacéutica.

  
BIOTOSCANA FARMA  
MONICA MARIA BUSTOS  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.N.: 15259

**ORIGINAL**



7705

**PROYECTO DE INFORMACION AL PACIENTE**

**OPSUMIT 10 mg comprimidos recubiertos**

**MACITENTAN**

**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, ya que contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Es posible que tenga que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solo a usted. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si los signos de su enfermedad son los mismos que los suyos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto.

¿Qué contiene este prospecto?:

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

**1. QUÉ ES OPSUMIT® Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Opsumit contiene la sustancia activa macitentan, que pertenece a la clase de medicamentos llamados "Antagonistas del receptor de la endotelina".

Opsumit se utiliza para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en adultos, puede ser utilizado solo o con otros medicamentos para la HAP. La HAP es presión arterial alta en los vasos sanguíneos (las arterias pulmonares) que llevan la sangre del corazón a los pulmones. En las personas con HAP, estas arterias se vuelven más estrechas, por lo que el corazón tiene que trabajar más para bombear la sangre a través de ellas. Esto hace que la gente se sienta cansada, mareada, y con falta el 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.

BIOTOSCANA FARMA  
MONICA MARTA BUSTOS  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.N.: 15259  
1

**ORIGINAL**



**BIOTOSCANA**  
ARGENTINA



## **2. QUÉ SE DEBE SABER ANTES DE TOMAR OPSUMIT®**

No tome Opsumit :

- si usted es alérgico a macitentan o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- si está embarazada, si planea quedar embarazada o si puede quedar embarazada debido a que no está usando un método anticonceptivo eficaz (anticoncepción). Por favor, lea la información contenida en 'Embarazo'.
- si está amamantando. Por favor, lea la información contenida en 'Lactancia'.
- si tiene enfermedad hepática o si tiene niveles muy altos de enzimas hepáticas en la sangre. Hable con su médico, quien decidirá si este medicamento es adecuado para usted.

Si alguna de estas situaciones aplica para usted, por favor informe a su médico.

### **Advertencias y precauciones**

Tenga especial cuidado con Opsumit:

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

**Usted necesitará análisis de sangre, según lo indicado por su médico:**

El médico hará análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento con Opsumit y durante el tratamiento para probar:

- si tiene anemia (reducción del número de glóbulos rojos)
- si su hígado está funcionando adecuadamente

Las señales de que su hígado puede no estar funcionando correctamente son:

- sensación de malestar (náuseas)
- vómitos
- fiebre
- dolor de estómago (abdomen)
- ictericia (coloración amarillenta de la piel o la parte blanca de los ojos)
- orina de color oscuro
- picazón de la piel
- letargo o fatiga (cansancio o agotamiento inusual)
- síndrome similar a la gripe (dolor en las articulaciones y los músculos con fiebre)

BIOTOSCANA FARMA  
MONICA MARIA BUSTOS  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.N.: 15259

ORIGINAL



**BIOTOSCANA**  
ARGENTINA



Si usted nota alguno de estos síntomas, informe a su médico de inmediato.

Si usted tiene problemas de riñón, hable con su médico antes de usar Opsumit. Macitentan puede llevar a una mayor reducción de la presión sanguínea y disminución de la hemoglobina en pacientes con problemas renales.

1705

### Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños menores de 18 años.

### Pacientes ancianos

Existe una experiencia limitada con Opsumit en pacientes mayores de 75 años. Opsumit se debe utilizar con precaución en este grupo etario.

### Otros medicamentos y Opsumit

Opsumit puede afectar a otros medicamentos.

Los efectos de Opsumit u otros medicamentos pueden estar influenciados si toma Opsumit junto con otros medicamentos, incluyendo los indicados a continuación. Por favor, consulte con su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- rifampicina, claritromicina, telitromicina (antibióticos utilizados para tratar infecciones),
- fenitoína (un medicamento utilizado para tratar las convulsiones),
- carbamazepina (utilizado para tratar la depresión y la epilepsia),
- Hierba de San Juan (un preparado a base de hierbas que se utiliza para tratar la depresión),
- ritonavir, saquinavir (utilizados para tratar infecciones por VIH),
- nefazodona (usado para tratar la depresión),
- ketoconazol (excepto champú), itraconazol, voriconazol (medicamentos utilizados contra infecciones fúngicas)

Dígale a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento.

### Embarazo

Si está embarazada o amamantando, si cree que puede estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

BIOTOSCANA FARMA  
MONICA MARIA BUSTOS  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.N.: 15259



ORIGINAL



**BIOTOSCANA**  
ARGENTINA



Opsumit puede lesionar fetos concebidos antes, durante o poco después del tratamiento.

- Si es posible que usted pudiera quedar embarazada, utilice un método confiable de control de la natalidad (anticonceptivo) mientras esté tomando Opsumit. Hable con su médico acerca de esto.
- No tome Opsumit si usted está embarazada o planea quedar embarazada.
- Si queda embarazada o cree que puede estar embarazada mientras está tomando Opsumit, vea a su médico de inmediato.

Si usted es una mujer que puede quedar embarazada, su médico le pedirá que realice una prueba de embarazo antes de empezar a tomar Opsumit y regularmente (una vez por mes) mientras esté tomando Opsumit.

### Lactancia

No se sabe si Opsumit se transfiere a la leche materna. No dé el pecho mientras esté tomando

Opsumit. Hable con su médico acerca de esto.

### Conducción y uso de máquinas

Opsumit puede causar efectos secundarios tales como dolores de cabeza, y los síntomas de su condición también pueden hacerlo menos apto para conducir.

### Información importante sobre algunos de los ingredientes de Opsumit

Los comprimidos de Opsumit contienen pequeñas cantidades de azúcar llamada lactosa. Si usted tiene intolerancia a la lactosa o cualquier otro azúcar, comuníquese con su médico antes de tomar Opsumit.

Los comprimidos de Opsumit contienen lecitina derivada de soja. Si usted es alérgico a la soja, no utilice este medicamento.

### 3. CÓMO TOMAR OPSUMIT®

Opsumit sólo debe ser recetado por un médico experimentado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Siempre tome este medicamento exactamente como su médico le haya indicado. Consulte con su médico si no está seguro.

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 comida. Lo mejor es tomar el comprimido a la misma hora todos los días.

BIOTOSCANA FARMA  
MONICA MARIA BUSTOS  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.N.: 15259

ORIGINAL



1705

*Si usted toma más Opsumit del que debiera*

Si usted ha tomado más comprimidos de los que debiera tomar, pregúntele a su médico para pedirle consejo.

*Si olvidó tomar Opsumit*

Si olvidó tomar Opsumit, tome la dosis tan pronto como se acuerde y luego continúe tomando su medicamento a las horas habituales. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

*Si deja de tomar Opsumit*

Opsumit es un tratamiento que tendrá que seguir tomando para controlar su HAP. No deje de tomar

Opsumit a menos que lo haya acordado con su médico.

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

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

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

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Anemia (bajo número de glóbulos rojos) o descensos de hemoglobina
- Dolor de cabeza
- Bronquitis (inflamación de las vías respiratorias)
- Nasofaringitis (inflamación de la garganta y fosas nasales)
- Edema / retención de líquidos (hinchazón)

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Faringitis (inflamación de la garganta)
- Influenza
- Infección urinaria (infección de la vejiga)
- Hipotensión (presión arterial baja)

#### **Reporte de efectos secundarios**

Si experimenta efectos adversos, hable con su médico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto.

Al informar los efectos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Usted puede reportar los efectos adversos a:

- Biotoscana Farma SA llamando al tel: 011-48029494 o por e-mail a [farmacovigilancia.argentina@biotoscana.com](mailto:farmacovigilancia.argentina@biotoscana.com)

BIOTOSCANA FARMA  
MONICA MARIA BUSTOS  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA 5  
M.N.: 15259

ORIGINAL



**BIOTOSCANA**  
ARGENTINA



9705

- ANMAT ,llenando 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"

#### **5. CONSERVACIÓN DE OPSUMIT®**

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

No utilice Opsumit después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en el blíster después de "VTO".

La fecha de vencimiento es el último día de ese mes.

No almacenar por encima de 30 ° C.

No tire los medicamentos por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

#### **6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACION ADICIONAL**

¿Qué contiene Opsumit?

El principio activo es macitentan. Cada comprimido contiene 10 mg macitentan.

Los otros ingredientes en el comprimido son lactosa monohidrato, celulosa microcristalina (E460i), povidona, almidón glicolato sódico Tipo A, estearato de magnesio (E572), polisorbato 80 (E433), alcohol de polivinilo (E1203), dióxido de titanio (E171), talco (E553b), lecitina de soja (E322), y goma de xantano (E415).

Aspecto del producto Opsumit y contenido del envase:

Los comprimidos de Opsumit 10 mg son de color blanco a blanco grisáceo, biconvexos, redondos, comprimidos recubiertos con "10" en un lado.

Opsumit se suministra como comprimidos recubiertos de 10 mg en blisters de 15 o 30 comprimidos.

No todos los envases pueden estar comercializados.

#### **MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Ante la eventualidad de una sobredosificación dirigirse al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:**

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez. Tel: (011) 4962-6666 / 2247**

BIOTOSCANA FARMA  
MONICA MARIA BUSTOS  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.N.: 15259

**ORIGINAL**



**BIOTOSCANA**  
ARGENTINA



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

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 y notificarlo a [farmacovigilancia.argentina@biotoscana.com](mailto:farmacovigilancia.argentina@biotoscana.com)

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

**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

**Titular del Certificado: Actelion Pharmaceuticals Ltd.** Gewerbestrasse 16  
CH4123 Allschwil, Suiza.

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

**Importado y comercializado por su Representante en Argentina:**  
**Biotoscana Farma S.A.**

Av. Arturo Illia 669. Villa Sarmiento. Morón. Pcia de Buenos Aires.  
CP 1706. Argentina.

Dirección Técnica: Farm. Mónica María Bustos.

~~BIOTOSCANA FARMA~~  
MONICA MARÍA BUSTOS  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.N.: 15259