

Nota Informativa

(Contiene los textos de contraindicaciones - advertencias y precauciones aprobados por comisión revisora en Acta 21/2014 3.1.1.2, los cuales debido a su extensión no pueden ser incluidos en la caja plegadiza)

OPSUMIT®
Macitentan 10 mg
Comprimidos recubiertos

227

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a macitentan o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo. Mujeres en edad potencial de embarazo que no estén usando un método eficaz de contracepción. Antes de iniciar el tratamiento, se debe observar la elevación de las aminotransferasas hepáticas, por ejemplo, aspartato amino-transferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) en más de tres veces el nivel superior normal.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS*Función hepática*

Las elevaciones de las aminotransferasas hepáticas (AST, ALT) han sido asociadas con HAP y con otros antagonistas de los receptores de endotelina (ERAS). No se debe iniciar Opsumit en pacientes con transaminasas elevadas (> 3 x LSN) en la línea basal. Debido a la falta de datos, el tratamiento con Opsumit no puede ser recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave.

Los valores de las enzimas hepáticas deben determinarse antes de iniciar el tratamiento y la prueba debe repetirse según criterio clínico. Si se producen, inexplicables elevaciones de aminotransferasas clínicamente relevantes y persistentes, o si las elevaciones van acompañadas de un aumento de la bilirrubina > 2 x LSN, o por síntomas clínicos de lesión hepática, se debe suspender Opsumit. El reinicio de tratamiento puede ser considerado después del regreso de los niveles de las enzimas hepáticas dentro del rango normal en pacientes que no han experimentado síntomas clínicos de daño hepático. Se recomienda consultar un hepatólogo.

Concentración de Hemoglobina

Al igual que con otras ERAs, el tratamiento con Opsumit puede estar asociado con una disminución de la concentración de hemoglobina. En los estudios controlados con placebo, las disminuciones relacionadas con macitentan en la concentración de hemoglobina se produjeron temprano y los niveles se mantuvieron estables durante el tratamiento crónico. Se han reportado con Opsumit y otras ERAs casos de anemia que requerían transfusiones sanguíneas. No se recomienda el inicio de Opsumit en pacientes con anemia severa antes del tratamiento. Se recomienda que las concentraciones de hemoglobina sean medidas antes de la iniciación del tratamiento y de las pruebas repetidas durante el tratamiento como se indica clínicamente.

Enfermedad pulmonar veno- oclusiva (EPVO)

Se han reportado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostaciclina) cuando se utilizan en pacientes con enfermedad pulmonar veno-occlusiva. En consecuencia, si se presentan signos de edema pulmonar cuando se administra Opsumit en pacientes con HAP, se debe considerar la posibilidad de enfermedad veno-occlusiva pulmonar asociada.

Función renal

Los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa pueden correr un mayor riesgo de sufrir una caída en la presión arterial y anemia durante el tratamiento con Opsumit. Por lo tanto, debe considerarse el control de la presión arterial y de la hemoglobina. No hay experiencia con el uso de Opsumit en pacientes con insuficiencia renal grave o aquellos sometidos a diálisis; por lo tanto, el uso de Opsumit no se recomienda en estos pacientes.

Hipertensión arterial pulmonar en pacientes con infección por VIH, drogas y toxinas
Existe experiencia limitada del uso de Opsumit en pacientes con HAP asociada a infección por el VIH, medicamentos y toxinas.

Uso en mujeres en edad fértil

Consulte la sección «Embarazo/Lactancia»

Embarazo y periodo de lactancia

Opsumit está contraindicado durante el embarazo. Hay datos muy limitados (casos únicos) relativos al uso de Opsumit en embarazadas. El riesgo potencial en humanos aún se desconoce. Los estudios experimentales realizados en animales han mostrado teratogenicidad. Debe advertirse a las mujeres que reciben tratamiento con Opsumit la existencia de riesgo de daño al feto.

Fertilidad masculina

Se observó el desarrollo de atrofia tubular testicular en los machos después del tratamiento de por vida con macitentan en ratas. La relevancia de este hallazgo para los humanos es desconocido.

Uso concomitante con otros medicamentos

Consulte la sección «Interacciones»

225

Interacciones

El metabolismo de macitentan a su metabolito activo es catalizado por el CYP3A4 y en menor medida por el CYP2C19. Macitentan y su metabolito activo no tienen efectos inhibidores relevantes sobre las enzimas del CYP.

Macitentan no es ni un sustrato ni un inhibidor de las proteínas de resistencia a múltiples fármacos (P-gp, MDR- 1). Macitentan y su metabolito activo no son ni sustratos ni inhibidores de los polipéptidos transportadores (OATP1B1 y OATP1B3) a concentraciones clínicamente relevantes.

En concentraciones clínicamente relevantes macitentan y su metabolito activo no interactúan con las proteínas implicadas en el transporte de sal biliar hepática; es decir, la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) y el polipéptido cotransportador de taurocolato de sodio-dependiente (PNCT), que son responsables de las elevaciones de las aminotransferasas hepáticas.

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

Warfarina: Macitentan administrado como múltiples dosis de 10 mg una vez al día no tuvo ningún efecto sobre la exposición a la S-warfarina (sustrato de CYP2C9) o a la R - warfarina después de una dosis única de 25 mg de warfarina. El efecto farmacodinámico de la warfarina en el Cociente Internacional Normalizado (INR) no fue afectado por macitentan. Los datos correspondientes no están disponibles para el acenocumarol y el fenprocumon.

Sildenafil: En 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, se incrementó en un 15 % para el AUC y en un 26 % para C_{max}. La exposición al metabolito activo de sildenafil se incrementó en un 8 % para el AUC y en un 10 % para C_{max} durante la administración concomitante de macitentan. Sildenafil, un sustrato CYP3A4, no afectó a la farmacocinética de macitentan (incremento del AUC en un 6 % y disminución de la C_{max} en un 1 %), mientras que hubo una reducción del 15 % del AUC 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 la presencia de ketoconazol 400 mg al día, un fuerte inhibidor de CYP3A4, la exposición expresada como AUC de una dosis oral única de 10 mg de macitentan aumentó en dos veces aproximadamente. El C_{max} aumentó en un 28 % en presencia de ketoconazol. El AUC y el C_{max} del metabolito activo de macitentan se redujeron en un 26 % y en un 51 %, respectivamente. Sin embargo, estos efectos no son considerados como clínicamente relevantes; por consiguiente, Opsumit puede ser combinado con inhibidores potentes de CYP3A4.

Ciclosporina A: El tratamiento concomitante con ciclosporina A 100 mg, b.i.d., un inhibidor combinado de CYP3A4 y OATP, no alteró la exposición en estado estacionario de macitentan (incremento del AUC en un 10 % y disminución de la C_{max} en un 3 %) o de su metabolito activo (disminución en el AUC y la C_{max} en un 3 % y 4 %, respectivamente) en un grado clínicamente relevante.

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

Anticonceptivos hormonales: No se han realizado estudios específicos de interacción con anticonceptivos. No se puede excluir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Por esta razón, los anticonceptivos hormonales solos, independientemente de su vía de administración (es decir, oral, intramuscular, transdérmica, formas vaginales e implantables) no se consideran como métodos anticonceptivos confiables.

Excipientes

Opsumit contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp-lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar Opsumit.

Importado por Biotoscana S.A., Bogotá, Colombia

OPS-PM-10-CO-460