FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Macitentán Tarbis 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de macitentán.

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada comprimido recubierto con película contiene 53,910 mg de lactosa monohidrato y 0,056 mg de lecitina de soja (E322).
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimidos blancos, redondos, biconvexos y recubiertos con película, de 5,5 mm a 5,8 mm de diámetro, con la inscripción “HM” en una cara y “21” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos

Macitentán, en monoterapia, 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) (ver sección 5.1).

Población pediátrica

Macitentán, en monoterapia, está indicado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad y con un peso corporal ≥ 40 kg clasificados como clase funcional (CF) II a III de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Posología

Adultos y pacientes pediátricos menores de 18 años de edad con un peso mínimo de 40 kg
La dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Macitentán se debe tomar cada día sobre la misma hora.

Se debe informar al paciente de que si olvida una dosis de macitentán, debe tomársela lo antes posible y tomar la siguiente dosis a la hora habitual. Se debe informar al paciente de que no puede tomar una dosis doble si se ha olvidado de tomar una dosis.

Solo se recomienda el uso de los comprimidos recubiertos con película de 10 mg en pacientes pediátricos que pesen al menos 40 kg. Para pacientes pediátricos que pesen menos de 40 kg, hay disponible una concentración inferior de comprimidos dispersables de 2,5 mg. Consulte la ficha técnica de macitentán comprimidos dispersables.

Poblaciones especiales

Edad avanzada
No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática
Según los datos de farmacocinética, no se precisan ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (ver las secciones 4.4 y 5.2). Sin embargo, no existe experiencia clínica con el uso de macitentán en pacientes con HAP e insuficiencia hepática moderada o grave. Macitentán no se debe iniciar en pacientes con insuficiencia hepática grave, o elevación clínicamente significativa de las aminotransferasas hepáticas (3 veces por encima del límite superior de normalidad (> 3 × LSN); ver las secciones 4.3 y 4.4).

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

Población pediátrica
No se ha establecido la posología y eficacia de macitentán en niños menores de 2 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a la soja o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo (ver la sección 4.6).
- Mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos fiables (ver las secciones 4.4 y 4.6).
- Lactancia (ver sección 4.6).
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis) (ver sección 4.2).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

- Valores iniciales de aminotransferasas hepáticas (aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) > 3 × LSN) (ver las secciones 4.2 y 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se ha establecido el balance beneficio/riesgo de macitentán 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 macitentán en pacientes con insuficiencia hepática grave o niveles elevados de aminotransferasas (> 3 × LSN) (ver las secciones 4.2 y 4.3) y no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Se debe realizar una determinación de los niveles de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con macitentán.

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

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

Concentración de hemoglobina

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

Enfermedad venooclusiva pulmonar

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

Uso en mujeres en edad fértil

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

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

Uso concomitante con inhibidores moderados duales o combinados del CYP3A4 y el CYP2C9
Se debe tener precaución cuando macitentán se administra de forma concomitante con inhibidores moderados duales del CYP3A4 y el CYP2C9 (p. ej., fluconazol y amiodarona) (ver sección 4.5).

También se debe tener precaución cuando macitentán se administra de forma concomitante con un inhibidor moderado del CYP3A4 (p. ej., ciprofloxacino, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, verapamilo) y un inhibidor moderado del CYP2C9 (p. ej., miconazol, piperina) al mismo tiempo (ver sección 4.5).

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

Excipientes con efectos conocidos

Lactosa
Los pacientes con intolerancia hereditaria rara a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Lecitina de soja
Macitentán contiene lecitina de soja. No utilizar este medicamento en caso de alergia a la soja (ver sección 4.3).

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Estudios *in vitro*
La enzima CYP3A4 del citocromo P450 es la principal enzima que interviene en el metabolismo de macitentán y la formación de su metabolito activo aprocitentán, con contribuciones menores de las enzimas CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19 (ver sección 5.2). Macitentán y su metabolito activo no tienen efectos inhibidores o inductores clínicamente relevantes en las enzimas del citocromo P450.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Macitentán 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). Macitentán y su metabolito activo no son sustratos relevantes de OATP1B1 y OATP1B3 penetrando en el hígado mediante difusión pasiva.

Macitentán 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). Macitentán no es un sustrato de la P-gp/MDR-1.

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

Estudios *in vivo*

Inductores potentes del CYP3A4

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

Ketoconazol

En presencia de ketoconazol 400 mg una vez al día, un inhibidor potente del CYP3A4, la exposición a macitentán se incrementó en 2 veces, aproximadamente. 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 macitentán se redujo en un 26 %. Se debe tener precaución cuando macitentán se administre de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (ver sección 4.4).

Fluconazol

En presencia de fluconazol 400 mg una vez al día, un inhibidor moderado dual del CYP3A4 y el CYP2C9, la exposición a macitentán se puede incrementar en aproximadamente 3,8 veces según el modelo FCBF. Sin embargo, no hubo cambios clínicamente relevantes en la exposición al metabolito activo de macitentán. Deben tenerse en cuenta las incertidumbres de dicho modelo. Se debe tener precaución cuando macitentán se administra de forma concomitante con inhibidores moderados duales del CYP3A4 y el CYP2C9 (p. ej., fluconazol y amiodarona) (ver sección 4.4).

También se debe tener precaución cuando macitentán se administra de forma concomitante con un inhibidor moderado del CYP3A4 (p. ej., ciprofloxacino, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, verapamilo) y un inhibidor moderado del CYP2C9 (p. ej., miconazol, piperina) al mismo tiempo (ver sección 4.4).

Warfarina

Macitentán 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 macitentán. La farmacocinética de macitentán y su metabolito activo no se vieron afectados por el efecto de la warfarina.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Sildenafilo
En el estado estacionario, la exposición a sildenafilo 20 mg tres veces al día se incrementó en un 15 % durante la administración concomitante de macitentán 10 mg una vez al día. Sildenafilo, un sustrato del CYP3A4, no afectó a la farmacocinética de macitentán, mientras que se produjo una reducción del 15 % en la exposición al metabolito activo de macitentán. 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 macitentán en combinación con sildenafilo.

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 macitentán y su metabolito activo.

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

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

Población pediátrica
Los estudios de interacción se han realizado solo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

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

Fertilidad masculina
Se observó atrofia tubular testicular en animales macho después del tratamiento con macitentán (ver sección 5.3). Se han observado disminuciones en el recuento de espermatozoides en pacientes que toman AREs. Macitentán, al igual que otros AREs, puede tener un efecto adverso sobre la espermatogénesis en los hombres.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en el estudio SERAPHIN fueron nasofaringitis (14 %), cefalea (13,6 %) y anemia (13,2 %, ver sección 4.4).

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

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000); frecuencia no conocida (no puede estimarse con los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas	**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, hemoglobina disminuida[5]
	Frecuentes	Leucopenia[6]
	Frecuentes	Trombocitopenia[7]
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (p.ej., angioedema, prurito, erupción)[1]
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión,[2] rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Congestión nasal[1]
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aminotransferasas elevadas[4]
Trastornos del aparato	Frecuentes	Aumento de sangrado uterino[8]

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

reproductor y de la mama		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Edema, retención de líquidos[3]

[1] Información obtenida del análisis de datos acumulados de estudios controlados con placebo.

[8] Incluye los términos preferentes de menstruación abundante, sangrado uterino anormal, pérdidas intermenstruales, hemorragia uterina/vaginal, polimenorrea y menstruación irregular. Frecuencia basada en la exposición en mujeres.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

[2] La hipotensión se ha asociado al uso de AREs incluido macitentán. En SERAPHIN, 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 tratados con macitentán 10 mg y placebo, respectivamente. Estos datos corresponden a 3,5 acontecimientos / 100 pacientes-año entre los tratados con macitentán 10 mg frente a 2,7 acontecimientos / 100 pacientes-año entre los tratados con placebo.

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

Anomalías analíticas

[4] Aminotransferasas hepáticas

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

[5] Hemoglobina

En SERAPHIN, un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentán 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 macitentán 10 mg y en el 3,4 % de los pacientes tratados con placebo.

[6] Leucocitos

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

[7] Trombocitos

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Seguridad a largo plazo

De los 742 pacientes que participaron en el estudio pivotal doble ciego SERAPHIN, 550 pacientes se incorporaron a un estudio de extensión a largo plazo en régimen abierto (RA). (La cohorte RA incluyó a 182 pacientes que continuaron recibiendo macitentán 10 mg y a 368 pacientes que habían recibido placebo o macitentán 3 mg y que cambiaron a macitentán 10 mg).

El seguimiento a largo plazo de estos 550 pacientes durante una mediana de exposición de 3,3 años y una exposición máxima de 10,9 años mostró un perfil de seguridad consistente con el descrito anteriormente durante la fase doble ciego de SERAPHIN.

Población pediátrica (de ≥ 2 años a menos de 18 años de edad)

Se evaluó la seguridad de macitentán en TOMORROW, un estudio de fase III en pacientes pediátricos con HAP. Un total de 72 pacientes con edades comprendidas entre ≥ 2 años y menos de 18 años fueron aleatorizados y recibieron macitentán. La edad media en el momento del reclutamiento fue de 10,5 años (rango de 2,1 a 17,9 años). La mediana de duración del tratamiento en el estudio aleatorizado fue de 168,4 semanas (rango de 12,9 semanas a 312,4 semanas) en el grupo de macitentán.

En general, el perfil de seguridad en esta población pediátrica fue consistente con el observado en la población adulta. Además de las reacciones adversas incluidas en la tabla anterior, se notificaron las siguientes reacciones adversas pediátricas: infección de las vías respiratorias altas (31,9 %), rinitis (8,3 %) y gastroenteritis (11,1 %).

Otros 5 pacientes japoneses (de ≥ 2 años a menos de 18 años) recibieron tratamiento con macitentán en el estudio de fase III abierto PAH3001. La mediana de edad en el momento del reclutamiento fue de 9 años (rango de 2 a 13 años). La mediana de duración del tratamiento con macitentán en el estudio fue de 51,1 semanas (rango de 50,1 semanas a 52,6 semanas). En general, el perfil de seguridad en esta población pediátrica fue consistente con el observado en el estudio TOMORROW.

Población pediátrica (de ≥ 1 mes a menos de 2 años de edad)

Se reclutaron otros 11 pacientes con edades comprendidas entre ≥ 1 mes y menos de 2 años para recibir macitentán sin aleatorización, 9 pacientes del grupo abierto del estudio TOMORROW y 2 pacientes japoneses del estudio PAH3001. En el momento del reclutamiento, la edad de los pacientes del estudio TOMORROW oscilaba entre 1,2 y 1,9 años y la mediana de duración del tratamiento fue de 37,1 semanas (rango de 7,0 a 72,9 semanas). En el momento del reclutamiento, las edades de los 2 pacientes del estudio PAH3001 eran de 21 y 22 meses, y la duración del tratamiento fue de 52,7 semanas y de 51,6 semanas, respectivamente.

En general, el perfil de seguridad en esta población pediátrica fue consistente con el observado en la población adulta y en la población pediátrica con edades comprendidas entre ≥ 2 años y menos de 18 años; sin embargo, se dispone de datos clínicos de seguridad muy limitados para establecer una conclusión sólida sobre la seguridad en la población pediátrica menor de 2 años.

No se ha establecido la seguridad de macitentán en niños menores de 2 años de edad (ver sección 4.2).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.9. Sobredosis

Macitentán se ha administrado en una dosis única de hasta 600 mg en sujetos adultos 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 macitentán, es improbable que la diálisis resulte efectiva.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

La endotelina (ET)-1 y sus receptores (ET_A y ET_B) 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.

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

Eficacia clínica y seguridad

Eficacia en pacientes con hipertensión arterial pulmonar

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, basado en eventos y de fase III (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 macitentán 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 reclutados (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%).

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

Se realizó un seguimiento de todos los pacientes hasta el final del estudio (FdE) para determinar el estado vital. El FdE se declaró cuando se alcanzó el número predefinido de eventos de la variable primaria. En el

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

período entre el final del tratamiento (FdT) y el FdE, los pacientes pudieron recibir macitentán 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 macitentán).

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

Variables

El tratamiento con macitentán 10 mg dio lugar a una reducción del riesgo del 45 % (cociente de riesgos instantáneos o hazard ratio [CRI o HR, por sus siglas en inglés] 0,55; IC del 97,5 %: 0,39 a 0,76; *p* de la prueba logarítmico-ordinal < 0,0001) de la variable compuesta 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 macitentán 10 mg en la variable primaria fue consistente en todos los subgrupos de edad, sexo, origen étnico, región geográfica, etiología, uso en monoterapia o en combinación con otro tratamiento para la HAP y CF de la OMS (I/II y III/IV)**.**

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

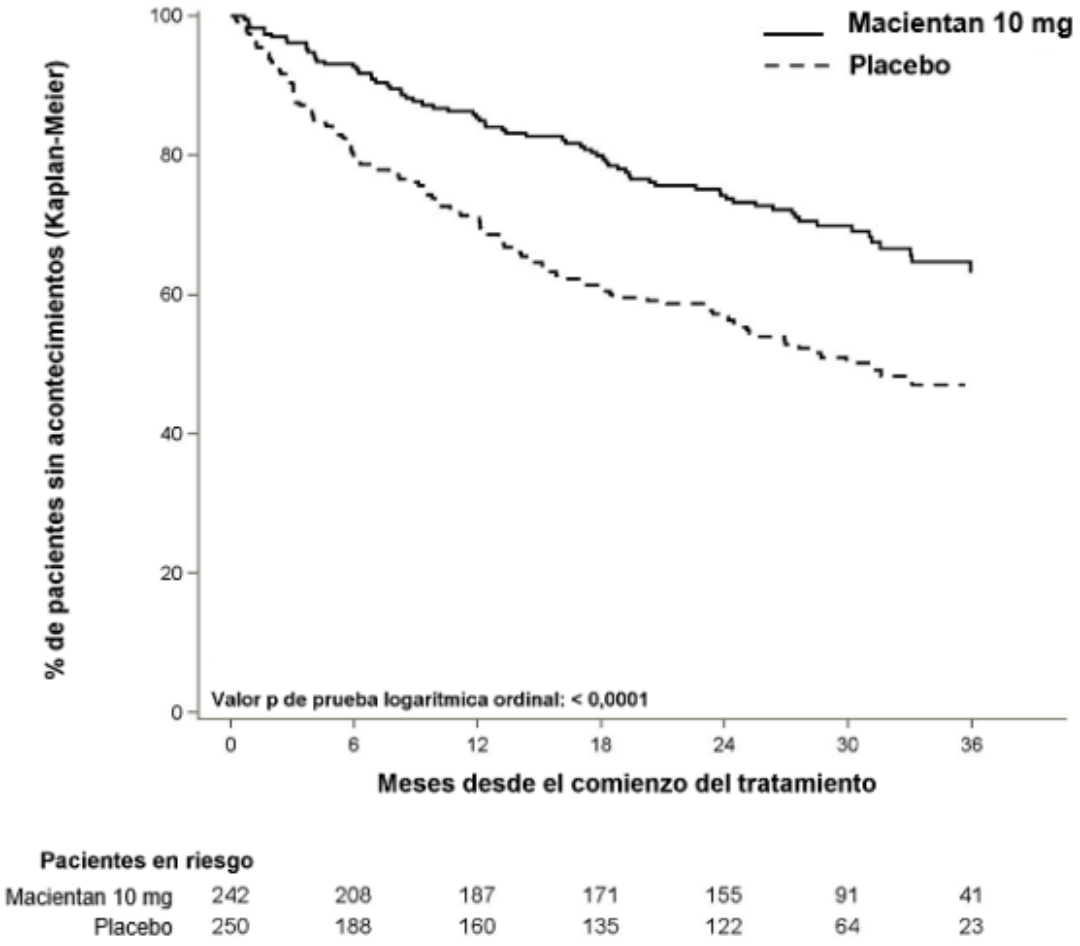


Tabla 2: Resumen de eventos de morbilidad-mortalidad

Variables y estadística	Pacientes con eventos		Comparación de tratamientos: macitentán 10 mg frente a placebo			
	Placebo (N = 250)	**Macitentán 10 mg (N = 242)**	**Reducción de riesgo absoluta**	**Reducción de riesgo relativo (IC del 97,5 %)**	**HR [a] (IC del 97,5 %)**	***p* de la prueba del logaritmo del rango**
Eventos de morbilidad-mortalidad [b]	53 %	37 %	16 %	45 % (24 %; 61 %)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Muerte [c] n (%)	19 (7,6 %)	14 (5,8 %)	2 %	36 % (−42 %; 71 %)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Deterioro de la HAP n (%)	93 (37,2 %)	59 (24,4 %)	13 %	49 % (27 %; 65 %)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
Inicio de prostanoides	6 (2,4 %)	1 (0,4 %)	2 %			

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

i.v./s.c. **n (%)**						

[a]basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox

[b]% de pacientes con un evento a los 36 meses = 100 × (1 – cálculo de KM)

[c]muerte por cualquier causa hasta el FdT independientemente del deterioro previo

El número de muertes por cualquier causa hasta el FdE con macitentán 10 mg fue de 35 frente a 44 con placebo (HR 0,77; IC del 97,5 %: 0,46 a 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 macitentán 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 macitentán 10 mg (Reducción del Riesgo Absoluto = 15,2 %) habían sido hospitalizados por HAP o habían muerto por una causa relacionada con la HAP.

Variables sintomáticas

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

El tratamiento con macitentán 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).

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

Variables hemodinámicas

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

Datos a largo plazo en pacientes con HAP

En el seguimiento a largo plazo de 242 pacientes que fueron tratados con macitentán 10 mg durante la fase doble ciego (DC) del estudio SERAPHIN, 182 de los cuales continuaron recibiendo macitentán en la fase de extensión en régimen abierto (RA) (SERAPHIN RA) (cohorte DC/RA), las estimaciones de Kaplan-Meier para la supervivencia a 1, 2, 5, 7 y 9 años fueron del 95 %, 89 %, 73 %, 63 % y 53 %, respectivamente. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 5,9 años.

Población pediátrica

La eficacia en la población pediátrica se basa principalmente en un ejercicio de extrapolación basado en la correspondencia de la exposición con el intervalo de dosis eficaces para adultos, dada la similitud de la enfermedad en niños y adultos, así como en los datos de eficacia y seguridad del estudio TOMORROW de fase III que se describen a continuación.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, de fase III con un período de extensión abierto de un solo grupo (TOMORROW) para evaluar la farmacocinética, eficacia y seguridad de macitentán en pacientes pediátricos con HAP sintomática.

La variable primaria fue la caracterización de la farmacocinética (ver sección 5.2).

La variable secundaria combinada clave fue el tiempo transcurrido hasta la primera progresión de la enfermedad confirmada por el Comité de Acontecimientos Clínicos (CEC) entre la aleatorización y la visita al final del periodo central (EOCP) definida como muertes (cualquier causa), septostomía auricular o anastomosis de Potts, inscripción en la lista de trasplante de pulmón, hospitalización por empeoramiento de la HAP o empeoramiento clínico de la HAP. El empeoramiento clínico de la HAP se definió como: necesidad o inicio de un nuevo tratamiento específico para la HAP o diuréticos intravenosos o uso continuo de oxígeno y al menos 1 de los siguientes: empeoramiento de la CF de la OMS, o nueva aparición o empeoramiento de síncope, o nueva aparición o empeoramiento de al menos 2 síntomas de HAP o nueva aparición o empeoramiento de signos de insuficiencia cardiaca derecha que no responden a los diuréticos orales.

Entre otras variables secundarias se incluyeron el tiempo hasta la primera hospitalización por HAP confirmada por el CEC, el tiempo hasta la muerte producida por HAP confirmada por el CEC ambos entre la aleatorización y el EOCP, el tiempo hasta la muerte por cualquier causa entre la aleatorización y el EOCP, el cambio en la CF de la OMS y los datos de la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP).

Población pediátrica (de ≥ 2 años a menos de 18 años de edad)
Se aleatorizó 1:1 a un total de 148 pacientes con edades comprendidas entre ≥ 2 años y < 18 años para recibir macitentán o el tratamiento estándar (SoC). El SoC incluía el tratamiento no específico de la HAP y/o hasta 2 medicamentos específicos para la HAP (incluyendo otro ARE) y excluyendo el macitentán y los prostanoides intravenosos/subcutáneos. La edad media fue de 9,8 años (rango entre 2,1 años y 17,9 años), con 35 (23,6 %) con edades ≥ 2 a < 6 años, 61 (41,2 %) con edades ≥ 6 a < 12 años, y 52 (35,1 %) con edades ≥ 12 a < 18 años. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (51,4 %) y de sexo femenino (59,5 %). Los pacientes estaban clasificados como CF I de la OMS (25,0 %), CF II (56,1 %) o CF III (18,9 %).

La HAP idiopática fue la etiología más frecuente en la población del estudio (48,0 %), seguida de la HAP asociada a cardiopatía congénita postoperatoria (28,4 %), la HAP con cardiopatía congénita fortuita (17,6 %), la HAP hereditaria (4,1 %) y la HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo (2,0 %). La cardiopatía congénita fortuita solo incluía defectos fortuitos típicamente pequeños como derivaciones pre-tricuspídeas, post-tricuspídeas, comunicación interauricular, comunicación interventricular, conducto arterial persistente, ninguno considerado causante del grado de HAP.

La duración media del tratamiento en el estudio aleatorizado fue de 183,4 semanas en el grupo de macitentán y de 130,6 semanas en el grupo de SoC.

Se observó un menor número de acontecimientos para la variable secundaria clave de progresión de la enfermedad confirmada por el CEC en el grupo de macitentán (21 acontecimientos/73 pacientes, 29 %) en comparación con el grupo de SoC (24 acontecimientos/75 pacientes, 32 %), una reducción del riesgo absoluto del 3 %. El hazard ratio fue de 0,828 (IC del 95 %: 0,460; 1,492; valor de *p* estratificado bilateral = 0,567). La progresión numérica para el beneficio se debió principalmente al empeoramiento clínico de la HAP.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Otros análisis de eficacia secundarios
Se observó el mismo número de acontecimientos de primera hospitalización por HAP confirmada en ambos grupos (macitentán 11 frente a SoC 11; HR ajustado = 0,912, IC del 95 % = [0,393; 2,118]). En relación al tiempo transcurrido hasta la muerte por HAP confirmada por el CEC y la muerte por cualquier causa, se observó un total de 7 muertes (6 de ellas debidas a HAP según el CEC) en el grupo de macitentán frente a 6 muertes (4 de ellas debidas a HAP según el CEC) en el grupo de SoC.

En la semana 12 se observó una proporción numéricamente mayor de pacientes clasificados como CF I o II de la OMS en el grupo de macitentán en comparación con el grupo de SoC (88,7 % en el grupo de macitentán frente a 81,7 % en el grupo de SoC) y en la semana 24 (90,0 % en el grupo de macitentán frente a 82,5 % en el grupo de SoC).

El tratamiento con macitentán mostró una tendencia a la reducción del porcentaje de NT-proBNP (pmol/l) basal en la semana 12 en comparación con el grupo de SoC (cociente de medias geométricas: 0,72; IC del 95 %: 0,49 a 1,05), pero los resultados no fueron estadísticamente significativos (valor de *p* bilateral de 0,086). La tendencia no significativa fue menos pronunciada en la semana 24 (cociente de medias geométricas: 0,97; IC del 95 %: 0,66 a 1,43; valor de *p* bilateral de 0,884).

Otros 5 pacientes japoneses (de ≥ 2 años a menos de 18 años) recibieron tratamiento con macitentán en el estudio PAH3001. PAH3001 era un estudio multicéntrico, abierto, de un solo grupo, de fase III en pacientes pediátricos japoneses (entre ≥ 3 meses y < 15 años de edad) con HAP, realizado para evaluar la farmacocinética y la eficacia de macitentán. La mediana de edad en el momento del reclutamiento fue de 9 años (rango de 2 a 13 años). La mediana del cambio relativo de NT-proBNP desde el inicio fue de 1,81 (rango de 0,53 a 3,47) en la semana 12 y de 1,26 (rango de 0,52 a 1,90) en la semana 24. La mediana de reducción en el iRVP (índice de resistencia vascular pulmonar) desde el inicio en la semana 24 fue de 0,21 UW m^2 (unidades Wood por metro cuadrado) (reducción del rango de 5 hasta un incremento de 2,84).

Los resultados de eficacia de los pacientes de edades comprendidas entre ≥ 2 años y menos de 18 años fueron similares a los de los pacientes adultos.

Población pediátrica (de ≥ 1 mes a menos de 2 años de edad)
Se reclutaron otros 11 pacientes, con edades comprendidas entre ≥ 1 mes y menos de 2 años, para recibir macitentán sin aleatorización, 9 pacientes del grupo abierto del estudio TOMORROW y 2 pacientes japoneses del estudio PAH3001.

Al inicio del estudio, 6 pacientes del estudio TOMORROW recibían tratamiento con iPDE5. En el momento del reclutamiento, la edad de los pacientes oscilaba entre 1,2 y 1,9 años. Los pacientes estaban clasificados como CF II de la OMS (4) o CF I (5). La HAP asociada a cardiopatía congénita fue la etiología más frecuente (5 pacientes), seguida de la HAP idiopática (4 pacientes). La dosis diaria administrada inicialmente fue de 2,5 mg de macitentán hasta que los pacientes cumplieron 2 años de edad. Tras una mediana de seguimiento de 37,3 semanas, ninguno de los pacientes había experimentado un acontecimiento de progresión de la enfermedad confirmado por el CEC, una hospitalización por HAP confirmada por el CEC, una muerte por HAP confirmada por el CEC o un acontecimiento de muerte por cualquier causa. El NT-proBNP se redujo en un 42,9 % (N = 6) en la semana 12, en un 53,2 % (N = 5) en la semana 24 y en un 26,1 % (N = 6) en la semana 36.

Al inicio del estudio, 1 paciente japonés del estudio PAH3001 recibía tratamiento con iPDE5. Ambos pacientes japoneses eran varones y sus edades en el momento del reclutamiento eran de 21 y 22 meses. La

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

etiología principal en ambos pacientes era HAP postoperatoria. La dosis diaria administrada inicialmente fue de 2,5 mg de macitentán hasta que los pacientes alcanzaron 2 años de edad. En la semana 24, se observó una reducción de los niveles basales de NT-proBNP de -3,894 pmol/l y -16,402 pmol/l. La reducción en el iRVP desde el inicio en la semana 24 fue de 2,64 UW m^2 en 1 paciente. En el segundo paciente, la reducción del iRVP se determinó en la semana 39 y fue de 5,39 UW m^2. Ambos pacientes se mantuvieron estables en CF de Panamá hasta la semana 52, manteniendo sus clasificaciones iniciales de CF II y CF I, respectivamente.

No se estableció la correspondencia de la exposición con pacientes adultos en este grupo de edad (ver las secciones 4.2 y 5.2).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de macitentán y su metabolito activo se han documentado principalmente en sujetos adultos sanos. La exposición a macitentán en pacientes con HAP fue aproximadamente 1,2 veces superior que en sujetos sanos. La exposición al metabolito activo en pacientes, que es aproximadamente 5 veces menos potente que macitentán, fue aproximadamente 1,3 veces superior respecto a los sujetos sanos. La farmacocinética de macitentán en los pacientes con HAP no se vio influenciada por la gravedad de la enfermedad.

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

Absorción
Las concentraciones plasmáticas máximas de macitentán se alcanzan unas 8-9 horas después de la administración tanto de los comprimidos recubiertos con película como de los comprimidos dispersables. A partir de entonces, las concentraciones plasmáticas de macitentán 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 macitentán y su metabolito activo permanece inalterada en presencia de alimentos y, por tanto, macitentán se puede tomar con o sin alimentos.

Distribución
Macitentán y su metabolito activo aprocitentán se unen de forma importante a las proteínas plasmáticas (> 99 %), principalmente a la albúmina y, en menor medida, a la alfa-1-glucoproteína ácida. Macitentán y su metabolito activo aprocitentán se distribuyen bien en los tejidos tal como indica un volumen de distribución (Vss/F) aparente de aproximadamente 50 l y 40 l para macitentán y aprocitentán, respectivamente.

Biotransformación
Macitentán tiene cuatro vías metabólicas principales. La despropilación oxidativa de la sulfamida proporciona un metabolito farmacológicamente activo aprocitentán. Esta reacción depende del sistema del citocromo P450, principalmente CYP3A4 (aproximadamente el 99 %) con contribuciones mínimas de CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19. El metabolito activo circula en el plasma humano y puede contribuir al efecto farmacológico. Otras vías metabólicas proporcionan productos sin actividad farmacológica. En relación con estas vías, CYP2C9 tiene una función predominante, con contribuciones menores de CYP2C8, CYP2C19 y CYP3A4.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Eliminación
Macitentán solo se excreta después de un metabolismo extenso. La principal vía de excreción es a través de la orina, que representa aproximadamente la eliminación del 50 % de la dosis.

Comparación entre las formulaciones de comprimidos recubiertos con película y comprimidos dispersables
Se estableció la bioequivalencia de macitentán 10 mg entre el comprimido recubierto con película y 4 comprimidos dispersables de 2,5 mg en un estudio con 28 sujetos sanos.

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

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

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

Población pediátrica (de ≥ 1 mes a menos de 18 años de edad).
Se caracterizó la farmacocinética de macitentán y su metabolito activo aprocitentán en 52 pacientes pediátricos que tenían ≥ 2 años y en 11 pacientes que tenían ≥ 1 mes a menos de 2 años. Entre ellos se incluían 5 y 2 pacientes japoneses en las categorías de edad respectivas del estudio PAH3001.

Las pautas de macitentán basadas en el peso tuvieron como resultado exposiciones observadas/simuladas en pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 2 años y menos de 18 años comparables a las exposiciones observadas en pacientes adultos con HAP y sujetos sanos que recibieron 10 mg una vez al día.

No se alcanzaron exposiciones de macitentán comparables a las de pacientes adultos con HAP que recibieron 10 mg una vez al día para el grupo de edad de ≥ 1 mes a menos de 2 años (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En perros, macitentán 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 macitentán. Estos cambios revirtieron en gran medida y se consideraron adaptaciones de tipo no adverso del hígado al aumento de la demanda metabólica.

Macitentán 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

observaron hallazgos en la cavidad nasal en el estudio de toxicidad a 3 meses en ratones o en estudios de ratas y perros.

Macitentán no fue genotóxico en una batería estándar de ensayos *in vitro* e *in vivo*. Macitentán no fue fototóxico *in vivo* después de una dosis única con exposiciones de hasta 24 veces la exposición en humanos.
Estudios de carcinogenicidad a 2 años no mostraron un potencial carcinogénico con exposiciones 18 y 116 veces superiores a la exposición en humanos en ratas y ratones, respectivamente.

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

Macitentán 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 macitentán a ratas hembra desde el final del embarazo y hasta la lactancia con exposiciones maternas 5 veces superiores a la exposición en humanos provocó una reducción de la supervivencia de los cachorros y alteración de la capacidad reproductiva de la descendencia, expuesta a macitentán 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 adversos en el desarrollo (ligero retraso del descenso testicular, reducción reversible de la longitud de los huesos largos y prolongación del ciclo estrogénico). Se observaron un ligero aumento de la pérdida pre y postimplantación, reducción del número medio de cachorros y reducción del peso de los testículos y el epidídimo con exposiciones 7 veces superiores a la exposición en humanos. Se registraron atrofia tubular testicular y efectos mínimos en las variables reproductivas y la morfología espermática con exposiciones 3,8 veces superiores a la exposición en humanos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Lactosa monohidrato
Carboximetilalmidón sódico (tipo A)
Povidona (K-30)
Polisorbato 80
Fumarato de estearilo y sodio

Material del recubrimiento
Poli(alcohol vinílico) (E1203)
Dióxido de titanio (E171)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Talco (E553b)
Lecitina de soja (E322)
Goma de xantano (E415)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster:
Blíster de aluminio liso de PVC/PE/PVDC con 30 unidades.

Frasco de HDPE:
Envase de polietileno de alta densidad con tapón de plástico a prueba de niños, revestimiento de pulpa y frasco de sílica gel con 30 unidades.

Cada frasco contiene un desecante de sílica gel de 2 g de desecante de sílica gel. No tomar ni abrir el envase de sílica gel.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tarbis Farma S.L
Gran Vía Carlos III, 94
08028 Barcelona
España

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

91.622

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

Septiembre 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2026

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS