

**OPSYNVI®**  
**MACITENTAN 10 mg /TADALAFILO 40 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Vía oral

Industria británica

Venta bajo receta

## **COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene: macitentan 10 mg y tadalafilo 40 mg.

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, povidona K30, polisorbato 80, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, glicolato sódico de almidón (tipo A), lauril sulfato de sodio, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, triacetina, talco.

## **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Grupo farmacoterapéutico: Antihipertensivos para hipertensión arterial pulmonar, código ATC: C02KX54.

## **INDICACIONES**

OPSYNVI® es la combinación de macitentan y tadalafilo indicado para el tratamiento crónico de adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP, OMS Grupo I y OMS Clase funcional [FC] II-III) que transicionan de la monoterapia con un inhibidor de la PDE5 o de la terapia en combinación de un inhibidor de la PDE5 y un ERA.

Individualmente, macitentan reduce el riesgo de eventos de empeoramiento clínico y hospitalización, y tadalafilo mejora la capacidad de ejercicio, ver “Estudios clínicos”.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **Dosis recomendada**

OPSYNVI® se toma por vía oral una vez al día con o sin alimentos. Trague los comprimidos enteros, con agua. No corte, triture ni mastique los comprimidos. Si el paciente omite una dosis de OPSYNVI®, indíquele que la tome lo antes posible y luego tome la siguiente dosis a la hora programada regularmente. Indique al paciente que no tome dos dosis al mismo tiempo si se ha omitido una dosis.

Para pacientes que pasan de la monoterapia con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) o la terapia combinada con inhibidores de la PDE5 y antagonistas del receptor de endotelina (ERA) la

dosis recomendada de OPSYNVI® es un comprimido de 10 mg/40 mg que se toma por vía oral una vez al día.

### **Pruebas de embarazo en mujeres con capacidad reproductiva**

Se realizará una prueba de embarazo en mujeres con capacidad reproductiva antes del tratamiento con OPSYNVI®, todos los meses durante el tratamiento y un mes después de interrumpir OPSYNVI®. Inicie el tratamiento con OPSYNVI® en mujeres con capacidad reproductiva solo después de una prueba de embarazo negativa (ver “Contraindicaciones”, “Advertencias y Precauciones”, y “Uso en poblaciones específicas”).

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Mecanismo de Acción**

#### Macitentán

La endotelina (ET)-1 y sus receptores (ETA y ETB) median una variedad de efectos perjudiciales, como vasoconstricción, fibrosis, proliferación, hipertrofia e inflamación. En afecciones de la enfermedad como la HAP, el sistema local de ET está regulado por aumento y participa en la hipertrofia vascular y en el daño orgánico.

Macitentán es un antagonista del receptor de endotelina que inhibe la unión de ET-1 a los receptores de ETA y ETB. Macitentán muestra una alta afinidad y ocupación sostenida de los receptores de ET en las células del músculo liso arterial pulmonar humano. Uno de los metabolitos de macitentán también es farmacológicamente activo en los receptores de ET y se estima que es aproximadamente un 20 % tan potente como el fármaco original *in vitro*. Se desconoce el impacto clínico del bloqueo de la endotelina doble.

#### Tadalafilo

Tadalafilo es un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), la enzima responsable de la degradación del guanosín monofosfato cíclico (cGMP). La HAP se asocia con una liberación deficiente de óxido nítrico por parte del endotelio vascular y la consecuente reducción de las concentraciones de cGMP en el músculo liso vascular pulmonar. La PDE5 es la fosfodiesterasa predominante en la vasculatura pulmonar. La inhibición de la PDE5 por parte del tadalafilo aumenta las concentraciones de cGMP, lo que provoca la relajación de las células del músculo liso vascular pulmonar y la vasodilatación del lecho vascular pulmonar.

Estudios *in vitro* han demostrado que tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 es una enzima que se encuentra en el cuerpo cavernoso, el músculo liso vascular, el músculo liso visceral, el músculo esquelético, las plaquetas, los riñones, los pulmones y el cerebelo. El efecto del tadalafilo es más potente en la PDE5 que en otras fosfodiesterasas. Tadalafilo es >10 000 veces más potente para la PDE5 que para la PDE1, PDE2, PDE4 y PDE7, enzimas que se encuentran en el corazón, el cerebro, los vasos sanguíneos, el hígado y otros órganos. Tadalafilo es >10 000 veces más potente para la PDE5 que para la PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y los vasos sanguíneos. Esta selectividad para la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la PDE3 es una enzima involucrada en la contractilidad cardíaca. Además, tadalafilo es aproximadamente 700 veces más potente para la PDE5 que para la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina y es

responsable de la fototransducción. Tadalafilo también es >9000 veces más potente para la PDE5 que para la PDE8, PDE9 y la PDE10.

## **Farmacocinética**

### Macitentán

La farmacocinética de macitentán y su metabolito activo se ha estudiado principalmente en sujetos sanos. La farmacocinética de macitentán es proporcional a la dosis en un rango de 1 mg a 30 mg después de la administración una vez al día.

Una comparación entre estudios muestra que las exposiciones a macitentán y su metabolito activo en pacientes con HAP son similares a las observadas en sujetos sanos.

### Tadalafilo

En un rango de dosis de 2,5 a 20 mg, la exposición al tadalafilo (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis en sujetos sanos. En pacientes con HAP que recibieron entre 20 y 40 mg de tadalafilo, se observó un AUC aproximadamente 50 % mayor, lo que indica un aumento de la exposición menos que proporcional en todo el rango de dosis de 2,5 a 40 mg.

Durante la administración de 20 y 40 mg de tadalafilo una vez al día, las concentraciones plasmáticas en estado estable se alcanzaron en un plazo de 5 días, y la exposición fue aproximadamente un 30 % más alta que después de una dosis única.

### Absorción

#### *Macitentán*

Después de una administración oral única de OPSYNVI<sup>®</sup>, la concentración plasmática máxima de macitentán se alcanza en aproximadamente 10 horas. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta después de la administración oral. En un estudio en sujetos sanos, la exposición al macitentán y su metabolito activo no cambió después de un desayuno con alto contenido de grasas. Por lo tanto, OPSYNVI<sup>®</sup> puede tomarse con o sin alimentos.

#### *Tadalafilo*

Después de una administración de una dosis oral única de OPSYNVI<sup>®</sup>, la concentración plasmática máxima observada (C<sub>máx</sub>) de tadalafilo se alcanza en aproximadamente 3 horas. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta del tadalafilo después de la administración oral. La ingesta de alimentos no altera significativamente la velocidad y el grado de absorción del tadalafilo y OPSYNVI<sup>®</sup> puede tomarse con o sin alimentos.

### Distribución

#### *Macitentán*

Macitentán y su metabolito activo están altamente unidos a las proteínas plasmáticas (>99 %), principalmente a la albúmina y, en menor medida, a la alfa-1-glicoproteína ácida. Los volúmenes de distribución aparentes (V<sub>ss</sub>/F) de macitentán y su metabolito activo fueron de aproximadamente 50 l y 40 l, respectivamente, en sujetos sanos.

### *Tadalafilo*

El volumen de distribución aparente medio después de la administración oral es de aproximadamente 77 l, lo que indica que tadalafilo se distribuye en los tejidos. En concentraciones terapéuticas, el 94 % del tadalafilo en plasma se une a las proteínas.

### Metabolismo

#### *Macitentán*

Después de la administración oral, las semividas de eliminación aparentes de macitentán y su metabolito activo son de aproximadamente 16 y 48 horas, respectivamente. Macitentán se metaboliza principalmente por despropilación oxidativa de la sulfamida para formar el metabolito farmacológicamente activo. Esta reacción depende del sistema del citocromo P450 (CYP), principalmente CYP3A4 con contribuciones menores de CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19. En estado estacionario en pacientes con HAP, la exposición sistémica al metabolito activo es 3 veces la exposición al macitentán y se espera que contribuya aproximadamente con el 40 % de la actividad farmacológica total.

#### *Tadalafilo*

Tadalafilo es metabolizado predominantemente por CYP3A a un metabolito catecol. El metabolito catecol sufre una metilación y glucuronidación extensas para formar el conjugado de metilcatecol y metilcatecol glucurónido, respectivamente. El principal metabolito circulante es el metilcatecol glucurónido. Las concentraciones de metilcatecol son inferiores al 10 % de las concentraciones de glucurónido. Los datos in vitro sugieren que no se espera que los metabolitos sean farmacológicamente activos en las concentraciones de metabolitos observadas.

### Eliminación

#### *Macitentán*

En un estudio en sujetos sanos con macitentán radiomarcado, aproximadamente el 50 % del material farmacológico radioactivo se eliminó en la orina, pero ninguno se presentó en forma de fármaco sin cambios ni del metabolito activo. Alrededor del 24 % del material del fármaco radioactivo se recuperó de las heces.

#### *Tadalafilo*

Después de 40 mg, la depuración oral media del tadalafilo es de 3,4 l/h y la semivida efectiva media es de 11 horas en sujetos sanos. En pacientes con hipertensión pulmonar que no reciben bosentán concomitante, la depuración oral media del tadalafilo es de 1,6 l/h. Tadalafilo se excreta predominantemente como metabolitos, principalmente en las heces (aproximadamente el 61 % de la dosis) y en menor medida en la orina (aproximadamente el 36 % de la dosis).

### Farmacocinética poblacional

#### *Tadalafilo*

En pacientes con hipertensión pulmonar que no recibían bosentán concomitante, la exposición promedio al tadalafilo en estado estable después de 40 mg fue un 26 % más alta en comparación con la de voluntarios sanos. Los resultados sugieren una menor depuración de tadalafilo en pacientes con hipertensión pulmonar en comparación con voluntarios sanos.

## Poblaciones específicas

### *Deterioro renal*

#### Macitentan

La exposición al macitentan y su metabolito activo en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina de 15 a 29 ml/min) en comparación con sujetos sanos aumentó en un 30 % y 60 %, respectivamente. Este aumento no se considera clínicamente relevante.

#### Tadalafil

En estudios de farmacología clínica en los que se utilizó tadalafil en dosis únicas (5 a 10 mg), la exposición al tadalafil (AUC) se duplicó en sujetos con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina de 51 a 80 ml/min) o moderada (depuración de creatinina de 30 a 50 ml/min). En sujetos con enfermedad renal terminal que recibían hemodiálisis, la  $C_{máx}$  se duplicó y el AUC fue de 2,7 a 4,1 veces más alta después de la administración de una dosis única de 10 o 20 mg de tadalafil, respectivamente. La exposición al metilcatecol total (no conjugado más glucurónido) fue de 2 a 4 veces más alta en sujetos con insuficiencia renal, en comparación con aquellos con función renal normal. La hemodiálisis (realizada entre 24 y 30 horas después de la dosis) contribuyó de manera insignificante a la eliminación de tadalafil o metabolitos.

### *Deterioro hepático*

#### Macitentan

La exposición al macitentan disminuyó en un 21 %, 34 % y 6 %, y la exposición al metabolito activo disminuyó en un 20 %, 25 % y 25 % en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clase A, B y C de Child-Pugh), respectivamente. Esta disminución no se considera clínicamente relevante.

#### Tadalafil

En estudios de farmacología clínica, la exposición al tadalafil (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh) fue similar a la exposición en sujetos sanos cuando se administró una dosis de 10 mg. No hay datos disponibles para dosis superiores a 10 mg de tadalafil en pacientes con insuficiencia hepática. No hay datos suficientes disponibles para los sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

### *Pacientes geriátricos*

#### Macitentan

No hay efectos clínicamente relevantes de la edad en la farmacocinética de macitentan y su metabolito activo.

#### Tadalafil

En sujetos varones sanos de edad avanzada (65 años o más) después de una dosis de 10 mg, se observó una depuración oral más baja de tadalafil, lo que dio como resultado una exposición (AUC) un 25 % más alta sin efecto en la  $C_{máx}$  en relación con la de los sujetos sanos de 19 a 45 años de edad.

### *Pacientes con diabetes mellitus*

#### Tadalafilo

En pacientes de sexo masculino con diabetes mellitus después de una dosis de 10 mg de tadalafilo, la exposición (AUC) se redujo aproximadamente un 19 % y la C<sub>máx</sub> fue un 5 % menor que la observada en sujetos sanos. No se justifica ningún ajuste de la dosis.

#### Raza y género

No hay efectos clínicamente relevantes de la raza o el género en macitentan, su metabolito activo o tadalafilo.

#### Interacciones farmacológicas

No se ha realizado ningún estudio clínico que evalúe las interacciones farmacológicas con OPSYNVI<sup>®</sup>. Las interacciones que se han identificado en estudios con componentes individuales de OPSYNVI<sup>®</sup> (macitentan o tadalafilo) determinan las interacciones que pueden ocurrir con OPSYNVI<sup>®</sup>. La coadministración de macitentan (10 mg una vez al día) y tadalafilo (40 mg una vez al día) no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de macitentan o tadalafilo.

#### *Macitentan*

El metabolismo de macitentan a su metabolito activo es catalizado principalmente por CYP3A4, con contribuciones menores de CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19.

Macitentan y su metabolito activo no tienen efectos inhibitorios o inductores relevantes sobre las enzimas CYP.

Macitentan y su metabolito activo no son sustratos de la proteína de resistencia a múltiples fármacos (gp-P, MDR-1) ni polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y OATP1B3).

Macitentan y su metabolito activo no son inhibidores de los transportadores de fármacos hepáticos o renales en concentraciones clínicamente relevantes.

#### *Tadalafilo*

Tadalafilo es un sustrato de la CYP3A y es metabolizado predominantemente por esta.

### **Efectos de otros fármacos en macitentan o tadalafilo**

#### Inductores o inhibidores potentes de CYP3A4

#### *Macitentan*

El tratamiento concomitante con rifampicina 600 mg diarios, un inductor potente de CYP3A4, redujo la exposición en estado estacionario al macitentan en un 79 %, pero no afectó la exposición al metabolito activo [consulte Interacciones farmacológicas (7.2)].

Uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 como el ketoconazol, aproximadamente el doble de exposición al macitentan. No se estudiaron los efectos de otros inhibidores potentes de CYP3A4, como el ritonavir, sobre macitentan, pero es probable que provoquen un aumento en la

exposición al macitentan en estado estacionario similar al observado con el ketoconazol (ver “Interacciones”).

Se prevé que un inhibidor dual moderado de CYP3A4 y CYP2C9, como el fluconazol (400 mg una vez al día), aumentará la exposición al macitentan aproximadamente 4 veces sin un efecto relevante en la exposición a su metabolito activo (ver “Interacciones”).

### *Tadalafil*

La rifampicina (600 mg diarios), un inductor de CYP3A, redujo la exposición a una dosis única (AUC) de tadalafil 10 mg en un 88 % y la C<sub>máx</sub> en un 46 %, en relación con los valores de tadalafil 10 mg solo (ver “Interacciones”).

Bosentan, un sustrato de CYP2C9 y CYP3A y un inductor moderado de CYP3A, CYP2C9 y posiblemente CYP2C19, redujo la exposición sistémica al tadalafil después de la administración concomitante de dosis múltiples. Aunque no se han estudiado interacciones específicas, otros inductores de CYP3A, como carbamazepina, fenitoína y fenobarbital, probablemente disminuirían la exposición al tadalafil (ver “Interacciones”).

El ketoconazol aumentó la exposición al tadalafil en relación con los valores del tadalafil solo. Aunque no se han estudiado interacciones específicas, otros inhibidores de CYP3A, como eritromicina, itraconazol y jugo de toronja, probablemente aumentarían la exposición al tadalafil (ver “Interacciones”).

Ritonavir aumentó la exposición a una dosis única de 20 mg de tadalafil en relación con los valores de tadalafil solo. Ritonavir inhibe e induce CYP3A, la enzima involucrada en el metabolismo del tadalafil, de manera dependiente del tiempo. El efecto inhibitorio inicial del ritonavir en la CYP3A puede mitigarse mediante un efecto de inducción de evolución más lenta, de modo que después de aproximadamente 1 semana de ritonavir dos veces al día, la exposición del tadalafil es similar en presencia y ausencia de ritonavir (ver “Interacciones”).

## **Efectos de macitentan o tadalafil en otros productos medicinales**

### *Macitentan*

La administración de macitentan una vez al día no alteró la exposición a R-warfarina y S-warfarina ni su efecto en el índice internacional normalizado (INR).

En estado estacionario, la exposición a sildenafil 20 mg tres veces al día aumentó en un 15 % durante la administración concomitante de macitentan 10 mg una vez al día. Este cambio no se considera clínicamente relevante.

Macitentan 10 mg una vez al día no afectó la farmacocinética de un anticonceptivo oral (noretisterona 1 mg y etinilestradiol 35 µg).

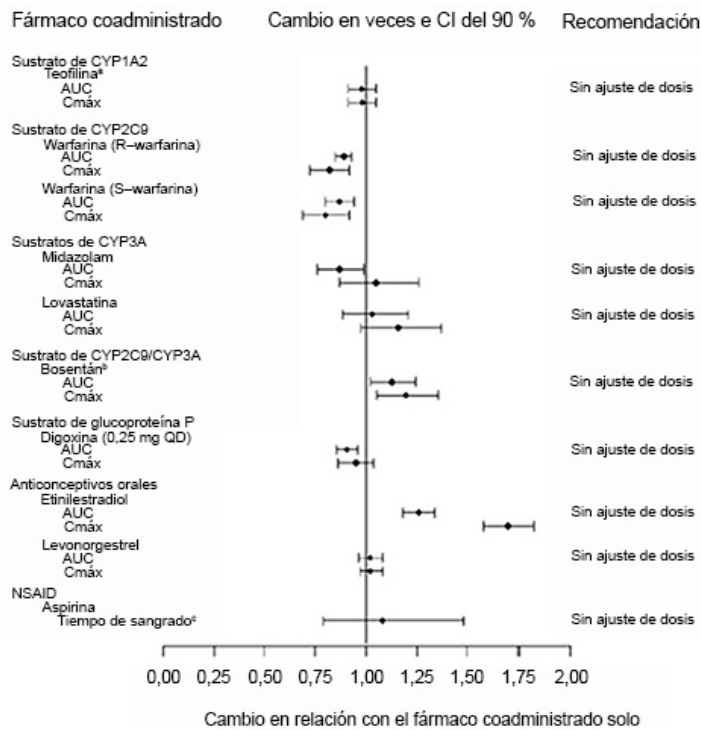
Macitentan 10 mg una vez al día no afectó la farmacocinética del uso concomitante de un fármaco sustrato de la Proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) (riociguat 1 mg y rosuvastatina 10 mg).

Tadalafilo

No se espera que tadalafilo cause una inhibición o inducción clínicamente significativa de la depuración de fármacos metabolizados por las isoformas del citocromo P450 (CYP).

Los cambios en la exposición de los fármacos después de la coadministración con tadalafilo se muestran en la Figura 1.

**Figura 1: Impacto de tadalafilo en la farmacocinética de otros fármacos**



a Se observó un pequeño aumento (aumento de 3 latidos por minuto) en la frecuencia cardíaca con teofilina.  
 b Tadalafilo (40 mg QD) no tuvo ningún efecto clínicamente significativo en la exposición (AUC y C) de los metabolitos de bosentán.  
 c CI del 95 %

**Farmacodinamia**

No se han realizado estudios farmacodinámicos con OPSYNVI<sup>®</sup>. Como OPSYNVI<sup>®</sup> contiene macitentan y tadalafilo, se deben considerar los efectos farmacodinámicos de cada componente.

Hemodinámica pulmonar de macitentan

El estudio de eficacia clínica SERAPHIN en pacientes con HAP evaluó los parámetros hemodinámicos en un subconjunto de pacientes después de 6 meses de tratamiento. Los pacientes tratados con macitentan 10 mg (N = 57) alcanzaron una mediana de reducción del 37 % (CI del 95 % 22-49) en la resistencia vascular pulmonar y un aumento de 0,6 l/min/m<sup>2</sup> (CI del 95 % 0,3-0,9) en el índice cardíaco en comparación con el placebo (N = 67).



### Efectos en la electrofisiología cardíaca

#### *Macitentan*

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, cruzado de cuatro vías con un control positivo en sujetos sanos, las dosis repetidas de macitentan 10 y 30 mg (3 veces la dosis recomendada) no tuvieron ningún efecto significativo en el intervalo QTc.

#### *Tadalafil*

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, cruzado de cuatro vías con un control positivo en sujetos sanos, una dosis única de 100 mg de tadalafil (2,5 veces la dosis recomendada) no tuvo ningún efecto significativo en el intervalo QTc.

### Efectos en la presión arterial cuando se administra con nitratos

En estudios de farmacología clínica, se demostró que tadalafil (5 a 20 mg) potencia el efecto hipotensor de los nitratos. No use OPSYNOVI® en pacientes que toman ninguna forma de nitratos (ver “Contraindicaciones”).

Un estudio doble ciego, controlado con placebo, cruzado en 150 sujetos de sexo masculino de al menos 40 años de edad (incluidos sujetos con diabetes mellitus y/o hipertensión controlada) evaluó la interacción entre nitroglicerina y tadalafil. Los sujetos recibieron dosis diarias de tadalafil 20 mg o placebo equivalente durante 7 días y luego recibieron una dosis única de 0,4 mg de nitroglicerina (NTG) sublingual en puntos temporales especificados previamente después de su última dosis de tadalafil (2, 4, 8, 24, 48, 72 y 96 horas después de tadalafil). Se observó una interacción significativa entre tadalafil y NTG en cada punto temporal hasta las 24 horas inclusive. A las 48 horas, según la mayoría de las mediciones hemodinámicas, no se observó la interacción entre tadalafil y NTG, aunque algunos sujetos más que recibieron tadalafil en comparación con el placebo experimentaron mayores efectos reductores de la presión arterial en este punto temporal. Después de 48 horas, la interacción no fue detectable (ver “Contraindicaciones”).

### Efectos en la visión

Las dosis orales únicas de inhibidores de PDE han demostrado un deterioro transitorio de la discriminación del color relacionado con la dosis (azul/verde), utilizando la prueba Farnsworth-Munsell de 100 tonos, con efectos máximos cerca del momento de los niveles plasmáticos máximos. Este hallazgo es congruente con la inhibición de la PDE6, que participa en la fototransducción en la retina. En un estudio para evaluar los efectos de una dosis única de tadalafil 40 mg en la visión (N = 59), no se observaron efectos en la agudeza visual, la presión intraocular o la pupilometría. En todos los estudios clínicos con tadalafil, los informes de cambios en la visión cromática fueron infrecuentes (<0,1 % de los pacientes).

### Relación dosis-respuesta

No se observaron relaciones dosis-respuesta, entre 20 mg y 40 mg de tadalafil, durante la distancia de caminata de 6 minutos ni resistencia vascular pulmonar (PVR) en sujetos con HAP en el estudio controlado con placebo. La mediana del cambio desde el inicio en la distancia de caminata de 6 minutos fue de 32 metros y 35 metros a las 16 semanas en sujetos que recibieron 20 mg y 40 mg diarios, respectivamente. El cambio medio con respecto al inicio en la PVR fue de

-254 dinas\*seg\*cm y -209 dinas\*seg\*cm a las 16 semanas en pacientes que recibieron 20 mg y 40 mg diarios, respectivamente.

## TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

#### Carcinogénesis

##### *Macitentán*

Los estudios de carcinogenicidad de 2 años de duración no revelaron ningún potencial carcinogénico en exposiciones 75 veces y 140 veces la exposición humana (en función del AUC) en ratones macho y hembra, respectivamente, y 8,3 y 42 veces en ratas macho y hembra, respectivamente.

##### *Tadalafilo*

Tadalafilo no fue carcinogénico para ratas o ratones cuando se administró diariamente durante 2 años en dosis de hasta 400 mg/kg/día. Las exposiciones sistémicas al fármaco, según lo medido por el AUC del tadalafilo libre, fueron aproximadamente 5 veces para los ratones y 7 y 14 veces para las ratas macho y hembra, respectivamente, las exposiciones a la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD) de 40 mg.

#### Mutagénesis

##### *Macitentán*

Macitentán no fue genotóxico en una batería estándar de ensayos *in vitro* e *in vivo* que incluyeron un ensayo de mutación inversa bacteriana, un ensayo de mutaciones genéticas en células de linfoma de ratón, una prueba de aberración cromosómica en linfocitos humanos y una prueba de micronúcleos *in vivo* en ratas.

##### *Tadalafilo*

Tadalafilo no fue mutagénico en los ensayos bacterianos de Ames *in vitro* ni en la prueba de mutación directa en células de linfoma de ratón. Tadalafilo no fue clastogénico en la prueba de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos humanos ni en los ensayos *in vivo* de micronúcleos en ratas.

#### Deterioro de la fertilidad

##### *Macitentán*

El tratamiento de ratas jóvenes desde el Día 4 hasta el Día 114 posnatal provocó una reducción del aumento de peso corporal y atrofia tubular testicular con exposiciones 7 veces mayores que la exposición humana. La fertilidad no se vio afectada.

Se observó dilatación tubular testicular reversible en estudios de toxicidad crónica con exposiciones superiores a 7 veces y 23 veces la exposición humana en ratas y perros, respectivamente. Después de 2 años de tratamiento, se observó atrofia tubular en ratas a 4 veces la exposición humana. Macitentan no afectó la fertilidad masculina ni femenina en exposiciones que oscilaron entre 19 y 44 veces la exposición humana, respectivamente, y no tuvo ningún efecto en el recuento de espermatozoides, la motilidad y la morfología en ratas macho. No se observaron hallazgos testiculares en ratones después del tratamiento hasta 2 años.

### *Tadalafil*

No hubo efectos en la fertilidad, el rendimiento reproductivo ni la morfología de los órganos reproductivos en ratas macho o hembra que recibieron dosis orales de tadalafil de hasta 400 mg/kg/día, una dosis que produjo un AUC para tadalafil libre de 6 veces en machos o 17 veces en hembras las exposiciones a la MRHD de 40 mg. En perros beagle que recibieron tadalafil diariamente durante 3 a 12 meses, hubo degeneración no reversible relacionada con el tratamiento y atrofia del epitelio tubular seminífero en los testículos en el 20 al 100 % de los perros, lo que provocó una disminución de la espermatogénesis en el 40 al 75 % de los perros con dosis  $\geq 10$  mg/kg/día. La exposición sistémica (basada en el AUC) al nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) (10 mg/kg/día) para tadalafil libre fue similar a la esperada en seres humanos con la MRHD de 40 mg.

No hubo hallazgos testiculares relacionados con el tratamiento en ratas o ratones tratados con dosis de hasta 400 mg/kg/día durante 2 años.

## **Toxicología y/o farmacología en animales**

### Macitentan

En perros, macitentan disminuyó la presión arterial en exposiciones similares a la exposición terapéutica humana. Se observó engrosamiento de la íntima de las arterias coronarias con 17 veces la exposición humana 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 seres humanos.

No hubo hallazgos hepáticos adversos en estudios a largo plazo realizados en ratones, ratas y perros con exposiciones de 12 a 116 veces la exposición humana.

### Tadalafil

Los estudios en animales mostraron inflamación vascular en ratones, ratas y perros tratados con tadalafil. En ratones y ratas, se observaron necrosis linfóide y hemorragia en el bazo, el timo y los ganglios linfáticos mesentéricos con una exposición al tadalafil libre de 1 a 17 veces la exposición humana (AUC) con la MRHD de 40 mg. En perros, se observó una mayor incidencia

de arteritis diseminada en estudios de 1 y 6 meses con una exposición al tadalafilo libre de 0,5 a 38 veces la exposición humana (AUC) con la MRHD de 40 mg. En un estudio de 12 meses en perros, no se observó arteritis diseminada, pero 2 perros exhibieron disminuciones marcadas en los glóbulos blancos (neutrófilos) y disminuciones moderadas en las plaquetas con signos inflamatorios en exposiciones al tadalafilo libre de aproximadamente 4 a 10 veces la exposición humana a la MRHD de 40 mg. Los hallazgos anormales de células sanguíneas fueron reversibles dentro de las 2 semanas posteriores a la extracción del fármaco.

## ESTUDIOS CLÍNICOS

### Hipertensión arterial pulmonar

#### OPSYNVI®

Se demostró que OPSYNVI® reduce la resistencia vascular pulmonar (PVR) en un estudio multinacional, multicéntrico, doble ciego, adaptativo, aleatorizado, con control activo, de grupos paralelos [NCT03904693 (A DUE)] en 187 pacientes con HAP (FC II–III de la OMS). El estudio se diseñó para comparar la eficacia y la seguridad de OPSYNVI® con cada monoterapia de macitentan o tadalafilo. Los pacientes con PVR de al menos 240 dinas·s/cm<sup>5</sup> fueron aleatorizados para recibir OPSYNVI® (n = 108), monoterapia con 10 mg de macitentan (n = 35) o monoterapia con 40 mg de tadalafilo (n = 44), una vez al día.

Los pacientes que recibieron tratamiento durante el período de tratamiento doble ciego (n = 186) no habían recibido tratamiento previo (53 %), ni estaban recibiendo un ERA (17 %) o un inhibidor de la PDE5 (30 %). Los pacientes inscritos tenían HAP idiopática (51 %), HAP hereditaria (5 %), HAP asociada con enfermedad del tejido conectivo (35 %) o HAP asociada con cardiopatía congénita (3 %). La edad media fue de 50 años (rango de 18 a 80), el 20 % de los pacientes tenían ≥65 años, el 22 % eran hombres y el 62 % eran blancos. Al momento de la inscripción, el 51 % de los pacientes pertenecían a la FC II de la OMS y el 49 % a la FC III de la OMS.

Los pacientes que no recibían una dosis terapéutica de inhibidor de la PDE5 al inicio recibieron un período de ajuste de la dosis de 1 semana de macitentan 10 mg y tadalafilo 20 mg.

El criterio de valoración primario del estudio fue el cambio desde el inicio en la PVR (expresada como la relación de las medias geométricas del final del tratamiento doble ciego con respecto al inicio) frente a las monoterapias de componentes individuales después de 16 semanas.

#### *Hemodinámica*

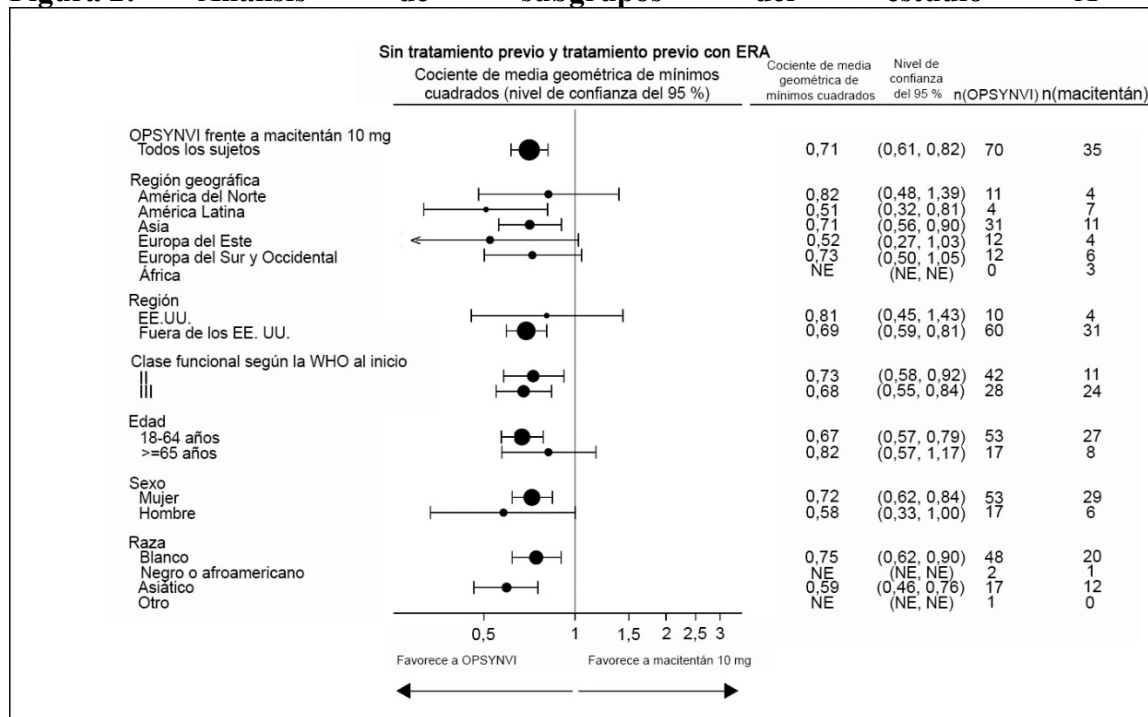
OPSYNVI® demostró una mayor reducción de la PVR después de 16 semanas. El tratamiento con OPSYNVI® produjo un efecto del tratamiento estadísticamente significativo de 0,71 (Nivel de confianza del 95 % 0,61, 0,82, p<0,0001) que representa una reducción del 29 % en la PVR en comparación con macitentan, y de 0,72 (Nivel de confianza del 95 % 0,64, 0,80, p<0,0001) que representa una reducción del 28 % en la PVR en comparación con tadalafilo (Tabla 1).

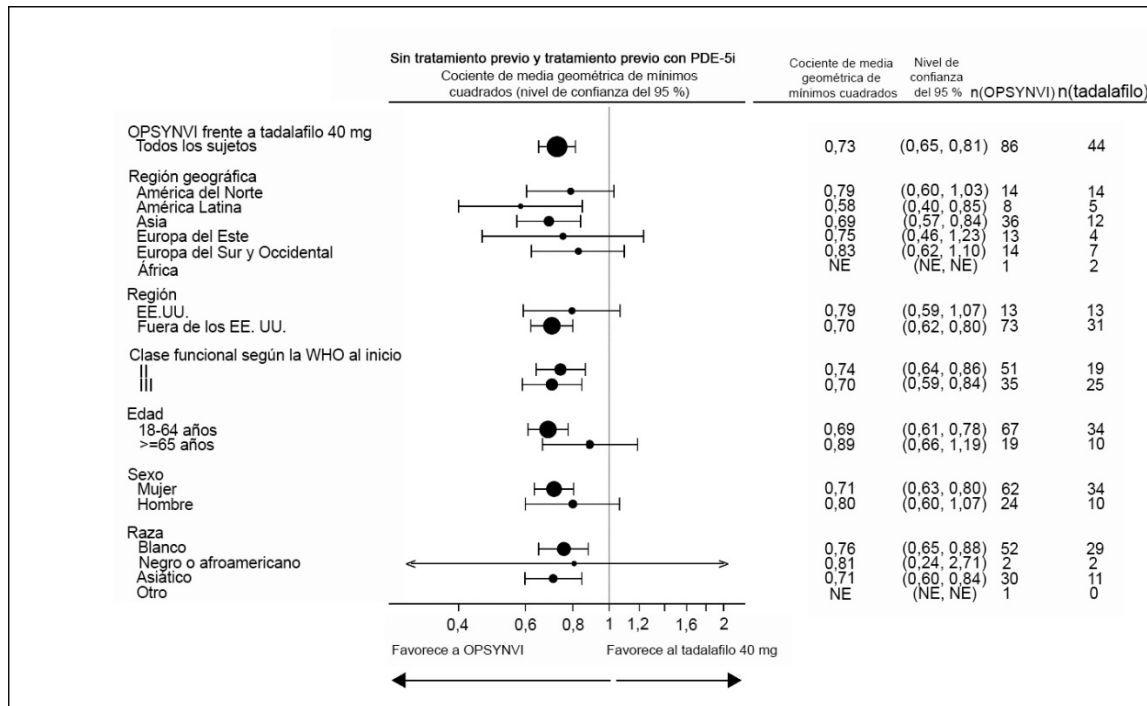
#### **Tabla 1: Cambio con respecto al inicio en la PVR en la Semana 16**

	Sin tratamiento previo y tratamiento previo con ERA		Sin tratamiento previo y tratamiento previo con inhibidor de la PDE5	
	Macitentan (n = 35)	OPSYNVI® (n = 70)	Tadalafilo (n = 44)	OPSYNVI® (n = 86)
Media inicial (SD)	816 (401)	834 (631)	802 (552)	885(640)
Reducción en la Semana 16 (dinas*seg/cm5) Media (SD)	-162 (240)	-371 (429)	-181 (238)	-385 (396)
Media geométrica (Semana 16/inicio)	0,77	0,55	0,78	0,56
Cocientes de efectos del tratamiento (Nivel de confianza del 95 %)		-29 % (-39 %, -18 %)		-28 % (-36 %, -20 %)
Valor de p bilateral		<0,0001		<0,0001

Se observó un efecto uniforme de OPSYNVI® en la reducción de la PVR entre los subgrupos de edad, sexo, raza, región geográfica y FC inicial de la OMS (consulte la Figura 2). Además, se observó un efecto uniforme en pacientes que no habían recibido tratamiento previo o que habían estado expuestos previamente a un inhibidor de ERA o PDE5.

**Figura 2: Análisis de subgrupos del estudio A DUE**





Los componentes individuales de OPSYNVI®, macitentan y tadalafilo han sido aprobados y utilizados de forma independiente o concomitante en el entorno clínico para manejar eficazmente la HAP. Macitentan es un antagonista del receptor de endotelina (ERA) indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP, Grupo I de la OMS) para reducir los riesgos de progresión de la enfermedad y hospitalización por HAP. Tadalafilo es un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP, Grupo 1 de la OMS) para mejorar la capacidad de hacer ejercicio.

### Macitentan

El criterio de valoración primario de eficacia del estudio SERAPHIN multicéntrico, a largo plazo, controlado con placebo fue el tiempo hasta la primera aparición de muerte, un evento de morbilidad significativo, definido como septostomía auricular, trasplante de pulmón, inicio de prostanoides por vía intravenosa o subcutánea u “otro empeoramiento de la HAP” durante el tratamiento doble ciego más 7 días. Otro empeoramiento se definió como todo lo siguiente: 1) una disminución sostenida  $\geq 15\%$  con respecto al inicio en la distancia de caminata de 6 minutos (6MWD), 2) empeoramiento de los síntomas de la HAP (empeoramiento de la FC de la OMS) y 3) necesidad de tratamiento adicional para la HAP. Todos estos otros eventos de empeoramiento fueron confirmados por un comité de adjudicación independiente, cegado a la asignación del tratamiento.

El tratamiento con OPSUMIT® 10 mg redujo el riesgo de eventos de empeoramiento clínico y hospitalización por HAP.

### Tadalafilo

El criterio de valoración primario de eficacia de un estudio aleatorizado, controlado con placebo de 16 semanas fue el cambio con respecto al inicio en la Semana 16 en una distancia de caminata de 6 minutos. El tratamiento con tadalafilo 40 mg mejoró la capacidad de hacer ejercicio.

## **CONTRAINDICACIONES**

### **Embarazo**

OPSYNVI® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. OPSYNVI® está contraindicado en mujeres embarazadas. Macitentan demostró efectos teratogénicos de manera constante cuando se administró a animales. Si OPSYNVI® se usa durante el embarazo, informe a la paciente sobre el posible riesgo para un feto (ver “Advertencias y Precauciones”, y “Uso en poblaciones específicas”).

### **Hipersensibilidad**

OPSYNVI® está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad al macitentan, al tadalafilo o a cualquier componente del producto. Se han informado reacciones de hipersensibilidad. Se han informado síndrome de Stevens-Johnson y dermatitis exfoliativa con tadalafilo (ver “Reacciones Adversas”).

### **Nitratos orgánicos concomitantes**

OPSYNVI® está contraindicado en pacientes que usan cualquier forma de nitrato orgánico, ya sea de forma regular o intermitente. No use nitratos dentro de las 48 horas de la última dosis de OPSYNVI®. El tadalafilo potencia el efecto hipotensor de los nitratos. Se cree que esta potenciación es el resultado de los efectos combinados de nitratos y tadalafilo en la vía de óxido nítrico/guanosín monofosfato cíclico (cGMP) (ver “Propiedades farmacológicas”).

### **Estimuladores concomitantes de guanilato ciclasa (GC)**

Está contraindicada la coadministración de estimuladores de GC como riociguat con OPSYNVI®. El tadalafilo puede potenciar los efectos hipotensores de los estimuladores de GC.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **Toxicidad embriofetal**

OPSYNVI® puede causar daño fetal cuando se administra durante el embarazo y está contraindicado para el uso en mujeres embarazadas. En mujeres con capacidad reproductiva, descartar el embarazo antes del inicio de la terapia, garantizar el uso de métodos anticonceptivos aceptables y obtener pruebas de embarazo mensuales (ver “Posología y modo de administración” y “Uso en poblaciones específicas”).

### **Hepatotoxicidad**

Los ERA han causado aumentos de aminotransferasas, hepatotoxicidad e insuficiencia hepática. La incidencia de aminotransferasas elevadas en los grupos doble ciego y doble ciego (DB)/abierto (OL) combinados del estudio de OPSYNVI® en HAP se muestra en la Tabla 2.

**Tabla 2: Incidencia de aminotransferasas elevadas en el estudio A DUE**

	OPSYNVI® DB (N=107)	OPSYNVI® DB/OL (N=185)
≥3 x ULN	1,0 %	3,4 %
≥8 x ULN	1,0 %	1,1 %

La incidencia general de interrupciones del tratamiento por eventos adversos hepáticos en el estudio de grupos doble ciego y doble ciego/abierto combinado de OPSYNVI® en los datos de HAP fue del 0,9 % y 2,2 %, respectivamente.

La incidencia de aminotransferasas elevadas en el estudio de OPSUMIT® (macitentan) en la HAP se muestra en la Tabla 3.

**Tabla 3: Incidencia de aminotransferasas elevadas en el estudio SERAPHIN**

	OPSUMIT® 10 mg (N=242)	Placebo (N=249)
>3 x ULN	3,4 %	4,5 %
>8 x ULN	2,1 %	0,4 %

En el estudio de OPSUMIT® controlado con placebo, las interrupciones por eventos adversos hepáticos fueron del 3,3 % en el grupo de OPSUMIT® 10 mg frente al 1,6 % para el placebo.

Obtenga pruebas de enzimas hepáticas antes del inicio de OPSYNVI® y repita durante el tratamiento según esté clínicamente indicado.

Aconseje a los pacientes que informen síntomas que sugieran lesión hepática (náuseas, vómitos, dolor en el cuadrante superior derecho, fatiga, anorexia, ictericia, orina oscura, fiebre o picazón). Si se producen elevaciones de aminotransferasas clínicamente relevantes, o si las elevaciones están acompañadas de un aumento de bilirrubina >2 x ULN, o por síntomas clínicos de hepatotoxicidad, interrumpa OPSYNVI®. Considere reiniciar OPSYNVI® cuando los niveles de enzimas hepáticas se normalicen en pacientes que no han experimentado síntomas clínicos de hepatotoxicidad.

No inicie OPSYNVI® en pacientes con niveles elevados de aminotransferasas (>3 veces el límite superior de lo normal [ULN]) al inicio. No se han estudiado pacientes con cirrosis hepática grave (clase C de Child-Pugh) y, por lo tanto, se debe evitar el uso de OPSYNVI®.

**Hipotensión**

Los comprimidos de OPSYNVI® tienen propiedades vasodilatadoras que pueden provocar disminuciones transitorias de la presión arterial. Antes de recetar los comprimidos de OPSYNVI®, considere cuidadosamente si los pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente podrían



verse afectados de manera adversa por dichos efectos vasodilatadores. Los pacientes con hipotensión preexistente, con disfunción autonómica, con obstrucción del flujo de salida ventricular izquierda, pueden ser particularmente sensibles a las acciones de los vasodilatadores (ver “Propiedades farmacológicas”).

### **Disminución de la hemoglobina**

Se han producido disminuciones en la concentración de hemoglobina y hematocritos después de la administración de otros ERA y se observaron en estudios clínicos con OPSYNVI® y OPSUMIT®. Estas disminuciones se produjeron temprano y se estabilizaron a partir de entonces.

En el estudio controlado con placebo de OPSUMIT® en la HAP, OPSUMIT® 10 mg causó una disminución media de la hemoglobina desde el inicio hasta un máximo de 18 meses de aproximadamente 1,0 g/dl en comparación con ningún cambio en el grupo de placebo. Se informó una disminución de la hemoglobina por debajo de 10,0 g/dl en el 8,7 % del grupo de OPSUMIT® 10 mg y en el 3,4 % del grupo de placebo. Se observaron resultados similares en el ensayo con OPSYNVI®.

Las disminuciones de la hemoglobina rara vez requieren transfusión. No se recomienda el inicio de OPSYNVI® en pacientes con anemia grave. Mida la hemoglobina antes del inicio del tratamiento y repita durante el tratamiento según esté clínicamente indicado (ver “Reacciones adversas”).

### **Empeoramiento de la enfermedad pulmonar venooclusiva (PVOD)**

Los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar significativamente el estado cardiovascular de los pacientes con enfermedad pulmonar venooclusiva (PVOD). Dado que no hay datos clínicos sobre la administración de comprimidos de OPSYNVI® a pacientes con enfermedad venooclusiva, no se recomienda la administración de comprimidos de OPSYNVI® a dichos pacientes. Si se presentan signos de edema pulmonar cuando se administran los comprimidos de OPSYNVI®, se debe considerar la posibilidad de PVOD asociada. Si se confirma, interrumpa OPSYNVI®.

### **Pérdida visual**

Se ha informado neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA), una causa de disminución de la visión, incluida la pérdida permanente de la visión, posterior a la comercialización en asociación temporal con el uso de inhibidores de la PDE5, incluido tadalafilo. La mayoría, pero no todos, de estos pacientes tenían factores de riesgo anatómicos o vasculares subyacentes para el desarrollo de NOIANA, incluidos: bajo cociente copa-disco (“disco apiñado”), edad mayor de 50 años, diabetes, hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias, hiperlipidemia y tabaquismo. En función de la bibliografía publicada, la incidencia anual de NOIANA es de 2,5 a 11,8 casos cada 100 000 en hombres de 50 años o más en la población general. Otros factores de riesgo de la NOIANA, como la presencia de disco óptico “apiñado”, pueden haber contribuido a la aparición de la NOIANA.

Los pacientes con trastornos retinianos degenerativos hereditarios conocidos, incluida la retinitis pigmentaria, no se incluyeron en los ensayos clínicos, y no se recomienda el uso de OPSYNVI® en estos pacientes.

## **Deterioro de la audición**

Se han informado casos de disminución o pérdida repentina de la audición, que pueden estar acompañados de acúfenos y mareos, en pacientes que toman tadalafilo. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de la PDE5 o con otros factores.

## **Retención de líquidos**

El edema periférico y la retención de líquidos son consecuencias clínicas conocidas de la HAP y se han informado efectos conocidos de los ERA y la insuficiencia cardíaca en pacientes que toman OPSYNVI®. En los grupos con control activo y doble ciego/abierto combinado del estudio de OPSYNVI® en la HAP, la incidencia de edema periférico/retención de líquidos fue del 20,6 % en el grupo con control activo y del 17,3 % en el grupo con doble ciego/abierto [consulte Reacciones adversas (6.1)]. En el estudio controlado con placebo de OPSUMIT® en la HAP, la incidencia de edema fue del 21,9 % en el grupo de 10 mg de OPSUMIT® y del 20,5 % en el grupo de placebo.

Los pacientes con disfunción ventricular izquierda subyacente pueden tener un riesgo particular de desarrollar una retención significativa de líquidos después del inicio del tratamiento con ERA. En un pequeño estudio de OPSUMIT® en pacientes con hipertensión pulmonar debido a disfunción ventricular izquierda, más pacientes en el grupo de OPSUMIT® desarrollaron retención de líquidos significativa y tuvieron más hospitalizaciones debido al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con aquellos aleatorizados al placebo. Se han informado casos posteriores a la comercialización de edema y retención de líquidos que ocurrieron dentro de las semanas posteriores al inicio de OPSUMIT®, algunos de los cuales requirieron intervención con un diurético u hospitalización por insuficiencia cardíaca descompensada.

Monitoree para detectar signos de retención de líquidos después del inicio de OPSYNVI®. Si se desarrolla una retención de líquidos clínicamente significativa, evalúe al paciente para determinar la causa, como OPSYNVI® o insuficiencia cardíaca subyacente, y la posible necesidad de interrumpir OPSYNVI®.

## **Combinación con otros inhibidores de la PDE5**

Tadalafilo también está indicado para la disfunción eréctil. No se han estudiado la seguridad y la eficacia de tomar comprimidos de tadalafilo junto con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Indique a los pacientes que tomen comprimidos de OPSYNVI® que no tomen otros inhibidores de la PDE5.

## **Disminución del recuento de espermatozoides**

Macitentan, al igual que otros ERA, puede tener un efecto adverso en la espermatogénesis. Asesore a los hombres sobre los posibles efectos en la fertilidad (ver “Uso en poblaciones específicas” y “Toxicología no clínica”).

## **Erección prolongada**

Ha habido informes de erecciones prolongadas de más de 4 horas y priapismo (erecciones dolorosas de más de 6 horas de duración) para inhibidores de la PDE5 como tadalafilo. Los pacientes con afecciones que podrían predisponerlos al priapismo (como anemia drepanocítica, mieloma múltiple o leucemia) o en pacientes con deformación anatómica del pene (como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) tienen un mayor riesgo. El priapismo, si no se trata de inmediato, puede provocar daños irreversibles en el tejido eréctil. Los pacientes que tengan una erección que dure más de 4 horas, ya sea dolorosa o no, deben buscar atención médica de emergencia.

## **INTERACCIONES**

### **Nitratos**

La administración de nitratos dentro de las 48 horas posteriores a la última dosis de OPSYNVI® está contraindicada (ver “Contraindicaciones”).

### **Inductores potentes de CYP3A4**

Los inductores potentes de CYP3A4, como la rifampicina, reducen significativamente la exposición al macitentan. Se debe evitar el uso de OPSYNVI® con inductores potentes de CYP3A4 (ver “Propiedades farmacológicas”).

### **Inhibidores potentes de CYP3A4**

El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 como el ketoconazol aumenta la exposición tanto al macitentan como al tadalafilo. Evite el uso concomitante de OPSYNVI® con inhibidores potentes de CYP3A4 como ritonavir, ketoconazol e itraconazol. Use otras opciones de tratamiento para la HAP cuando se necesiten inhibidores potentes de CYP3A4 (ver “Propiedades farmacológicas”).

### **Inhibidores moderados duales o combinados de CYP3A4 y CYP2C9**

Se prevé que el uso concomitante de inhibidores duales moderados de CYP3A4 y CYP2C9, como el fluconazol, aumentará la exposición al macitentan en aproximadamente 4 veces. Evite el uso concomitante de OPSYNVI® con inhibidores duales moderados de CYP3A4 y CYP2C9 (como fluconazol y amiodarona) (ver “Propiedades farmacológicas”).

También se debe evitar el tratamiento concomitante de un inhibidor moderado de CYP3A4 y un inhibidor moderado de CYP2C9 con OPSYNVI® (ver “Propiedades farmacológicas”).

### **Bloqueadores alfa**

Los inhibidores de la PDE5, incluido tadalafilo, y los agentes bloqueadores alfa adrenérgicos son vasodilatadores con efectos reductores de la presión arterial. En pacientes que están tomando bloqueadores alfa1, la administración concomitante de tadalafilo puede provocar hipotensión sintomática en algunos pacientes. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de OPSYNVI® y doxazosina (ver “Advertencias y Precauciones” y “Propiedades farmacológicas”).

### **Antihipertensivos**

Los inhibidores de la PDE5, incluido tadalafilo, son vasodilatadores sistémicos leves. Se realizaron estudios de farmacología clínica para evaluar el efecto del tadalafilo en la potenciación de los efectos reductores de la presión arterial de medicamentos antihipertensivos seleccionados (amlodipino, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, bendroflumetiazida, enalapril y metoprolol). Se produjeron pequeñas reducciones en la presión arterial después de la administración concomitante de tadalafilo con estos agentes en comparación con el placebo (ver “Propiedades farmacológicas”).

### **Alcohol**

Tanto el alcohol como tadalafilo, un inhibidor de la PDE5, actúan como vasodilatadores leves. Cuando se toman vasodilatadores leves en combinación, pueden aumentar los efectos reductores de la presión arterial de cada compuesto individual. El consumo sustancial de alcohol (p. ej., 5 unidades o más) en combinación con OPSYNVI® puede aumentar el potencial de signos y síntomas ortostáticos, incluido el aumento de la frecuencia cardíaca, la disminución de la presión arterial de pie, los mareos y el dolor de cabeza. Tadalafilo (10 mg o 20 mg) no afectó las concentraciones plasmáticas de alcohol y el alcohol no afectó las concentraciones plasmáticas de tadalafilo (ver “Propiedades farmacológicas”).

## **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **Embarazo**

#### Resumen de riesgos

En función de los datos de estudios de reproducción en animales, OPSYNVI® está contraindicado durante el embarazo. Macitentán, un componente de OPSYNVI®, puede causar toxicidad embriofetal, incluidos defectos congénitos y muerte fetal, cuando se administra a una mujer embarazada. Los datos disponibles de los informes de farmacovigilancia de OPSYNVI® y los informes de casos publicados sobre macitentán son insuficientes para evaluar el posible riesgo de toxicidad embriofetal. Macitentán fue teratogénico en conejos y ratas en todas las dosis evaluadas.

Los datos disponibles de un ensayo controlado aleatorizado, estudios observacionales y series de casos con el uso de tadalafilo en mujeres embarazadas no han identificado un riesgo asociado con el fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. En estudios de reproducción animal con tadalafilo, no se observaron efectos adversos en el desarrollo con la administración oral de tadalafilo a ratas y ratones preñadas durante la

organogénesis a exposiciones 7 veces superiores a la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD) de 40 mg/día (consulte Datos).

Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la HAP durante el embarazo (consulte Consideraciones clínicas). Si este fármaco se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, informe a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto (ver “Contraindicaciones” y “Advertencias y Precauciones”).

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

### Consideraciones clínicas

#### *Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad*

En pacientes con HAP, el embarazo se asocia con un aumento de la tasa de morbilidad y mortalidad materna y fetal, que incluye insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, aborto espontáneo, restricción del crecimiento intrauterino, trabajo de parto prematuro y parto prematuro.

### Datos

#### *Datos de animales*

#### Macitentan

Tanto en conejos como en ratas, hubo anomalías cardiovasculares y de fusión del arco mandibular. La administración de macitentan a ratas hembra desde el final del embarazo hasta la lactancia causó una reducción de la supervivencia de las crías y un deterioro de la fertilidad masculina de las crías en todos los niveles de dosis evaluados.

#### Tadalafilo

Tadalafilo y/o sus metabolitos atraviesan la placenta, lo que provoca exposición fetal en ratas.

Los estudios de reproducción en animales no mostraron evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad cuando se administró tadalafilo a ratas o ratones preñados con exposiciones al tadalafilo libre de hasta 7 veces la exposición a la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD) de 40 mg/día durante la organogénesis en función del área bajo la curva (AUC). En uno de los dos estudios de desarrollo perinatal/posnatal en ratas, se observó una reducción de la supervivencia posnatal de las crías con niveles de dosis de 60, 200 y 1000 mg/kg. El nivel sin efectos observados (NOEL) para la toxicidad del desarrollo fue de 30 mg/kg, lo que proporcionó exposición materna a concentraciones de tadalafilo libre aproximadamente 5 veces la exposición a la MRHD en función del AUC. Se produjeron signos de toxicidad materna con dosis superiores a 200 mg/kg/día, lo que produjo AUC superiores a 8 veces la exposición a la MRHD. Las crías sobrevivientes tuvieron un desarrollo y desempeño reproductivo normales.

### **Lactancia**

## Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de tadalafilo, macitentán y/o sus metabolitos en la leche humana, los efectos en el lactante o el efecto en la producción de leche. Tadalafilo y/o sus metabolitos están presentes en la leche de ratas lactantes (consulte Datos). Cuando un fármaco está presente en la leche animal, es probable que el fármaco esté presente en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes a causa de OPSYNVI<sup>®</sup>, se debe aconsejar a las mujeres que no amamanten durante el tratamiento con OPSYNVI<sup>®</sup>.

## Datos

Tadalafilo y/o sus metabolitos están presentes en la leche de ratas lactantes en concentraciones aproximadamente 2,4 veces mayores que las que se encuentran en el plasma.

## **Mujeres y hombres con capacidad reproductiva**

### Prueba de embarazo

Verificar el estado de embarazo de las mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar OPSYNVI<sup>®</sup>, mensualmente durante el tratamiento y un mes después de interrumpir el tratamiento con OPSYNVI<sup>®</sup>. La paciente debe comunicarse con su médico de inmediato para realizarse una prueba de embarazo si el inicio de la menstruación se retrasa o se sospecha un embarazo. Si la prueba de embarazo es positiva, el médico y la paciente deben analizar los riesgos para ella, el embarazo y el feto (ver “Posología y modo de administración” y “Contraindicaciones”).

### Anticoncepción

Las pacientes con capacidad reproductiva deben usar métodos anticonceptivos aceptables durante el tratamiento con OPSYNVI<sup>®</sup> y durante 1 mes después del tratamiento con OPSYNVI<sup>®</sup>. Las pacientes pueden elegir un método anticonceptivo altamente eficaz (dispositivos intrauterinos [DIU], implantes anticonceptivos o esterilización tubárica) o una combinación de métodos (método hormonal con un método de barrera o dos métodos de barrera). Si la vasectomía de la pareja es el método anticonceptivo elegido, se debe usar una hormona o un método de barrera junto con este método. Asesorar a las pacientes sobre la planificación y prevención del embarazo, incluidos los métodos anticonceptivos de emergencia, o delegar el asesoramiento a otro proveedor de atención médica capacitado en asesoramiento anticonceptivo (ver “Advertencias y Precauciones”).

### Infertilidad

#### *Hombres*

### Macitentán

En función de los hallazgos en animales, macitentán puede afectar la fertilidad en hombres con capacidad reproductiva. Se desconoce si los efectos en la fertilidad serían reversibles (ver “Advertencias y Precauciones”, Propiedades farmacológicas” y “Toxicología no clínica”).

### Tadalafilo

En función de los datos de 3 estudios en hombres adultos, tadalafilo disminuyó las concentraciones espermáticas en el estudio de 10 mg de tadalafilo durante 6 meses y en el estudio de 20 mg de tadalafilo durante 9 meses. Este efecto no se observó en el estudio de 20 mg de tadalafilo tomado durante 6 meses. No hubo efectos adversos del tadalafilo 10 mg o 20 mg en las concentraciones medias de testosterona, hormona luteinizante u hormona folículoestimulante. Se desconoce la importancia clínica de la disminución de las concentraciones espermáticas en los dos estudios. No se han realizado estudios que evalúen el efecto del tadalafilo en la fertilidad de hombres o mujeres (ver “Propiedades farmacológicas” y “Toxicología no clínica”).

### **Uso pediátrico**

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de OPSYNVI® en niños.

### **Uso geriátrico**

De la cantidad total de sujetos en el estudio clínico de OPSYNVI® para la HAP, el 20 % tenía 65 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

### **Deterioro renal**

No se recomienda el uso de OPSYNVI® en pacientes sometidos a diálisis. Evite el uso de OPSYNVI® en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina de 15 a 29 ml/min) debido al aumento de la exposición al tadalafilo (AUC), la falta de experiencia clínica y la falta de capacidad para influir en la depuración mediante diálisis. Para los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina de 51 a 80 ml/min) a moderada (depuración de creatinina de 30 a 50 ml/min), la dosis recomendada debe ser congruente con la dosis para adultos (ver “Posología y modo de administración” y “Propiedades farmacológicas”).

### **Deterioro hepático**

OPSYNVI® no se estudió en pacientes con insuficiencia hepática grave, definida como un puntaje  $\geq 19$  en el modelo de enfermedad hepática en etapa terminal. OPSYNVI® no debe iniciarse en pacientes con insuficiencia hepática grave o aminotransferasas hepáticas elevadas clínicamente significativas (más de 3 veces el límite superior de lo normal al inicio ( $>3 \times \text{ULN}$ )). En el caso de los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (clase A o B de Child-Pugh), la dosis recomendada debe ser congruente con la dosis para adultos; (ver “Posología y modo de administración”, “Advertencias y precauciones” y “Propiedades farmacológicas”).

## **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas clínicamente significativas que aparecen en otras secciones de la etiqueta incluyen:

- Hipersensibilidad (ver “Contraindicaciones”)
- Toxicidad embriofetal (ver “Advertencias y precauciones”)
- Hepatotoxicidad (ver “Advertencias y precauciones”)
- Hipotensión (ver “Advertencias y precauciones”)

- Disminución de la hemoglobina (ver “Advertencias y precauciones”)
- Pérdida visual (ver “Advertencias y precauciones” e “Información de asesoramiento para pacientes”.
- Pérdida de la audición (ver “Advertencias y precauciones”)
- Retención de líquidos (ver “Advertencias y precauciones”)
- Erección prolongada (ver “Advertencias y precauciones”)

**Experiencia en ensayos clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

El perfil de seguridad general de OPSYNVI® se basa en los datos de un estudio clínico de fase 3, doble ciego, con control activo (A DUE) y un estudio de extensión abierto, en pacientes con HAP [consulte Estudios clínicos (14)]. En la parte a doble ciego del estudio, un total de 107 pacientes fueron tratados con OPSYNVI® 10 mg/40 mg, 35 pacientes fueron tratados con 10 mg de macitentan en monoterapia y 44 pacientes fueron tratados con 40 mg de tadalafilo en monoterapia. La duración de la exposición a OPSYNVI® durante la parte a doble ciego fue de 16 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentes (que ocurrieron en ≥10 % de los pacientes tratados con OPSYNVI®) de los datos del estudio a doble ciego fueron edema/retención de líquidos (21 %), anemia (19 %) y dolor de cabeza/migraña (18 %). La incidencia de interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos entre los pacientes que recibieron OPSYNVI® en la fase a doble ciego del estudio fue del 8 %. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción fueron anemia y disminución de la hemoglobina (2 % agrupados) y edema periférico e hinchazón periférica (2 % agrupados). La Tabla 4 presenta las reacciones adversas observadas en pacientes tratados durante 16 semanas durante la parte doble ciego de A DUE.

**Tabla 4: Reacciones adversas que se produjeron en el 3 % o más de los pacientes tratados con OPSYNVI® durante la parte del estudio doble ciego de 16 semanas de duración A DUE**

<b>Reacción adversa</b>	<b>OPSYNVI® N=107 %</b>	<b>Monoterapia con macitentan N=35 %</b>	<b>Monoterapia con tadalafilo N=44 %</b>
Edema/retención de líquidos	21	14	16
Anemia	19	3	2
Dolor de cabeza	18	17	14
Dolor abdominal	7	3	14
Hipotensión	7	0	0
Mialgia	6	0	5
Nasofaringitis	6	3	0
Náuseas	6	0	7



Aumento del sangrado uterino	5	0	0
Dolor de espalda	5	3	9
Rubefacción	4	6	0
Vómitos	4	0	5
Palpitaciones	4	3	5
Dolor en las extremidades	3	0	7
Epistaxis	3	0	0

Ciento ochenta y cinco pacientes recibieron OPSYNVI® en la fase a doble ciego o abierta del estudio. La mediana de exposición a OPSYNVI® durante la extensión combinada a doble ciego/abierta fue de 59,9 semanas con una exposición media de 63,2 semanas. Las reacciones adversas de los datos combinados del estudio doble ciego/abierto fueron similares a las observadas en el estudio doble ciego.

Se han informado las siguientes reacciones adversas durante los ensayos clínicos con los componentes individuales de OPSYNVI®, pero no se observaron en el 3 % o más de los sujetos tratados con OPSYNVI® en el ensayo clínico A DUE:

Macitentán: bronquitis, faringitis, aumento de las transaminasas, influenza, infección de las vías urinarias.

Tadalafilo: infección de las vías respiratorias inferiores, erecciones prolongadas, enfermedad por reflujo gastroesofágico, visión borrosa, acúfenos, hinchazón de la cara, dolor de pecho.

**Experiencia posterior a la comercialización**

Se han identificado reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de tadalafilo. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Macitentán: lesión hepática, hipotensión sintomática, reacciones de hipersensibilidad (angioedema, prurito y erupción).

Tadalafilo: eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, incluidos infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca, accidente cerebrovascular y taquicardia; eventos del sistema nervioso, incluidas convulsiones, amnesia transitoria; reacciones de hipersensibilidad, incluidas urticaria, síndrome de Stevens-Johnson y dermatitis exfoliativa; defecto del campo visual, NOIANA, oclusión vascular retiniana; pérdida repentina de la audición, priapismo.

**INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES**

Toxicidad embriofetal

Asesore a las pacientes con capacidad reproductiva sobre la necesidad de usar métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento con OPSYNVI® y durante un mes después de la

interrupción del tratamiento. Las mujeres con capacidad reproductiva deben realizarse pruebas de embarazo mensuales y deben usar métodos anticonceptivos confiables mientras toman OPSYNVI® y durante un mes después de interrumpir OPSYNVI® (ver “Uso en poblaciones específicas”).

#### Productos que contienen macitentan

Las pacientes pueden elegir un método anticonceptivo altamente eficaz (dispositivos intrauterinos [DIU], implantes anticonceptivos o esterilización tubárica) o una combinación de métodos (método hormonal con un método de barrera o dos métodos de barrera).

Aconseje a las pacientes que se comuniquen con su ginecólogo o proveedor de atención médica si desean cambiar el método anticonceptivo que se utiliza para garantizar que se seleccione otro método anticonceptivo aceptable.

Se debe indicar a las pacientes que se comuniquen con su médico si sospechan que pueden estar embarazadas. Las pacientes deben buscar asesoramiento adicional sobre anticoncepción de un ginecólogo o experto similar, según sea necesario.

Informar a las pacientes (y a sus tutores, si corresponde) sobre los siguientes requisitos notables.

- Las pacientes de sexo femenino deben firmar un formulario de inscripción.
- Las pacientes de sexo femenino con capacidad reproductiva deben cumplir con los requisitos de pruebas de embarazo y anticoncepción (ver “Uso en poblaciones específicas”).

Eduque y asesore a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el uso de métodos anticonceptivos de emergencia en caso de relaciones sexuales sin protección o fracaso del método anticonceptivo.

Aconseje a las mujeres prepúberes que informen cualquier cambio en su estado reproductivo de inmediato al médico que les emite recetas.

Revise la Información para el paciente con las pacientes de sexo femenino.

#### Lactancia

Aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con OPSYNVI® (ver “Uso en poblaciones específicas”).

#### Infertilidad

Informe a los hombres con capacidad reproductiva que OPSYNVI® puede afectar la fertilidad (ver “Advertencias y precauciones”, “Propiedades farmacológicas”, “Uso en poblaciones específicas” y “Toxicología no clínica”).

### Hepatotoxicidad

Algunos miembros de esta clase farmacológica son hepatotóxicos. Eduque a los pacientes sobre los signos de hepatotoxicidad. Informe a los pacientes que deben comunicarse con su médico si tienen náuseas, vómitos, dolor en el cuadrante superior derecho, fatiga, anorexia, ictericia, orina oscura, fiebre o picazón inexplicables.

### Disminución de la hemoglobina

Informe a los pacientes que pueden desarrollar anemia. Informe a los pacientes que se les realizarán análisis de sangre para controlar sus glóbulos rojos antes de comenzar a tomar OPSYNVI®.

### Uso con nitratos orgánicos o estimuladores de guanilato ciclasa (GC)

Informe a los pacientes sobre la contraindicación de OPSYNVI® con cualquier uso de nitratos orgánicos o estimuladores de GC.

### Pérdida de la visión

Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata en caso de pérdida repentina de la visión en uno o ambos ojos mientras toman OPSYNVI®. Dicho evento puede ser un signo de NOIANA. También analice con los pacientes que existe un mayor riesgo de NOIANA en personas que ya han experimentado NOIANA en un ojo, incluido si dichas personas pudieran verse afectadas negativamente por el uso de vasodilatadores, como los inhibidores de la PDE5.

### Pérdida de la audición

Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata en caso de disminución repentina o pérdida de la audición mientras toman OPSYNVI®. Estos eventos pueden estar acompañados de acúfenos y mareos.

### Retención de líquidos

Eduque a los pacientes sobre los signos de retención de líquidos. Informe a los pacientes que deben comunicarse con su médico si tienen un aumento de peso inusual o hinchazón de los tobillos o las piernas.

### Administración

Se debe aconsejar a los pacientes que no corten, trituren ni mastiquen los comprimidos.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

En caso de sobredosis, se deben tomar medidas de apoyo estándar, según sea necesario. Es poco probable que la diálisis sea eficaz porque macitentan está altamente unido a proteínas.

### Macitentan

Macitentan se ha administrado como una dosis única de hasta 600 mg inclusive a sujetos sanos (60 veces la dosis aprobada). Se observaron reacciones adversas de dolor de cabeza, náuseas y vómitos.

### Tadalafilo

Se han administrado dosis únicas de tadalafilo de hasta 500 mg a sujetos sanos de sexo masculino, y se han administrado dosis diarias múltiples de hasta 100 mg a pacientes de sexo masculino con disfunción eréctil. Las reacciones adversas fueron similares a las observadas con dosis más bajas. No se han estudiado dosis superiores a 40 mg en pacientes con HAP. La hemodiálisis contribuye de manera insignificante a la eliminación del tadalafilo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247  
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

## **PRESENTACIÓN**

OPSYNVI® se presenta en frascos conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

## **CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

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

Elaborado por: Penn Pharmaceutical Services Limited, Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate, Tafarnaubach, Tredegar, Gwent NP22 3AA, Reino Unido.

Acondicionado por: Almac Pharma Services Limited, Seagoe Industrial Estate, Portadown Craigavon BT63 5UA, Reino Unido.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A. Mendoza 1259, C.A.B.A., Argentina.

Directora Técnica: Farm. Roxana Morgade.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59.780

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: [infojanssen@janar.jnj.com](mailto:infojanssen@janar.jnj.com)

Por teléfono: 0800 122 0238

[www.janssen.com](http://www.janssen.com)

Fecha de última revisión: 19 de diciembre de 2024

©Johnson & Johnson y sus afiliados 2025

---

## **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

### **OPSYNVI® MACITENTAN 10 mg /TADALAFILO 40 mg Comprimidos recubiertos**

Vía oral

Industria británica

Venta bajo receta

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar OPSYNVI® y cada vez que obtenga una nueva prescripción. Puede haber información nueva. Esta información para el paciente no reemplaza la conversación con su profesional de la salud sobre su condición médica o su tratamiento.

#### **¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre OPSYNVI®?**

- **Defectos congénitos serios.**

**OPSYNVI® puede causar defectos congénitos serios si se toma durante el embarazo.**

- **Las mujeres no deben estar embarazadas cuando comienzan a tomar OPSYNVI® ni quedar embarazadas durante el tratamiento con OPSYNVI® ni durante 1 mes después de interrumpir el tratamiento con OPSYNVI®.**

- Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben tener una prueba de embarazo negativa antes de comenzar el tratamiento con OPSYNVI®, cada mes durante el tratamiento con OPSYNVI® y 1 mes después de interrumpir OPSYNVI®.

Hable con su médico sobre su ciclo menstrual. Su médico decidirá cuándo realizar la prueba de embarazo y le pedirá una prueba de embarazo según su ciclo menstrual.

- Las mujeres que pueden quedar embarazadas son mujeres que:
  - han entrado en la pubertad, incluso si no han comenzado su período menstrual, **y**
  - tienen útero, **y**
  - no han pasado por la menopausia. Menopausia significa que no ha tenido un período menstrual durante al menos 12 meses por motivos naturales, o que se le han extirpado los ovarios.
- Las mujeres que no pueden quedar embarazadas son mujeres que:
  - aún no han entrado en la pubertad, **o**
  - no tienen útero, **o**
  - han pasado por la menopausia. Menopausia significa que no ha tenido un período menstrual durante al menos 12 meses por motivos naturales, o que se le han extirpado los ovarios, **o**
  - son infértiles por otros motivos médicos y esta infertilidad es permanente y no se puede revertir.

**Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben usar 2 métodos anticonceptivos aceptables durante el tratamiento con OPSYNVI® y durante 1 mes después de interrumpir OPSYNVI®, ya que el medicamento aún puede estar en el organismo.**

- Si se ha sometido a una esterilización tubárica, tiene un implante de progesterona o tiene un DIU (dispositivo intrauterino), estos métodos pueden usarse sin otro método anticonceptivo.
- Hable con su médico o ginecólogo (un médico que se especializa en la reproducción femenina) para averiguar sobre las opciones de métodos anticonceptivos aceptables que puede usar para evitar el embarazo durante el tratamiento con OPSYNVI®.
- Si decide que desea cambiar el método anticonceptivo que usa, hable con su médico o ginecólogo para asegurarse de elegir otro método anticonceptivo aceptable.

**Consulte la tabla a continuación para conocer las opciones de métodos anticonceptivos aceptables durante el tratamiento con OPSYNVI®.**

Opciones de métodos anticonceptivos aceptables

Opción 1	Opción 2	Opción 3	Opción 4
Un método de esta lista:	o bien Un método de esta lista:	o bien Un método de esta lista:	o bien Un método de esta lista:
Dispositivo intrauterino estándar (DIU de cobre T 380A)	Anticonceptivos orales con estrógeno y progesterona	Diafragma con espermicida	Vasectomía de la pareja
Sistema intrauterino (SIU de LNG 20: SIU de progesterona)	Parche transdérmico de estrógeno y progesterona	Capuchón cervical con espermicida	<b>MÁS un método de esta lista:</b>
Implante de progesterona	Anillo vaginal	<b>MÁS un método de esta lista:</b>	Preservativo
Esterilización tubárica	Inyección de progesterona	Preservativo	Diafragma con espermicida
	<b>MÁS un método de esta lista:</b>		Capuchón cervical con espermicida
	Preservativo		Anticonceptivos orales con estrógeno y progesterona
	Diafragma con espermicida		Parche transdérmico de estrógeno y progesterona
	Capuchón cervical con espermicida		Anillo vaginal
			Inyección de progesterona

- **No tenga relaciones sexuales sin protección.** Hable con su médico de inmediato si tiene relaciones sexuales sin protección o si cree que su método anticonceptivo ha fracasado. Su médico puede hablar con usted sobre el uso de métodos anticonceptivos de emergencia.
- **Informe a su médico de inmediato si no tiene un período menstrual o cree que puede estar embarazada.**

Si usted es una mujer que puede quedar embarazada, debe hablar con su médico, comprender los beneficios y riesgos de OPSYNVI®

Consulte “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de OPSYNVI®?” para obtener más información sobre los efectos secundarios.

¿Qué es OPSYNVI®?

- OPSYNVI® es un medicamento recetado que contiene 2 medicamentos llamados macitentan y tadalafilo. OPSYNVI® se utiliza para el tratamiento a largo plazo de adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP), que es la presión arterial alta en las arterias de los pulmones.

Se desconoce si OPSYNVI® es seguro y eficaz en niños

¿Quién no debe tomar OPSYNVI®?

**No tome OPSYNVI® en los siguientes casos:**

- Está embarazada, planea quedar embarazada o queda embarazada durante el tratamiento con OPSYNVI®. OPSYNVI® puede causar defectos congénitos serios (consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre OPSYNVI®?”)

- Tiene alergia al macitentan, al tadalafilo o a cualquiera de los ingredientes de OPSYNVI®. Consulte el final de esta Información para el paciente para obtener una lista completa de los ingredientes de OPSYNVI®.
- Toma cualquier medicamento llamado nitratos.

Toma cualquier medicamento llamado estimulador de la guanilato ciclasa (GC).

**Antes de tomar OPSYNVI®, informe a su médico sobre todas sus afecciones médicas, incluso si:**

- Tiene problemas hepáticos.
- Tiene presión arterial baja.
- Tiene anemia.
- Tiene problemas cardíacos, incluidos ataque o insuficiencia cardíacos.
- Tiene enfermedad pulmonar venooclusiva (PVOD).
- Tiene problemas oculares, incluida neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA) o un trastorno ocular hereditario llamado retinitis pigmentaria.
- Tiene problemas auditivos, como zumbido en los oídos, mareos o pérdida de la audición.
- Tiene una forma deformada del pene o enfermedad de Peyronie o tiene problemas de células sanguíneas como anemia drepanocítica, mieloma múltiple o leucemia. Estas afecciones aumentan el riesgo de tener una erección prolongada.
- Tiene problemas renales o recibe diálisis
- Está embarazada o planea quedar embarazada durante el tratamiento con OPSYNVI®. OPSYNVI® puede causar defectos congénitos serios. Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre OPSYNVI®?”.
- Está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si OPSYNVI® pasa a la leche materna. **No** amamante durante el tratamiento con OPSYNVI®.

**Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.** Tomar OPSYNVI® con otros medicamentos puede afectar la forma en que actúan OPSYNVI® y los otros medicamentos, y puede aumentar el riesgo de efectos secundarios. **No** comience a tomar ningún medicamento nuevo hasta que consulte a su proveedor de atención médica.

En especial, informe a su médico si toma:

- |                              |   |  |
|------------------------------|---|--|
| • Medicamentos con nitrato   | • Medicamentos anticonvulsivos                    | • Medicamentos para la presión arterial                            |
| • Medicamentos para el VIH   | • Medicamentos utilizados para tratar infecciones | • Medicamentos utilizados para tratar la HAP o problemas cardíacos |
| • Medicamentos antimicóticos | • Medicamentos para la disfunción eréctil         |  |



Pregunte a su médico si no está seguro de si su medicamento es uno de los mencionados anteriormente. Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista y muéstresela a su médico cuando reciba un medicamento nuevo.

### ¿Cómo debo tomar OPSYNVI®?

- Tome OPSYNVI® exactamente como se lo indique su médico. **No** deje de tomar OPSYNVI® a menos que su médico se lo indique.
- Tome OPSYNVI® con o sin alimentos.
- **No** corte, triture ni mastique los comprimidos de OPSYNVI®.
- Si ingiere más de la dosis recomendada de OPSYNVI®, llame a su médico o acuda a la sala de emergencias del hospital más cercano de inmediato.

Si omite una dosis de OPSYNVI®, tómela tan pronto como lo recuerde ese día. Tome la siguiente dosis a su hora habitual. **No** tome 2 dosis al mismo tiempo para compensar una dosis omitida.

### ¿Qué debo evitar mientras tomo OPSYNVI®?

**No** tome más de 4 bebidas que contengan alcohol en un período breve durante el tratamiento con OPSYNVI®. Beber demasiado alcohol puede aumentar sus probabilidades de tener presión arterial baja, aumento de la frecuencia cardíaca, mareos y dolor de cabeza.

### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de OPSYNVI®?

**OPSYNVI® puede causar efectos secundarios serios, incluidos los siguientes:**

- **Defectos congénitos serios.** Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre OPSYNVI®?”.
- **Problemas hepáticos.** OPSYNVI® puede causar problemas hepáticos. Su médico debe hacerle análisis de sangre para controlar su hígado antes de que comience a tomar OPSYNVI®. Informe a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas de problemas hepáticos durante el tratamiento con OPSYNVI®.
 

○ Náuseas o vómitos	○ Coloración amarillenta de la piel o la parte blanca de los ojos
○ Dolor en la parte superior derecha del estómago	○ Orina oscura
○ Cansancio	○ Fiebre
○ Pérdida del apetito	○ Picazón
- **Disminución de la presión arterial (hipotensión).** OPSYNVI® puede causar presión arterial baja que dura poco tiempo.
- **Pueden producirse niveles bajos de glóbulos rojos (anemia) con el tratamiento con OPSYNVI®, generalmente durante las primeras semanas después de comenzar la terapia.** Su médico le hará análisis de sangre para controlar sus glóbulos rojos antes de comenzar y según sea necesario durante el tratamiento con OPSYNVI®.
- **Pérdida de la visión.** OPSYNVI® puede causar disminución de la vista o pérdida permanente de la visión en 1 o ambos ojos, lo que podría ser un signo de NOIANA. Existe un mayor riesgo

de NOIANA en personas que ya han tenido NOIANA en 1 ojo. Si nota una disminución o pérdida repentina de la visión en 1 o ambos ojos, comuníquese con su médico de inmediato.

- **Problemas de audición.** Durante el tratamiento con OPSYNVI®, puede producirse una disminución o pérdida repentina de la audición, a veces con zumbido en los oídos y mareos. Si nota una disminución o pérdida repentina de la audición, comuníquese con su médico de inmediato.
- **Retención de líquidos.** La retención de líquidos puede ocurrir dentro de las semanas posteriores al inicio de OPSYNVI® y podría derivar en hospitalización. Informe a su médico de inmediato si tiene algún aumento de peso inusual, dificultad para respirar o hinchazón de los tobillos o las piernas. Su médico/médica buscará la causa de cualquier retención de líquidos y puede interrumpir el tratamiento con OPSYNVI®.
- **Disminución del recuento de espermatozoides.** OPSYNVI® puede causar disminución del recuento de espermatozoides en los hombres y puede afectar la capacidad de engendrar un hijo. Informe a su médico si es importante para usted poder tener hijos.
- **Erección prolongada.** Durante el tratamiento con OPSYNVI®, pueden producirse erecciones que duran más de 4 horas, con o sin dolor. Las erecciones dolorosas (priapismo) pueden causar daño permanente en el pene si no se tratan de inmediato. Informe a su médico de inmediato si tiene una erección que dura más de 4 horas, con o sin dolor.

#### **Los efectos secundarios más frecuentes de OPSYNVI® incluyen:**

- Demasiado líquido en el cuerpo (retención de líquidos) e hinchazón causada por demasiado líquido (edema)
- Anemia
- Dolor de cabeza, incluida la migraña

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de OPSYNVI®.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios.

#### **Información general sobre el uso seguro y eficaz de OPSYNVI®.**

No use OPSYNVI® para una condición para la cual no fue recetado. No recomiende OPSYNVI® a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted, puede lastimarlos. Puede pedirle a su médico información sobre OPSYNVI® escrita para profesionales de la salud.

#### **¿Cuáles son los ingredientes de OPSYNVI®?**

**Ingredientes activos:** macitentan 10 mg y tadalafilo 40 mg.

**Ingredientes inactivos:** lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, povidona K30, polisorbato 80, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, glicolato sódico de almidón (tipo A), lauril sulfato de sodio, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, triacetina, talco.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

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

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

### **Presentación**

OPSYNVI® se presenta en frascos conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

### **Conservación**

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

*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*

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

Elaborado por: Penn Pharmaceutical Services Limited, Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate, Tafarnaubach, Tredegar, Gwent NP22 3AA, Reino Unido.

Acondicionado por: Almac Pharma Services Limited, Seagoe Industrial Estate, Portadown Craigavon BT63 5UA, Reino Unido.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A. Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farm. Roxana Morgade.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59.780

### **Centro de Atención al Cliente**

**Por correo electrónico:** [infojanssen@janar.jnj.com](mailto:infojanssen@janar.jnj.com)

**Por teléfono:** 0800 122 0238

[www.janssen.com](http://www.janssen.com)

**Fecha de última revisión:** 19 de diciembre de 2024

©Johnson & Johnson y sus afiliados 2025