



UVEREN[®]
macitentan

**MACITENTAN 10 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

RESUMEN

UVEREN es un medicamento cuyo principio activo es el Macitentan. Se utiliza para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), una enfermedad caracterizada por un aumento anormal de la tensión de las arterias pulmonares que provoca síntomas como disnea (dificultad para respirar) y cansancio. UVEREN se utiliza en adultos que padecen una HAP clasificada como de «clase funcional II o III de la OMS». La «clase» refleja la gravedad de la enfermedad: los pacientes con HAP de clase II presentan una ligera limitación para la actividad física y los de clase III presentan una notable limitación de la actividad física. UVEREN puede emplearse solo o en combinación con otros medicamentos contra la HAP; para más información, consulte el prospecto.

EL TRATAMIENTO DEBE SER INICIADO Y SUPERVISADO ÚNICAMENTE POR UN MÉDICO CON EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HAP)

En la HAP se produce un estrechamiento grave de las arterias pulmonares. Dado que para forzar el paso de la sangre a través de las arterias constreñidas se requiere más presión, se produce un aumento de la tensión arterial en los pulmones.

UVEREN actúa bloqueando los «receptores de las endotelinas» que forman parte de un mecanismo natural del organismo que estrecha las arterias. En los pacientes con HAP, este mecanismo está hiperactivado y, al bloquear los receptores, el macitentan contribuye a relajar las arterias de los pulmones y reducir de este modo la tensión.

UVEREN solo se podrá dispensar con receta médica y el tratamiento debe iniciarlo y supervisarlo un médico experimentado en el manejo de la HAP. El medicamento se presenta en forma de comprimidos de 10 mg y se administra a una dosis de un comprimido al día.

UVEREN RESULTA EFICAZ CUANDO SE UTILIZA EN MONOTERAPIA O EN COMBINACIÓN CON INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA-5 O PROSTANOIDES

INFORMACIÓN

Los efectos adversos más frecuentes de UVEREN son nasofaringitis (inflamación de la nariz y la garganta), bronquitis (inflamación de las vías respiratorias de los pulmones), anemia (recuento bajo de glóbulos rojos) y dolor de cabeza. La mayoría de los efectos adversos son de gravedad leve a moderada. Para consultar la lista completa de efectos adversos notificados sobre UVEREN, ver el prospecto.

En los estudios con animales, se demostró que el Macitentan afectaba adversamente al desarrollo embrionario. Por tanto, las mujeres no deben tomar UVEREN durante el embarazo o la lactancia, tampoco si están en edad fértil y no utilizan un método anticonceptivo fiable; y no deben quedarse embarazadas durante el mes posterior a la interrupción del tratamiento.

Tampoco deben utilizarlo los pacientes con insuficiencia hepática grave o si presentan niveles elevados de enzimas hepáticas en sangre. La lista completa de restricciones puede consultarse en el prospecto.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia decidió que los beneficios del Macitentan son mayores que sus riesgos y recomendó autorizar su uso en la UE. Se ha demostrado que el Macitentan es eficaz para reducir las manifestaciones clínicas y las muertes provocadas por la HAP, y los efectos adversos notificados fueron similares a los notificados con otros medicamentos de su clase y se consideraron manejables. No obstante, dado que los estudios en animales demostraron que afecta adversamente al desarrollo embrionario, UVEREN nunca se debe utilizar en mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas y no estén utilizando métodos anticonceptivos fiables.

Se ha elaborado un plan de gestión de riesgos para garantizar que UVEREN se administre de la forma más segura posible.

¿CÓMO TOMAR UVEREN?

Uveren se debe tomar por vía oral, con o sin alimentos – 10 mg una vez al día.
Los comprimidos recubiertos no se deben romper, se deben tragar enteros con agua.

ADVERTENCIA

TOXICIDAD EMBRIOFETAL:

- No administrar UVEREN a una mujer embarazada ya que puede causar daño fetal (ver sección Contraindicaciones (Embarazo), Advertencias y Precauciones (Toxicidad Embriofetal), Uso en poblaciones específicas (Embarazo) en el prospecto.)
- Mujeres con potencial reproductivo: Descartar el embarazo antes del inicio del tratamiento, de manera mensual durante el tratamiento, y 1 mes después de detener el tratamiento. Evitar el embarazo durante el tratamiento y por un mes después del tratamiento utilizando métodos anticonceptivos aceptables [ver sección Uso en poblaciones específicas (Mujeres y varones con potencial reproductivo)].

PRUEBAS DE EMBARAZO EN MUJERES CON POTENCIAL REPRODUCTIVO

Iniciar el tratamiento con UVEREN en las mujeres con potencial reproductivo solo después de una prueba de embarazo negativa. Obtener una prueba de embarazo mensual durante el tratamiento [ver sección Uso en poblaciones específicas (Mujeres y varones con potencial reproductivo)].

CONTRAINDICACIONES

EMBARAZO:

UVEREN puede causar daño fetal al ser administrado a una mujer embarazada. UVEREN está contraindicado en mujeres que están embarazadas. Se ha demostrado de manera fehaciente que Macitentan tiene efectos teratogénicos al ser administrado a animales. Si UVEREN es utilizado durante el embarazo, informar al paciente del peligro potencial al feto [ver sección Advertencias y Precauciones (Toxicidad embriofetal) y Uso en poblaciones específicas (Embarazo)].

LISTAS DE CONTROL DE LA PRESCRIPCIÓN PARA EL PROFESIONAL MÉDICO

Se proporcionará a los pacientes la información adecuada sobre el uso seguro del producto, haciendo entrega de la “Tarjeta de Alerta para el paciente” y la “Información para el Paciente”.

Deberá asegurarse que las mujeres en edad fértil no están embarazadas y están utilizando métodos anticonceptivos fiables antes de comenzar el tratamiento con UVEREN

Deberá realizar pruebas de embarazo basales y mensuales y del seguimiento de los niveles de hemoglobina y de la función hepática.

SE DEBEN TENER EN CUENTA LO SIGUIENTE:

CONTRAINDICACIONES

TOXICIDAD EMBRIOFETAL:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formulación
- Embarazo
- Mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos fiables
- Antes de iniciar el tratamiento, valores elevados de aminotransferasas hepáticas (aspartato aminotransferasas [AST] y/o alanino aminotransferasa [ALT] > 3 x LSN) (ver “Advertencias y Precauciones”)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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 UVEREN en pacientes con niveles basales elevados de aminotransferasas (>3 x LSN). Debido a la falta de datos clínicos, el tratamiento con UVEREN no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa. Se debe realizar una determinación de los niveles de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con UVEREN y repetir el estudio cuando el médico así lo indique.

En caso de que se produzcan elevaciones clínicamente relevantes e inexplicables de aminotransferasas, o si las elevaciones se acompañan de un aumento en la bilirrubina > 2 x LSN o de síntomas clínicos de daño hepático (por ejemplo, ictericia), se debe suspender el tratamiento con UVEREN. Podrá considerarse la reanudación del tratamiento con UVEREN una vez que los niveles de enzimas hepáticas hayan retornado a los valores normales en pacientes que no han experimentado síntomas clínicos de daño hepático. Se recomienda el asesoramiento de un hepatólogo.

CONCENTRACIÓN DE HEMOGLOBINA:

Como sucede con otros AREs, el tratamiento con macitentan se ha asociado a una reducción en la concentración de hemoglobina. En los estudios controlados con placebo, las reducciones en la concentración de hemoglobina relacionadas con macitentan ocurrieron de forma temprana y los niveles se mantuvieron estables durante el tratamiento crónico. Se han notificado casos de anemia que

precisaron transfusiones de sangre con macitentan y otros AREs. No se recomienda el inicio de UVEREN en pacientes con anemia severa antes del tratamiento. Se recomienda medir las concentraciones de hemoglobina antes del inicio del tratamiento y repetir las determinaciones durante el tratamiento según este clínicamente indicado.

ENFERMEDAD VENO-OCCLUSIVA PULMONAR:

Se han notificado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostaciclina) cuando se han utilizado en pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar. En consecuencia, si se producen signos de edema pulmonar con la administración de macitentan en pacientes con HAP, se debe considerar la posibilidad de que exista una enfermedad venosa oclusiva pulmonar.

PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL:

Los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa tienen mayor riesgo de experimentar una caída en la presión sanguínea y anemia durante el tratamiento con UVEREN. Por tanto, se debe considerar el control de la presión arterial y de la hemoglobina. No hay experiencia clínica en el uso de macitentan en pacientes con insuficiencia renal severa ni en pacientes sometidos a diálisis, por consiguiente, no se recomienda el uso de UVEREN en este grupo de pacientes.

Hipertensión arterial pulmonar en pacientes con infección por VIH, fármacos y toxinas:

Existe experiencia clínica limitada en el uso de macitentan en pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a la infección por el VIH, a fármacos y a toxinas.

EMBARAZO, LACTANCIA:

EMBARAZO:

Debido al alto riesgo de mortalidad para la madre y el niño, la hipertensión arterial pulmonar (HAP) constituye una contraindicación para el embarazo. Existe limitada información (casos aislados) sobre el uso de macitentan durante el embarazo. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Los estudios experimentales en animales han demostrado su teratogenicidad, las mujeres tratadas con UVEREN deben ser advertidas sobre el potencial riesgo del fármaco para el niño. UVEREN está contraindicado en el embarazo (ver “Contraindicaciones”). El tratamiento con UVEREN sólo se debe iniciar en mujeres en edad fértil una vez verificada la ausencia de embarazo, y cuando se haya proporcionado la información apropiada sobre métodos confiables de anticoncepción y verificado que se utiliza un sistema anticonceptivo confiable. Las mujeres no deben quedar embarazadas hasta 1 mes después de la discontinuación de UVEREN. Teniendo en cuenta la posible falla de los métodos anticonceptivos hormonales durante el tratamiento con UVEREN y considerando el riesgo de que el embarazo pueda agravar la hipertensión pulmonar, se recomienda realizar pruebas de embarazo durante el tratamiento con UVEREN para permitir una detección temprana del embarazo.

LACTANCIA:

Se desconoce si macitentan se excreta en la leche materna. En ratas, macitentan y sus metabolitos se excretan durante la lactancia. La lactancia no está recomendada durante el tratamiento con UVEREN.

FERTILIDAD EN LOS HOMBRES:

En ratas macho se observó el desarrollo de atrofia tubular testicular después del tratamiento de por vida con macitentan. Se desconoce la importancia de este hallazgo para los humanos.

REACCIONES ADVERSAS

RESUMEN DEL PERFIL DE SEGURIDAD:

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

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

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\sim 1/10$), frecuentes (de $\sim 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\sim 1/1.000$ a $< 1/100$), raras (de $\sim 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes	Nasofaringitis Bronquitis Faringitis Gripe Infecciones urinarias
Trastorno de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Frecuentes	Anemia Trombocitopenia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión

DESCRIPCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS SELECCIONADAS:

La hipotensión se ha asociado al uso de ARE. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la hipotensión se notificó en el 7,0% y el 4,4% de los pacientes de Macitentan 10 mg y placebo, respectivamente. Estos datos corresponden a 3,5 acontecimientos/100 años-paciente entre los tratados con Macitentan 10 mg frente a 2,7 acontecimientos/100 años-paciente entre los tratados con placebo. Se ha asociado el edema/retención de líquidos al uso de ARE, siendo también una manifestación clínica de insuficiencia cardíaca derecha e HAP subyacente. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la incidencia de AA de edema en los grupos de Macitentan 10 mg y placebo fue 11,0 acontecimientos/100 años-paciente entre los tratados con Macitentan 10 mg frente a 2,5 acontecimientos/100 años-paciente entre los tratados con placebo.