

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Opsumit 10 mg comprimidos revestidos por película.

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de macitentano.

### Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém aproximadamente 37 mg de lactose (na forma monohidratada) e aproximadamente 0,06 mg de lecitina (soja) (E322).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos revestidos por película brancos ou esbranquiçados, redondos, biconvexos, com 5,5 mm, com o sinal “10” gravado em ambos os lados.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Opsumit, em monoterapia ou em combinação, está indicado para o tratamento a longo prazo da hipertensão arterial pulmonar (HAP) em doentes adultos em Classe Funcional (CF) II e III da OMS.

Foi comprovada a sua eficácia em doentes com HAP, incluindo HAP idiopática e hereditária, HAP associada a doenças do tecido conjuntivo, e HAP associada a cardiopatia congénita simples corrigida (ver secção 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento apenas deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no tratamento de HAP.

#### Posologia

Opsumit deve ser tomado por via oral numa dose de 10 mg uma vez por dia, com ou sem alimentos. Os comprimidos revestidos por película não são divisíveis e devem ser engolidos inteiros, com água.

Opsumit deve ser tomado todos os dias mais ou menos à mesma hora. Se o doente falhar uma dose de Opsumit, o doente deve ser aconselhado a tomá-la assim que possível e depois tomar a dose seguinte à hora habitual. O doente deve ser aconselhado a não tomar duas doses ao mesmo tempo se se esqueceu de uma dose.

## Idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com mais de 65 anos de idade (ver secção 5.2). Existe experiência clínica limitada em doentes com mais de 75 anos de idade. Por este motivo, Opsumit deve ser utilizado com precaução nesta população (ver secção 4.4).

## Compromisso hepático

Com base em dados farmacocinéticos (PK), não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (ver secções 4.4 e 5.2). No entanto, não existe experiência clínica com a utilização de macitentano em doentes com HAP com compromisso hepático moderado ou grave. Opsumit não pode ser iniciado em doentes com compromisso hepático grave ou elevação clinicamente significativa das aminotransferases hepáticas (superior a 3 vezes o Limite Superior do Valor Normal ( $> 3 \times \text{ULN}$ ); ver secções 4.3 e 4.4).

## Compromisso renal

Com base em dados PK, não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal. Não existe experiência clínica com a utilização de macitentano em doentes com HAP com compromisso renal grave. A utilização de Opsumit não é recomendada em doentes que estejam a fazer diálise (ver secções 4.4 e 5.2).

## *População pediátrica*

A segurança e eficácia de macitentano em crianças não foram ainda estabelecidas.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Gravidez (ver secção 4.6).
- Mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar métodos contraceptivos fiáveis (ver secções 4.4 e 4.6).
- Amamentação (ver secção 4.6).
- Doentes com compromisso hepático grave (com ou sem cirrose) (ver secção 4.2).
- Valores basais das aminotransferases hepáticas (aspartato aminotransferase (AST) e/ou alanina aminotransferase (ALT)  $> 3 \times \text{ULN}$ ) (ver secções 4.2 e 4.4).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Não foi estabelecida a relação benefício/risco do macitentano em doentes com hipertensão arterial pulmonar em classe funcional I da OMS.

## Função hepática

Os aumentos das aminotransferases hepáticas (AST, ALT) têm sido associados à Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) e aos antagonistas dos recetores da endotelina (AREs). Opsumit não deve ser iniciado em doentes com compromisso hepático grave ou aminotransferases elevadas ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) (ver secções 4.2 e 4.3) e não está recomendado em doentes com compromisso hepático moderado. Devem ser feitas análises às enzimas hepáticas antes de se iniciar o tratamento com Opsumit.

Devem ser monitorizados nos doentes os sinais de lesão hepática e é recomendada monitorização mensal da ALT e AST. Se ocorrer um aumento clinicamente relevante, inexplicável e mantido do nível das aminotransferases, ou se as elevações forem acompanhadas por um aumento de bilirrubina  $> 2 \times \text{ULN}$ , ou por sintomas clínicos de lesão hepática (ex.º: icterícia), o tratamento com Opsumit deve ser interrompido.

A reintrodução do tratamento com Opsumit pode ser considerada nos casos em que os níveis das enzimas hepáticas voltaram aos valores normais em doentes que não mostraram sintomas clínicos de lesão hepática. Deve consultar-se um hepatologista.

#### Concentração de hemoglobina

Tal como outros AREs, o tratamento com macitentano tem sido associado a reduções na concentração de hemoglobina (ver secção 4.8). As reduções na concentração de hemoglobina relacionadas com macitentano, em estudos controlados com placebo, não foram progressivas e estabilizaram após as primeiras 4 a 12 semanas de tratamento, tendo permanecido estáveis durante o tratamento crónico. Foram notificados casos de anemia que requereram transfusão de sangue com macitentano e outros AREs. O início de terapêutica com Opsumit não é recomendado em doentes com anemia grave. Devem verificar-se os níveis de concentração de hemoglobina antes do início do tratamento, e repetir-se os testes durante o tratamento de acordo com a prática clínica.

#### Doença pulmonar veno-oclusiva

Têm sido notificados casos de edema pulmonar com vasodilatadores (principalmente prostaciclina) quando utilizados em doentes com doença pulmonar veno-oclusiva. Consequentemente, deve ser considerada a possibilidade de doença pulmonar veno-oclusiva, se surgirem sinais de edema pulmonar quando o macitentano é administrado em doentes com HAP.

#### Utilização em mulheres com potencial para engravidar

O tratamento com Opsumit deve apenas ser iniciado em mulheres com potencial para engravidar após ter sido confirmada a ausência de gravidez, ter sido dado aconselhamento adequado sobre métodos de contraceção e que sejam usados métodos de contraceção fiáveis (ver secções 4.3 e 4.6). As mulheres não devem engravidar até 1 mês após a descontinuação de Opsumit. São recomendados testes de gravidez mensais durante o tratamento com Opsumit para permitir a deteção precoce de gravidez.

#### Utilização concomitante com indutores fortes de CYP3A4

Na presença de indutores fortes de CYP3A4, pode ocorrer uma redução da eficácia de macitentano. A combinação de macitentano com indutores fortes do CYP3A4 (ex.º: rifampicina, erva de S. João, carbamazepina, fenitoína) deve ser evitada (ver secção 4.5).

#### Utilização concomitante com inibidores fortes de CYP3A4

Recomenda-se precaução durante a administração concomitante de macitentano com inibidores fortes de CYP3A4 (ex.º: itraconazol, cetoconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, ritonavir e saquinavir) (ver secção 4.5).

#### Compromisso renal

Doentes com compromisso renal podem estar em maior risco de sofrer hipotensão e anemia durante o tratamento com macitentano. Consequentemente, deve ser considerada a monitorização da pressão arterial e da hemoglobina. Não existe experiência clínica com a utilização de macitentano em doentes com HAP com compromisso renal grave. É recomendada precaução nestes doentes. Não existe experiência com a utilização de macitentano em doentes a fazerem diálise, logo Opsumit não é recomendado nesta população (ver secções 4.2 e 5.2).

#### Idosos

Existe experiência clínica limitada com macitentano em doentes com mais de 75 anos de idade, pelo que Opsumit deve ser utilizado com precaução nesta população (ver secção 4.2).

## Excipientes

Os comprimidos de Opsumit contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase Lapp ou mal-absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Os comprimidos de Opsumit contêm lecitina derivada da soja. Se o doente for hipersensível à soja, Opsumit não pode ser administrado (ver secção 4.3).

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Estudos *in vitro*

As enzimas do citocromo P450 CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19 estão envolvidas no metabolismo do macitentano e na formação dos seus metabolitos (ver secção 5.2). Macitentano e o seu metabolito ativo não têm efeitos inibitórios ou indutores clinicamente relevantes nas enzimas do citocromo P450.

Macitentano e o seu metabolito ativo não inibem os transportadores de captação hepáticos ou renais em concentrações clinicamente relevantes, incluindo os polipéptidos transportadores de aniões orgânicos (OATP1B1 e OATP1B3). Macitentano e o seu metabolito ativo não são substratos relevantes de OATP1B1 e OATP1B3, mas entram no fígado por difusão passiva.

Macitentano e o seu metabolito ativo não são inibidores das bombas de efluxo hepáticas ou renais em concentrações clinicamente relevantes, incluindo a proteína de multirresistência a fármacos ou p-glicoproteína (P-gp, MDR-1) e transportadores de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE1 e MATE2-K). Macitentano inibe a proteína de resistência do cancro de mama (BCRP) em concentrações intestinais clinicamente relevantes. Macitentano não é um substrato para P-gp/MDR-1.

Em concentrações clinicamente relevantes, o macitentano e o seu metabolito ativo não interagem com proteínas envolvidas no transporte hepático de sais biliares, por ex.º, a bomba de saída de sais biliares (BSEP) e o polipéptido sódio-dependente cotransportador de taurocolato (NTCP).

### Estudos *in vivo*

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

*Varfarina*: a administração de macitentano em doses repetidas de 10 mg uma vez por dia, não teve efeito na exposição à S-varfarina (um substrato de CYP2C9) ou à R-varfarina (um substrato de CYP3A4) após uma dose única de 25 mg de varfarina. O efeito farmacodinâmico da varfarina no *International Normalized Ratio* (INR) não foi afetado pelo macitentano. A farmacocinética do macitentano e do seu metabolito ativo não foi afetada pela varfarina.

*Sildenafil*: No estado estacionário, a exposição ao sildenafil 20 mg três vezes por dia aumentou 15% com a administração concomitante de macitentan 10 mg uma vez por dia. O sildenafil, um substrato do CYP3A4, não afetou a farmacocinética do macitentano, embora tenha ocorrido uma redução de 15% da exposição ao metabolito ativo do macitentano. Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes. Num estudo controlado com placebo em doentes com HAP, foram demonstradas a eficácia e a segurança do macitentano em combinação com o sildenafil.

*Cetoconazol*: a administração concomitante de cetoconazol 400 mg uma vez por dia, um potente inibidor de CYP3A4, aumentou a exposição ao macitentano cerca de 2 vezes. Usando um modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK), o aumento previsto foi de aproximadamente 3 vezes na presença de cetoconazol 200 mg duas vezes por dia. As incertezas deste modelo devem ser tidas em consideração. A exposição ao metabolito ativo do macitentano sofreu uma redução de 26%.

A administração concomitante de macitentano com inibidores fortes do CYP3A4 deve ser realizada com precaução (ver secção 4.4).

*Ciclosporina A*: O tratamento concomitante de ciclosporina A 100 mg duas vezes por dia, um inibidor combinado de CYP3A4 e OATP, não alterou a exposição no estado estacionário de macitentano e do seu metabolito ativo numa extensão clinicamente relevante.

*Indutores fortes do CYP3A4*: O tratamento concomitante com rifampicina 600 mg diariamente, um forte indutor do CYP3A4, reduziu a exposição no estado estacionário ao macitentano em 79%, mas não afetou a exposição ao metabolito ativo. Deve considerar-se a redução da eficácia do macitentano na presença de um potente indutor do CYP3A4, tal como a rifampicina. A combinação de macitentano com indutores fortes do CYP3A4 deve ser evitada (ver secção 4.4).

*Contraceptivos hormonais*: Macitentano 10 mg uma vez por dia não afetou a farmacocinética de um contraceptivo oral (noretisterona 1 mg e etinilestradiol 35 µg).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Não existem dados referentes ao uso de macitentano em mulheres grávidas. Estudos feitos em animais demonstraram a presença de toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O risco potencial para os humanos é ainda desconhecido. Opsumit está contraindicado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar métodos de contraceção fiáveis (ver secção 4.3).

### Utilização em mulheres com potencial para engravidar

O tratamento com Opsumit deve apenas ser iniciado em mulheres com potencial para engravidar após ter sido confirmada a ausência de gravidez, ter sido dado aconselhamento adequado sobre métodos de contraceção, e que usem métodos de contraceção fiáveis (ver secções 4.2 e 4.3). As mulheres não devem engravidar até 1 mês após a descontinuação de Opsumit. São recomendados testes de gravidez mensais durante o tratamento com Opsumit para permitir a deteção precoce de gravidez.

### Amamentação

Não se sabe se macitentano é excretado para o leite materno humano. Em ratos, o macitentano e os seus metabolitos são excretados no leite durante a lactação (ver secção 5.3). Não pode ser excluído um risco para o lactente. Opsumit está contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

### Fertilidade masculina

Foi observado o desenvolvimento de atrofia tubular testicular em animais do sexo masculino após tratamento com macitentano (ver secção 5.3). É desconhecida a relevância deste resultado para os humanos, contudo a deterioração da espermatogénese não pode ser excluída.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Macitentano pode ter uma influência reduzida na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. O estado clínico do doente e o perfil de reações adversas do macitentano (tais como cefaleias, hipotensão) devem ser ponderados quando se considerar a capacidade do doente de conduzir e utilizar máquinas.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança.

As reações adversas medicamentosas mais frequentemente notificadas são nasofaringite (14,0%), cefaleias (13,6%) e anemia (13,2%, ver secção 4.4). A maioria das reações adversas são de intensidade ligeira a moderada.

### Lista tabelada de reações adversas

A segurança do macitentan tem sido avaliada num estudo controlado com placebo a longo prazo em 742 doentes com HAP sintomática. A duração média de tratamento foi 103,9 semanas no grupo tratado com macitentan 10 mg, e 85,3 semanas no grupo tratado com placebo. As reações adversas associadas ao macitentan observadas neste estudo clínico estão listadas na tabela em baixo.

As frequências estão definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ); muito raras ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
Infeções e infestações	Muito frequentes	Nasofaringite
	Muito frequentes	Bronquite
	Frequentes	Faringite
	Frequentes	Gripe
	Frequentes	Infeção do trato urinário
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Reações de hipersensibilidade (ex: angioedema, prurido, erupção cutânea)*
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Anemia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
Vasculopatias	Frequentes	Hipotensão**
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Congestão nasal*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Edema, retenção de líquidos***

\* Dados provenientes de estudos agrupados controlados com placebo

### Descrição das reações adversas selecionadas

\*\* A hipotensão tem sido associada à utilização de ARES. Num estudo com dupla ocultação a longo prazo em doentes com HAP, a hipotensão foi notificada em 7,0% de doentes a tomar macitentan 10 mg e em 4,4% de doentes com placebo. Isto corresponde a 3,5 acontecimentos/100 doentes-anos com macitentan 10 mg comparativamente com 2,7 eventos/100 doentes-anos com placebo.

\*\*\* Edema/retenção de líquidos tem sido associado à utilização de ARES. Num estudo com dupla ocultação a longo prazo em doentes com HAP, a incidência do acontecimento adverso edema nos grupos de tratamento com macitentan 10 mg e placebo foi 21,9% e 20,5%, respetivamente. Num

estudo com dupla ocultação em doentes com fibrose pulmonar idiopática, a incidência do acontecimento adverso edema periférico nos grupos de tratamento com macitentano e placebo foi 11,8% e 6,8%, respetivamente. Em dois estudos clínicos com dupla ocultação em doentes com úlceras digitais associadas a esclerose sistémica, as incidências do acontecimento adverso edema periférico variaram de 13,4% a 16,1% nos grupos de macitentan 10 mg e de 6,2% a 4,5% nos grupos de placebo.

### ***Alterações laboratoriais***

#### **Aminotransferases hepáticas**

Num estudo com dupla ocultação em doentes com HAP, a incidência dos aumentos das aminotransferases hepáticas (ALT/AST) > 3 × ULN foi 3,4% nos doentes tratados com macitentan 10 mg, e 4,5% nos doentes tratados com placebo. Foram observadas elevações > 5 × ULN em 2,5% dos doentes tratados com macitentan 10 mg *versus* 2% dos doentes tratados com placebo.

#### **Hemoglobina**

Num estudo com dupla ocultação em doentes com HAP, o macitentan 10 mg foi associado a uma redução média da concentração de hemoglobina *versus* placebo de 1 g/dL. Foi notificada uma redução da concentração de hemoglobina para valores abaixo de 10 g/dL, desde o início, em 8,7% dos doentes tratados com macitentan 10 mg e 3,4% dos doentes tratados com placebo.

#### **Leucócitos**

Num estudo com dupla ocultação em doentes com HAP, macitentan 10 mg foi associado a uma redução da contagem média de leucócitos, desde o início, de  $0,7 \times 10^9/L$  *versus* nenhuma alteração nos doentes tratados com placebo.

#### **Plaquetas**

Num estudo com dupla ocultação em doentes com HAP, o macitentan 10 mg foi associado a uma redução na contagem média de plaquetas de  $17 \times 10^9/L$  *versus* uma redução média de  $11 \times 10^9/L$  nos doentes tratados com placebo.

#### **População pediátrica**

A segurança e eficácia de macitentano em crianças não foram ainda estabelecidas.

#### **Notificação de suspeitas de reações adversas**

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

## **4.9 Sobredosagem**

Macitentano tem sido administrado numa dose única até 600 mg a indivíduos saudáveis. Foram observadas reações adversas tais como cefaleias, náuseas e vômitos. No caso de sobredosagem, devem ser tomadas medidas de suporte padrão, conforme necessário. Devido ao elevado grau de ligação do macitentano às proteínas, a diálise muito provavelmente é ineficaz.



## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros anti-hipertensivos, código ATC: C02KX04.

#### Mecanismo de ação

A endotelina-1 (ET-1) e os seus receptores (ET<sub>A</sub> e ET<sub>B</sub>) medeiam vários efeitos tais como vasoconstrição, fibrose, proliferação celular, hipertrofia e inflamação. No caso de doenças como a HAP, há uma regulação positiva do sistema ET local e está envolvido na hipertrofia vascular e lesão de órgão.

Macitentano é um potente antagonista dos recetores da endotelina, ativo em ambos os receptores ET<sub>A</sub> e ET<sub>B</sub> e aproximadamente 100 vezes mais seletivo para o ET<sub>A</sub> do que o ET<sub>B</sub> *in vitro*, ativo por via oral. Macitentano tem uma afinidade elevada e ocupação constante dos recetores ET nas células do músculo liso das artérias pulmonares nos humanos. Este fato previne a ativação mediada pela endotelina de sistemas mensageiros secundários, que resultam em vasoconstrição e proliferação das células do músculo liso.

#### Eficácia clínica e segurança

##### *Eficácia em doentes adultos com hipertensão arterial pulmonar*

Efetou-se um estudo em dupla ocultação, multicêntrico, controlado com placebo, em grupos paralelos, determinado por eventos, de fase 3 (estudo AC-055-302/SERAPHIN) analisando os efeitos em 742 doentes com HAP sintomática, que foram aleatorizados em três grupos de tratamento (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] ou 10 mg [N = 242] de macitentano uma vez por dia), para avaliar o efeito a longo prazo na morbidade e mortalidade.

No início do estudo, a maioria dos doentes incluídos (64%) já estava medicada com uma dose estável de uma terapêutica específica para a HAP, que podia ser inibidores orais das fosfodiesterases (61%) e/ou prostanóides orais/inalados (6%).

O objetivo primário foi o tempo até à ocorrência do primeiro evento de morbidade ou mortalidade até ao fim do tratamento em dupla ocultação, definido como morte, ou septostomia atrial, ou transplante pulmonar, ou início de tratamento com prostanóide intravenoso (i.v.) ou subcutâneo (s.c.), ou outro agravamento de HAP. Outro agravamento de HAP foi definido como a presença de todos os três seguintes componentes: uma redução mantida na distância percorrida em 6 minutos de marcha (Teste de Marcha de 6 Minutos ou TM6M) de pelo menos 15% desde o início do estudo; agravamento dos sintomas de HAP (agravamento da Classe Funcional (CF) da OMS ou insuficiência cardíaca direita); e necessidade de novo tratamento para a HAP. Todos os eventos foram confirmados por um comité de adjudicação independente, ocultado à alocação do tratamento.

O estado vital de todos os doentes foi seguido até ao fim do estudo (end-of-study ou EOS). O EOS foi declarado quando o número pré-definido de eventos do objetivo primário foi atingido. No período entre o fim do tratamento (*end-of-treatment* ou EOT) e EOS, os doentes puderam ser tratados, num estudo aberto, com macitentan 10 mg ou com uma terapêutica alternativa para a HAP. A duração mediana total do tratamento com dupla ocultação foi de 115 semanas (até um máximo de 188 semanas com macitentano).

A idade média de todos os doentes foi de 46 anos (entre 12 e 85 anos de idade, incluindo 20 doentes com menos de 18 anos, 706 doentes entre 18 e 74 anos, e 16 doentes com idade igual ou superior a 75 anos) sendo a maioria dos indivíduos caucasianos (55%) e do sexo feminino (77%). Aproximadamente 52%, 46% e 2% dos doentes estavam em CF II, III e IV da OMS, respetivamente.

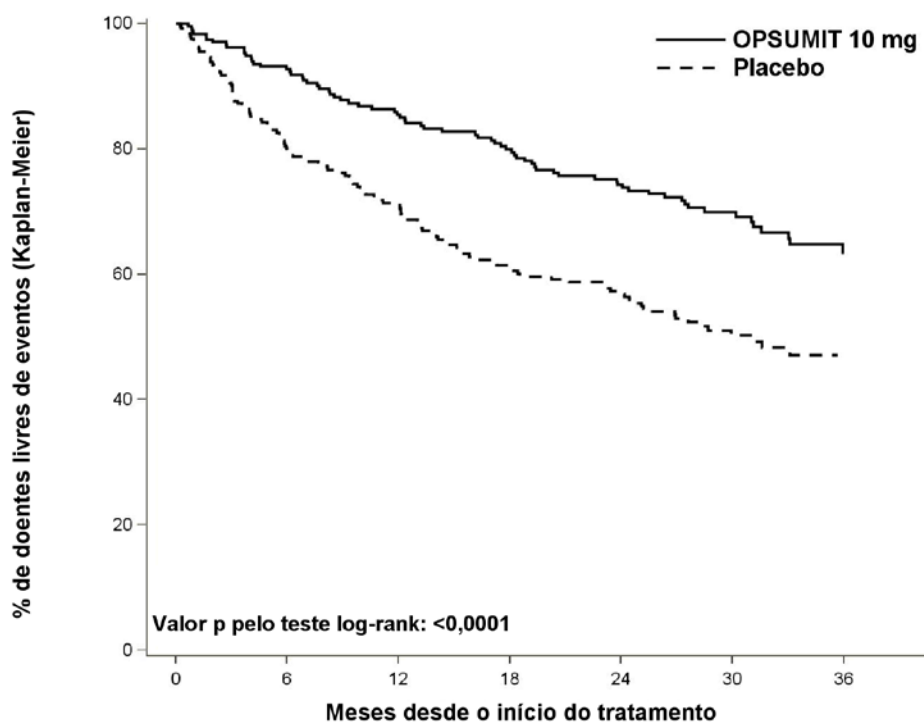
HAP idiopática ou hereditária foi a etiologia mais frequente na população do estudo (57%), seguida de HAP devido a doenças do tecido conjuntivo (31%), HAP associada a cardiopatia congénita simples corrigida (8%) e HAP associada a outras etiologias (medicamentos e toxinas [3%] e VIH [1%]).

### Resultados em relação aos objetivos

O tratamento com macitentan 10 mg resultou numa redução do risco de 45% (razão de risco [HR] 0,55; 97,5% IC: 0,39 a 0,76; log-rank  $p < 0,0001$ ) do objetivo composto de morbidade-mortalidade até ao EOT comparativamente ao placebo [Figura 1 e Tabela 1]. O efeito de tratamento foi estabelecido precocemente e mantido ao longo do tempo.

A eficácia do macitentan 10 mg em relação ao objetivo primário foi consistente ao longo dos subgrupos de doentes definidos pela idade, sexo, origem étnica, região geográfica, etiologia, monoterapia ou em combinação com outra terapêutica para a HAP, e CF da OMS (I/II e III/IV).

**Figura 1 Estimativas de Kaplan-Meier do primeiro evento morbidade-mortalidade no estudo SERAPHIN**



Número em risco		0	6	12	18	24	30	36
OPSUMIT 10 mg	242	208	187	171	155	91	41	
Placebo	250	188	160	135	122	64	23	

**Tabela 1. Resumo dos eventos**

Objetivos & Estatística	Doentes com eventos		Comparação do tratamento: Macitentano 10 mg vs Placebo			
	Placebo (N = 250)	Macitentano 10 mg (N = 242)	Redução Absoluta do Risco	Redução Relativa do Risco (97,5% IC)	HR <sup>a</sup> (97,5% IC)	Valor p log- rank
<b>Eventos Morbilidade- mortalidade<sup>b</sup></b>	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,000 1
<b>Morte<sup>c</sup> n (%)</b>	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
<b>Agravamento de HAP n (%)</b>	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%, 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,000 1
<b>Início de Prostanóides i.v./s.c. n (%)</b>	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

<sup>a</sup> = com base no Modelo de Risco Proporcional de Cox  
<sup>b</sup> = % de doentes com um evento aos 36 meses = 100 × (1 - estimativa Kaplan Meier)  
<sup>c</sup> = morte por todas as causas até EOT independentemente de agravamento prévio

O número de mortes por todas as causas até EOT com macitentan 10 mg foi de 35 *versus* 44 com placebo (HR 0,77; 97,5% IC: 0,46 a 1,28).

O risco de morte relacionada com HAP ou hospitalização por HAP até ao EOT foi reduzido em 50% (HR 0,50; 97,5% IC: 0,34 a 0,75; log-rank  $p < 0,0001$ ) em doentes tratados com macitentan 10 mg (50 eventos) comparativamente com o placebo (84 eventos). Aos 36 meses, 44,6% dos doentes tratados com placebo e 29,4% dos doentes tratados com macitentan 10 mg (Redução Absoluta do Risco = 15,2%) tinham sido hospitalizados por HAP ou tinham morrido devido a uma causa relacionada com a HAP.

### Resultados Clínicos

A capacidade de exercício foi avaliada como objetivo secundário. O tratamento com macitentan 10 mg ao Mês 6 resultou num aumento médio do TM6M corrigido pelo placebo de 22 metros (97,5% IC: 3 a 41;  $p = 0,0078$ ). A avaliação do TM6M por classe funcional resultou num aumento médio corrigido pelo placebo desde o início do estudo até ao Mês 6 de 37 metros em doentes em CF III/IV (97,5% IC: 5 a 69) e de 12 metros em doentes em CF I/II (97,5% IC: -8 a 33). O aumento do TM6M alcançado com macitentano manteve-se durante todo o estudo.

Ao Mês 6, os doentes tratados com macitentan 10 mg tiveram 74% mais hipóteses de melhoria da CF da OMS comparativamente com o placebo (razão de risco 1,74; 97,5% IC: 1,10 a 2,74;  $p = 0,0063$ ).

Macitentano 10 mg melhorou a qualidade de vida avaliada pelo questionário SF-36.

### Resultados hemodinâmicos

Foram avaliados os parâmetros hemodinâmicos num subgrupo de doentes (placebo [N = 67], macitentan 10 mg [N = 57]) após 6 meses de tratamento. Os doentes tratados com macitentan 10 mg obtiveram uma redução mediana de 36,5% (97,5% IC: 21,7 a 49,2%) na resistência vascular pulmonar e um aumento de 0,58 L/min/m<sup>2</sup> (97,5% IC: 0,28 a 0,93 L/min/m<sup>2</sup>) no índice cardíaco comparativamente com o placebo.

## População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com macitentano em todos os subgrupos da população pediátrica para a HAP (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética do macitentano e do seu metabolito ativo foi estudada principalmente em indivíduos saudáveis. A exposição ao macitentano em doentes com HAP foi aproximadamente 1,2 vezes superior à observada em indivíduos saudáveis. A exposição ao metabolito ativo em doentes, o qual é cerca de 5 vezes menos potente do que o macitentano, foi aproximadamente 1,3 vezes superior à observada em indivíduos saudáveis. A farmacocinética do macitentano em doentes com HAP não foi influenciada pela gravidade da doença.

Após administrações repetidas, a farmacocinética do macitentano é proporcional à dose até 30 mg, inclusive.

### Absorção

As concentrações plasmáticas máximas de macitentano são alcançadas cerca de 8 horas após a administração. Daí em diante, as concentrações plasmáticas de macitentano e do seu metabolito ativo diminuem lentamente, com uma semivida de eliminação aparente de aproximadamente 16 e 48 horas, respetivamente.

Em indivíduos saudáveis, a exposição a macitentano e ao seu metabolito ativo não é alterada pelos alimentos, pelo que macitentano pode ser tomado com ou sem alimentos.

### Distribuição

Macitentano e o seu metabolito ativo ligam-se em grande medida (> 99%) às proteínas plasmáticas, sobretudo à albumina e, numa extensão menor, à alfa1-glicoproteína ácida. Macitentano e o seu metabolito ativo ACT-132577 têm uma boa distribuição tecidual como indicado por um volume aparente de distribuição (V<sub>ss</sub>/F) de cerca de 50 L e 40 L para macitentano e ACT-132577, respetivamente.

### Biotransformação

Macitentano tem quatro vias metabólicas principais. A despropilação oxidativa das sulfonamidas produz um metabolito farmacologicamente ativo. Esta reação é dependente do sistema do citocromo P450, sobretudo o CYP3A4 (aproximadamente 99%) com contribuições menores do CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19. O metabolito ativo circula no plasma humano e pode contribuir para o efeito farmacológico. As outras vias metabólicas produzem substâncias sem atividade farmacológica. Vários membros da família CYP2C, nomeadamente CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19, assim como CYP3A4, estão envolvidos na formação destes metabolitos.

### Eliminação

Macitentano só é excretado após extenso metabolismo. A via principal de excreção é a urinária, correspondente a cerca de 50% da dose.

### Populações especiais

Não existe um efeito clinicamente relevante da idade, sexo ou origem étnica na farmacocinética de macitentano e do seu metabolito ativo.

### Compromisso renal

A exposição ao macitentano e ao seu metabolito ativo foi 1,3 e 1,6 vezes superior, respetivamente, em doentes com compromisso renal grave. Este aumento não é considerado clinicamente relevante (ver secções 4.2 a 4.4).

### Compromisso hepático

A exposição ao macitentano diminuiu em 21%, 34% e 6% e, para o metabolito ativo, diminuiu em 20%, 25% e 25%, em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave, respetivamente. Esta redução não é considerada clinicamente relevante (ver secções 4.2 a 4.4).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Em cães, o macitentano diminuiu a pressão arterial a exposições semelhantes à exposição terapêutica para o humano. O espessamento da íntima das artérias coronárias foi observado a exposições 17 vezes superiores à exposição para o humano, após 4 a 39 semanas de tratamento. Devido à sensibilidade específica à espécie e à margem de segurança, este resultado não é considerado relevante para o humano.

Verificou-se um aumento do peso do fígado e hipertrofia hepatocelular em ratinhos, ratos e cães após tratamento com macitentano. Estas alterações foram geralmente reversíveis e consideradas adaptações não adversas do fígado à maior exigência metabólica.

No estudo de carcinogenicidade efetuado em ratinhos para todas as doses, macitentano induziu hiperplasia, mínima a ligeira, da mucosa e infiltração inflamatória na submucosa da cavidade nasal. Não foram registadas quaisquer alterações da cavidade nasal no estudo de toxicidade de 3 meses em ratinhos nem nos estudos em ratos e cães.

Macitentano não foi genotóxico num conjunto padronizado de testes *in vitro* e *in vivo*. Macitentano não foi fototóxico *in vivo* após dose única com exposições até 24 vezes superiores à exposição em humanos.

Estudos de carcinogenicidade com 2 anos de duração não revelaram um potencial carcinogénico com exposições 18 vezes e 116 vezes superiores à exposição humana em ratos e ratinhos, respetivamente.

Observou-se dilatação tubular testicular em estudos de toxicidade crónica em ratos macho e em cães, com margens de segurança de 11,6 e 5,8, respetivamente. A dilatação tubular foi completamente reversível. Após 2 anos de tratamento, observou-se atrofia tubular testicular em ratos com exposições 4 vezes superiores à exposição em humanos. Foi observada hipoespermatogénese no estudo de longa duração de carcinogenicidade em ratos e nos testes de toxicidade a doses repetidas em cães a exposições que dão margens de segurança de 9,7 em ratos e 23 em cães. As margens de segurança para a fertilidade foram de 18 para os ratos macho e de 44 para as fêmeas. Não foram observadas alterações testiculares em ratinhos após tratamento até 2 anos. O efeito do macitentano na fertilidade humana masculina é desconhecido (ver secção 4.6).

Macitentano demonstrou ser teratogénico em coelhos e ratos em todas as doses testadas. Em ambas as espécies, observaram-se anomalias cardiovasculares e de fusão do arco mandibular.

A administração de macitentano a ratos fêmea desde o final da gravidez e durante a amamentação, com exposições maternas 5 vezes superiores à exposição em humanos, causou uma redução da sobrevivência das crias e disfunção da capacidade reprodutiva da descendência, que foi exposta ao macitentano durante o final da vida intrauterina e através do leite durante o período de amamentação.

O tratamento de ratos juvenis no período pós-natal, desde o Dia 4 até ao Dia 114, causou uma redução do ganho de peso corporal que levou a efeitos secundários no desenvolvimento (atraso ligeiro da descida dos testículos, redução reversível do comprimento de ossos longos, ciclo ovulatório prolongado). Verificou-se um aumento ligeiro da perda pré e pós-implantação, uma redução do

número médio de crias, e uma redução do peso dos testículos e do epidídimo a exposições 7 vezes superiores à exposição em humanos. Observou-se atrofia tubular testicular, e efeitos mínimos nas variáveis reprodutivas e na morfologia do espermatozoides a exposições 3,8 vezes superiores à exposição em humanos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido:

Lactose mono-hidratada  
Celulose microcristalina (E460i)  
Carboximetilamido sódico Tipo A  
Povidona  
Estereato de magnésio (E572)  
Polissorbato 80 (E433)

#### Película de revestimento:

Álcool polivinílico (E1203)  
Dióxido de titânio (E171)  
Talco (E553b)  
Lecitina de soja (E322)  
Goma xantana (E415)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

5 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30 °C.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

*Blisters* de película de alumínio brancos, opacos, de PVC/PE/PVdC, em embalagens contendo 15 ou 30 comprimidos revestidos por película.

Frascos brancos de polietileno de alta densidade com um exsiccante de sílica gel, em embalagens contendo 30 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não existem requisitos especiais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Actelion Registration Ltd  
Chiswick Tower 13<sup>th</sup> Floor  
389 Chiswick High Road  
London W4 4AL  
United Kingdom

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

EU/1/13/893/003

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 20 de dezembro de 2013

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**



## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Actelion Manufacturing GmbH  
Emil-Barell-Strasse 7  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Germany

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV  
Bedrijvenlaan 1  
2800 Mechelen  
Bélgica

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

### **• Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da AIM acordará os detalhes do *Kit* do Prescritor e um sistema de distribuição controlada com a Autoridade Competente Nacional e implementa-o antes do lançamento no Estado Membro. O Titular da AIM assegurará que antes da prescrição será facultada a todos os

profissionais de saúde, que tencionam prescrever e/ou dispensar Opsumit, um *Kit* do Prescritor contendo o seguinte:

- O Resumo das Características do Medicamento de Opsumit;
- Lista de verificação de prescrição;
- Brochura para o Profissional de Saúde contendo informação sobre Opsumit;
- Cartões de alerta para o doente.

A Lista de Verificação de Prescrição deve lembrar os prescritores das contraindicações, avisos e precauções assim como dos seguintes elementos-chave:

- Dar aos doentes informação apropriada relativa à utilização segura do medicamento;
- Assegurar que as mulheres com potencial para engravidar não estão grávidas e que utilizam métodos de contraceção fiáveis antes de iniciarem o tratamento com Opsumit;
- Dar aos doentes o cartão do doente;
- A necessidade de testes de gravidez inicial e mensais e a monitorização dos níveis de hemoglobina e da função hepática.

A brochura para o Profissional de Saúde deve conter os seguintes elementos-chave:

- Que os doentes devem ser capazes de cumprir com os requisitos para a utilização segura de Opsumit;
- O risco de anemia, hepatotoxicidade e teratogenicidade e a necessidade de contraceção fiável;
- A necessidade de avaliação inicial e:
  - testes de gravidez mensais;
  - monitorização regular dos níveis de hemoglobina;
  - monitorização regular da função hepática;
- A importância de dizer aos doentes para notificarem imediatamente qualquer possível gravidez que ocorra durante a utilização de Opsumit.

O Cartão para Memória do Doente para os doentes aos quais foi prescrito Opsumit deve conter os seguintes elementos-chave:

- Que Opsumit é teratogénico em animais;
- Que as mulheres grávidas não podem tomar Opsumit;
- Que as mulheres com potencial para engravidar devem utilizar contraceção fiável;
- A necessidade de testes de gravidez mensais;
- A necessidade de testes sanguíneos regulares porque Opsumit causa uma diminuição na hemoglobina;
- A necessidade de monitorização regular da função hepática porque Opsumit tem potencial hepatotóxico.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR/BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Opsumit 10 mg comprimidos revestidos por película  
macitentano

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de macitentano

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cada comprimido revestido por película também contém lactose e lecitina (soja) (E322). Consultar o folheto informativo para mais informação

**4. FORMA FARMACÉUTICA E CONTEÚDO**

15 comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Actelion Registration Ltd  
Chiswick Tower 13<sup>th</sup> Floor  
389 Chiswick High Road  
London W4 4AL  
United Kingdom

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Opsumit 10 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER***

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Opsumit 10 mg comprimidos

macitentano

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Actelion

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR/FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Opsumit 10 mg comprimidos revestidos por película  
macitentano

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de macitentano

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cada comprimido revestido por película também contém lactose e lecitina (soja) (E322). Consultar o folheto informativo para mais informação

**4. FORMA FARMACÉUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Actelion Registration Ltd  
Chiswick Tower 13<sup>th</sup> Floor  
389 Chiswick High Road  
London W4 4AL  
United Kingdom

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/893/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Opsumit 10 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NOS FRASCOS****FRASCOS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Opsumit 10 mg comprimidos revestidos por película  
macitentano

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de macitentano

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cada comprimido revestido por película também contém lactose

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Actelion Registration Ltd  
Chiswick Tower 13<sup>th</sup> Floor  
389 Chiswick High Road  
London W4 4AL  
United Kingdom

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/893/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Opsumit 10 mg

## Cartão do Doente

### Página 1 (Capa)

<p>Para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar</p> <p>Este cartão contém informação de segurança importante que precisa de saber quando está a receber tratamento com OPSUMIT. Tenha este cartão sempre consigo e mostre-o a todos os médicos a que vá.</p> <p style="text-align: center;"><b>Opsumit® 10 mg</b> macitentano comprimidos revestidos por película</p> <p style="text-align: right;">PT</p>	<p><b>É importante que informe imediatamente o médico que lhe prescreveu este medicamento sobre gravidez ou qualquer efeito secundário que possam ocorrer durante o tratamento com Opsumit.</b></p> <p>Centro de tratamento: _____</p> <p>Nome do médico prescritor: _____</p> <p>Número de telefone do médico prescritor: _____</p> <p>▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o Folheto Informativo.</p>
--	---

### Página 3 (interior esquerda)

<p><b>Gravidez</b></p> <p>Opsumit pode causar danos no desenvolvimento do feto. Por isso, não pode tomar Opsumit se estiver grávida e também não pode engravidar enquanto estiver a tomar Opsumit. Para além disso, se sofre de hipertensão arterial pulmonar, a ocorrência de uma gravidez pode deteriorar gravemente os sintomas da sua doença.</p> <p><b>Contraceção</b></p> <p>Necessita de utilizar um método contraceptivo fiável enquanto estiver a tomar Opsumit. Assegure-se que fala de quaisquer dúvidas que possa ter com o seu médico.</p>	<p>Deve realizar um teste de gravidez antes de iniciar Opsumit e todos os meses durante o tratamento, mesmo que pense que não está grávida.</p> <p>Como outros medicamentos desta classe, Opsumit pode provocar anemia (número reduzido de glóbulos vermelhos) e afetar o fígado. O seu médico far-lhe-á análises sanguíneas antes de iniciar o tratamento com Opsumit e durante o tratamento para testar:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• se tem anemia (número reduzido de glóbulos vermelhos)</li><li>• se o seu fígado está a funcionar corretamente</li></ul>
---	--

### Página 4 (interior centro)

### Página 5 (interior direita)

<p>Sinais de que o seu fígado pode não estar a funcionar bem incluem:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• náuseas (vontade de vomitar)</li><li>• vómitos</li><li>• febre (temperatura alta)</li><li>• dor de estômago (abdómen)</li><li>• icterícia (amarelecimento da sua pele ou da parte branca dos seus olhos)</li><li>• escurecimento da urina</li><li>• comichão na pele</li><li>• letargia ou fadiga (cansaço ou exaustão invulgares)</li><li>• sintomas gripais (dores musculares e das articulações com febre)</li></ul> <p><b>Se notar algum destes sinais, informe o seu médico imediatamente.</b></p>	<p>A dose recomendada de Opsumit é um comprimido de 10 mg, uma vez por dia. Engula o comprimido inteiro, com um copo de água, não mastigue nem parta o comprimido. Pode tomar Opsumit com ou sem alimentos.</p> <p>Caso se tenha esquecido de tomar Opsumit, tome uma dose logo que se recorde, continuando depois a tomar o medicamento no horário habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.</p> <p><b>Para mais informação sobre o Opsumit, por favor leia atentamente o folheto informativo do doente. Caso tenha dúvidas sobre o seu tratamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.</b></p> <p style="text-align: center;">©2013 Actelion Pharmaceuticals Ltd Opsumit é uma marca registrada de Actelion Pharmaceuticals Ltd</p>
---	---

### Página 6 (contracapa)

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Opsumit 10 mg comprimidos revestidos por película macitentano

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Opsumit e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Opsumit
3. Como tomar Opsumit
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Opsumit
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Opsumit e para que é utilizado**

Opsumit contém a substância ativa macitentano, que pertence à classe de medicamentos chamada “antagonistas dos recetores da endotelina”.

Opsumit é utilizado no tratamento a longo prazo da hipertensão arterial pulmonar (HAP) em adultos; pode ser utilizado isoladamente ou com outros medicamentos para a HAP. A HAP é uma pressão sanguínea elevada nos vasos sanguíneos que transportam o sangue do coração para os pulmões (as artérias pulmonares). Em pessoas com HAP, estas artérias ficam mais estreitas, o que faz com que o coração tenha de trabalhar mais para bombear o sangue através delas. Isto faz com que as pessoas se sintam cansadas, com tonturas e com falta de ar.

Opsumit dilata as artérias pulmonares, fazendo com que seja mais fácil o coração bombear o sangue através delas. Isto reduz a pressão sanguínea, e alivia os sintomas e melhora o curso da doença.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Opsumit**

##### **Não tome Opsumit:**

- se tem alergia ao macitentano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está grávida, se planeia engravidar ou se tem a possibilidade de engravidar, por não estar a utilizar métodos contraceptivos fiáveis. Por favor leia a informação em “Gravidez”.
- se está a amamentar. Por favor leia a informação em "Amamentação".
- se tem uma doença do fígado ou se tiver níveis muito altos de enzimas hepáticas no seu sangue. Fale com o seu médico, que decidirá se este medicamento é apropriado para si.

Se algum destes se aplicar a si, por favor informe o seu médico.

## **Advertências e precauções**

### **Tome especial cuidado com Opsumit:**

Se tem anemia (número reduzido de glóbulos vermelhos).

### **Necessitará de fazer análises ao sangue, tal como indicado pelo seu médico:**

O seu médico far-lhe-á análises sanguíneas antes de iniciar o tratamento com Opsumit e durante o tratamento para testar:

- se tem anemia (número reduzido de glóbulos vermelhos)
- se o seu fígado está a funcionar corretamente

Sinais de que o seu fígado pode não estar a funcionar bem incluem:

- má disposição (náuseas)
- vômitos
- febre
- dor de estômago (abdómen)
- amarelecimento da sua pele ou da parte branca dos seus olhos (icterícia)
- escurecimento da urina
- comichão na pele
- exaustão ou cansaço invulgares (fadiga ou letargia)
- sintomas gripais (dores musculares e das articulações com febre)

Se notar algum destes sinais, **informe o seu médico imediatamente.**

Se tem problemas de rins, fale com o seu médico antes de usar Opsumit. O macitentan pode levar a uma maior redução da pressão sanguínea e diminuição de hemoglobina em doentes com problemas de rins.

### **Crianças e adolescentes**

Não dê este medicamento a crianças com menos de 18 anos.

### **Idosos**

Existe experiência limitada com Opsumit em doentes com mais de 75 anos. Opsumit deve ser usado com precaução neste grupo etário.

### **Outros medicamentos e Opsumit**

Opsumit pode afetar outros medicamentos.

Se tomar Opsumit juntamente com outros medicamentos incluindo os listados abaixo, os efeitos do Opsumit ou outros medicamentos podem ser alterados. Por favor fale com o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- rifampicina, claritromicina, telitromicina (antibióticos usados para tratar infeções),
- fenitoína (um medicamento usado para tratar convulsões),
- carbamazepina (usada para tratar depressão e epilepsia),
- Erva de S. João (uma preparação herbal usada para tratar depressão),
- ritonavir, saquinavir (usados para tratar infeção de VIH),
- nefazodona (usada para tratar depressão),
- cetoconazol (exceto champô), itraconazol, voriconazol (medicamentos para tratar infeções fúngicas)

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

### **Gravidez**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa que possa estar grávida ou planeia engravidar, aconselhe-se com o seu médico antes de tomar este medicamento.

Opsumit pode fazer mal aos bebés por nascer concebidos antes do início, durante ou pouco depois do tratamento.

- Se é possível que fique grávida, use um método contraceptivo fiável enquanto está a tomar Opsumit. Fale com o seu médico sobre este assunto.
- Não tome Opsumit se está grávida ou se planeia engravidar.
- Se ficar grávida ou se pensa que possa estar grávida enquanto estiver a tomar Opsumit, contate o seu médico imediatamente.

Se é uma mulher que pode engravidar, o seu médico pedir-lhe-á para fazer um teste de gravidez antes de começar a tomar Opsumit e regularmente (uma vez por mês) enquanto estiver a tomar Opsumit.

### **Amamentação**

Não se sabe se o Opsumit passa para o leite materno. Não amamente enquanto estiver a tomar Opsumit. Fale com o seu médico sobre este assunto.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Opsumit pode causar efeitos secundários tais como cefaleias (listados na secção 4) e os sintomas da sua condição podem também reduzir a sua capacidade de condução.

### **Informação importante sobre alguns dos componentes de Opsumit**

Os comprimidos de Opsumit contêm uma pequena quantidade de um açúcar chamado lactose. Se tem uma intolerância à lactose ou a quaisquer outros açúcares, contate o seu médico antes de tomar Opsumit.

Os comprimidos de Opsumit contêm lecitina derivada da soja. Se é alérgico à soja, não utilize este medicamento (ver secção 2 'Não tome Opsumit').

## **3. Como tomar Opsumit**

Opsumit deve apenas ser receitado por um médico com experiência no tratamento da hipertensão arterial pulmonar.

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

A dose recomendada de Opsumit é um comprimido de 10 mg, uma vez por dia. Engula o comprimido inteiro, com um copo de água, não mastigue ou parta o comprimido. Pode tomar Opsumit com ou sem alimentos. É melhor tomar o comprimido à mesma hora todos os dias.

### **Se tomar mais Opsumit do que deveria**

Se tomar mais comprimidos do que aqueles que lhe disseram para tomar, aconselhe-se com o seu médico.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Opsumit**

Caso se tenha esquecido de tomar Opsumit, tome uma dose logo que se recorde, continuando depois a tomar o medicamento às horas habituais. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.



### **Se parar de tomar Opsumit**

Opsumit é um tratamento que irá tomar de forma continuada para controlar a sua HAP. Não pare de tomar Opsumit a não ser que tenha combinado isso com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Efeitos secundários muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Anemia (número reduzido de glóbulos vermelhos) ou redução da hemoglobina
- Cefaleias
- Bronquite (inflamação das vias aéreas)
- Nasofaringite (inflamação da garganta e vias nasais)
- Edema (inchaço), especialmente dos tornozelos e pés

**Efeitos secundários frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Faringite (inflamação da garganta)
- Gripe
- Infecção do trato urinário (infecção da bexiga)
- Hipotensão (pressão sanguínea baixa)
- Congestão nasal (nariz tapado)

**Efeitos secundários pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Alergias (inchaço à volta dos olhos, cara, lábios, língua ou garganta, comichão e/ou erupção na pele)

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Opsumit**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Opsumit após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no *blister*, após VAL ou EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30 °C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos que já não necessita. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Opsumit

A substância ativa é macitentano. Cada comprimido contém 10 mg de macitentano.

Os outros componentes no comprimido são lactose mono-hidratada, celulose microcristalina (E460i), povidona, carboximetilamido sódico Tipo A, estereato de magnésio (E572), polissorbato 80 (E433), álcool polivinílico (E1203), dióxido de titânio (E171), talco (E553b), lecitina de soja (E322) e goma xantana (E415).

### Qual o aspeto de Opsumit e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de Opsumit de 10 mg são brancos ou esbranquiçados, biconvexos, redondos, comprimidos revestidos por película com "10" em ambos os lados.

Opsumit é fornecido como comprimidos revestidos por película de 10 mg, em embalagens de *blisters* de 15 ou 30 comprimidos, ou em frascos de 30 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Actelion Registration Ltd  
Chiswick Tower 13<sup>th</sup> Floor  
389 Chiswick High Road  
London W4 4AL  
United Kingdom  
Tel: +44 20 8987 3320

### Fabricante

Actelion Manufacturing GmbH  
Emil-Barell-Strasse 7  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Germany

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV  
Bedrijvenlaan 1  
2800 Mechelen  
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### België/Belgique/Belgien

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.  
Tél/Tel: +32-(0)15 284 777

#### Lietuva

UAB ALGOL PHARMA  
Tel: +370 37 40 86 81

#### България

Аквахим АД  
Тел.: +359 2 807 50 00

#### Luxembourg/Luxemburg

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.  
Tél/Tel: +32-(0)15 284 777

#### Česká republika

Actelion Pharmaceuticals CZ, s.r.o.  
Tel: +420 221 968 006

#### Magyarország

Actelion Pharmaceuticals Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 413 3270

**Danmark**

Actelion Danmark,  
Filial af Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,  
Sverige  
Tlf: +45 3694 45 95

**Deutschland**

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH  
Tel: +49 761 45 64 0

**Eesti**

Algol Pharma OÜ  
Tel: +372 605 6014

**Ελλάδα**

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 675 25 00

**España**

Actelion Pharmaceuticals España S.L.  
Tel: +34 93 366 4399

**France**

Actelion Pharmaceuticals France SAS  
Tél: +33 (0)1 58 62 32 32

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 2303 446

**Ireland**

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd  
Tel: +44 208 987 3333

**Ísland**

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB  
Sími: +46 (0)8 544 982 50

**Italia**

Actelion Pharmaceuticals Italia S.r.l.  
Tel: +39 0542 64 87 40

**Κύπρος**

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 675 25 00

**Latvija**

Algol Pharma SIA  
Tel: +371 67 61 9365

**Malta**

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd  
Tel: +44 208 987 3333

**Nederland**

Actelion Pharmaceuticals Nederland B.V.  
Tel: +31 (0)348 435950

**Norge**

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,  
Filial Norge  
Tlf: +47 22480370

**Österreich**

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH  
Tel: +43 1 505 4527

**Polska**

Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (22) 262 31 00

**Portugal**

Actelion Pharmaceuticals Portugal Lda.  
Tel: +351 21 358 6120

**România**

Geneva Romfarm International SRL  
Tel: + 40 (021) 231 3561

**Slovenija**

Medis d.o.o.  
Tel: +386-(0)1 589 69 00

**Slovenská republika**

Actelion Pharmaceuticals SK, s.r.o.  
Tel: +420 221 968 006

**Suomi/Finland**

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,  
Filial Finland  
Puh/Tel: +358 9 2510 7720

**Sverige**

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB  
Tel: +46 8 544 982 50

**United Kingdom**

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd  
Tel: +44 208 987 3333

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.