

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 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 macitentan.

### 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 de 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

#### Adultos

Opsumit, em monoterapia ou em combinação, está indicado para o tratamento a longo prazo da hipertensão arterial pulmonar (HAP) em doentes adultos com Classe Funcional (CF) II a III da OMS (ver secção 5.1).

#### População pediátrica

Opsumit, em monoterapia ou em combinação, está indicado para o tratamento a longo prazo da hipertensão arterial pulmonar (HAP) em doentes pediátricos com menos de 18 anos e peso corporal  $\geq 40$  kg com Classe Funcional (CF) II a III da OMS (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

*Adultos e doentes pediátricos com idade inferior a 18 anos e que pesem pelo menos 40 kg*  
A dose recomendada é 10 mg uma vez por dia. Opsumit deve ser tomado todos os dias aproximadamente à mesma hora.

Se o doente se esquecer de uma dose de Opsumit, o doente deve ser advertido para a tomar o mais rápido possível e, depois, tomar a dose seguinte à hora habitual programada. O doente deve ser advertido para não tomar duas doses ao mesmo, caso uma dose tenha sido esquecida.

Os comprimidos revestidos por película de 10 mg são recomendados apenas em doentes pediátricos que pesem pelo menos 40 kg. Para doentes pediátricos que pesem menos de 40 kg, está disponível uma dosagem mais baixa de comprimidos dispersíveis de 2,5 mg. Consulte o Resumo das Características do Medicamento de Opsumit comprimidos dispersíveis.

### Populações especiais

#### *Idosos*

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com mais de 65 anos de idade (ver secção 5.2).

#### *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 posologia e eficácia de macitentano em crianças com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

### Modo de administração

Os comprimidos revestidos por película não são divisíveis e devem ser engolidos inteiros, com água. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa, soja 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 de macitentano em doentes com hipertensão arterial pulmonar com 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 (p. ex.: 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

Reduções na concentração de hemoglobina têm sido associadas aos antagonistas dos recetores da endotelina (AREs), incluindo o macitentano (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 (p. ex.: rifampicina, hipericão, 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 (p. ex.: itraconazol, cetoconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, ritonavir e saquinavir) (ver secção 4.5).

#### Utilização concomitante com inibidores moderados de CYP3A4 e CYP2C9 duplos ou combinados

Recomenda-se precaução durante a administração concomitante de macitentano com inibidores duplos moderados de CYP3A4 e CYP2C9 (p. ex.: fluconazol e amiodarona) (ver secção 4.5).

Recomenda-se também precaução durante a administração concomitante de macitentano com um inibidor moderado de CYP3A4 (p. ex.: ciprofloxacina, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, verapamilo) e com um inibidor moderado de CYP2C9 (p. ex.: miconazol, piperina) (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).

### Excipientes com efeitos conhecidos

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

Opsumit contém lecitina de soja. Se o doente for hipersensível à soja, Opsumit não pode ser administrado (ver secção 4.3).

Outros excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

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

### Estudos *in vitro*

O citocromo P450 CYP3A4 é a principal enzima envolvida no metabolismo de macitentano e na formação do seu metabolito ativo, com contribuição reduzida das enzimas CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19 (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 (P-gp, MDR-1) e transportadores de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE1 e MATE2-K). 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 p. ex., a bomba de saída de sais biliares (BSEP) e o polipéptido sódio-dependente cotransportador de taurocolato (NTCP).

### Estudos *in vivo*

#### *Indutores fortes do CYP3A4*

O tratamento concomitante com rifampicina 600 mg diariamente, um potente 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 de 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).

### *Cetoconazol*

A administração concomitante de cetoconazol 400 mg uma vez por dia, um forte 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 de 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).

### *Fluconazol*

Na presença de fluconazol 400 mg diariamente, um inibidor duplo moderado de CYP3A4 e CYP2C9, a exposição ao macitentano pode aumentar aproximadamente 3,8 vezes com base no modelo PBPK. No entanto, não existiu nenhuma alteração clinicamente relevante na exposição ao metabolito ativo de macitentano. As incertezas deste modelo devem ser tidas em consideração. Recomenda-se precaução durante a administração concomitante de macitentano com inibidores duplos moderados de CYP3A4 e CYP2C9 (p. ex.: fluconazol e amiodarona) (ver secção 4.4).

Recomenda-se também precaução durante a administração concomitante de macitentano com um inibidor moderado de CYP3A4 (p. ex.: ciprofloxacina, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, verapamilo) e com um inibidor moderado de CYP2C9 (p. ex.: miconazol, piperina) (ver secção 4.4).

### *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 de 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 macitentano 10 mg uma vez por dia. O sildenafil, um substrato do CYP3A4, não afetou a farmacocinética de macitentano, embora tenha ocorrido uma redução de 15% da exposição ao metabolito ativo de macitentano. Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes. Num estudo controlado com placebo em doentes com HAP, foram demonstradas a eficácia e a segurança de macitentano em combinação com o sildenafil.

### *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.

### *Contraceptivos hormonais*

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

### *Fármacos que são substrato da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP)*

Macitentano 10 mg uma vez por dia não afetou a farmacocinética de um fármaco substrato da BCRP (riociguat 1 mg; rosuvastatina 10 mg).

### População pediátrica

Os estudos de interação foram apenas realizados nos adultos.

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

### Utilização em mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

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 4.3 e 4.4). 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.

### 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).

### Amamentação

Desconhece-se se macitentano é excretado para o leite 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). Foi observada diminuição na contagem de esperma em doentes a tomar AREs. O macitentano, tal como outros AREs, podem ter um efeito adverso na espermatogénese dos homens.

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

Os efeitos de macitentano sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Não foram realizados estudos nos efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, podem ocorrer efeitos indesejáveis (p. ex.: cefaleias, hipotensão) que podem influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança.

As reações adversas mais frequentemente notificadas no estudo SERAPHIN foram nasofaringite (14%), cefaleias (13,6%) e anemia (13,2%, ver secção 4.4).

### Lista tabelada de reações adversas

A segurança de macitentano tem sido avaliada num estudo controlado com placebo a longo prazo em 742 doentes adultos e adolescentes com HAP sintomática (estudo SERAPHIN). A duração média de tratamento foi 103,9 semanas no grupo tratado com macitentano 10 mg, e 85,3 semanas no grupo tratado com placebo. As reações adversas associadas ao macitentano observadas neste estudo clínico estão listadas na tabela em baixo. As reações adversas pós-comercialização também estão incluídas.

As frequências estão definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muito raras ( $< 1/10\ 000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

<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 sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Anemia, diminuição de hemoglobina <sup>5</sup>
	Frequentes	Leucopenia <sup>6</sup>
	Frequentes	Trombocitopenia <sup>7</sup>
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Reações de hipersensibilidade (p. ex.: angioedema, prurido, erupção cutânea) <sup>1</sup>
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
Vasculopatias	Frequentes	Hipotensão <sup>2</sup> , rubor
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Congestão nasal <sup>1</sup>
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Elevações das aminotransferases <sup>4</sup>
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes	Aumento da hemorragia uterina <sup>8</sup>
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Edema, retenção de líquidos <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dados provenientes de estudos agrupados controlados com placebo.

<sup>8</sup> Inclui termos preferenciais (TPs) de hemorragia menstrual abundante, hemorragia uterina anormal, hemorragia intermenstrual, hemorragia uterina/vaginal, polimenorreia e menstruação irregular. Frequência baseada na exposição em mulheres.

### Descrição das reações adversas selecionadas

<sup>2</sup> A hipotensão tem sido associada à utilização de AREs incluindo o macitentano. No SERAPHIN, um estudo com dupla ocultação a longo prazo em doentes com HAP, a hipotensão foi notificada em 7,0% de doentes a tomar macitentano 10 mg e em 4,4% de doentes com placebo. Isto corresponde a 3,5 acontecimentos/100 doentes-anos com macitentano 10 mg comparativamente com 2,7 eventos/100 doentes-anos com placebo.

<sup>3</sup> Edema/retenção de líquidos tem sido associado à utilização de AREs incluindo o macitentano. No SERAPHIN, um estudo com dupla ocultação a longo prazo em doentes com HAP, a incidência do acontecimento adverso edema nos grupos de tratamento com macitentano 10 mg e placebo foi 21,9% e 20,5%, respetivamente. Num estudo com dupla ocultação em doentes adultos 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 adultos com úlceras digitais associadas a esclerose sistémica, as incidências do acontecimento adverso edema periférico variaram de 13,4% a 16,1% nos grupos de macitentano 10 mg e de 6,2% a 4,5% nos grupos de placebo.

### *Alterações laboratoriais*

#### <sup>4</sup> Aminotransferases hepáticas

No SERAPHIN, um 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 macitentano 10 mg, e 4,5% nos doentes tratados com placebo. Foram observadas

elevações  $> 5 \times \text{ULN}$  em 2,5% dos doentes tratados com macitentano 10 mg *versus* 2% dos doentes tratados com placebo.

#### <sup>5</sup> Hemoglobina

No SERAPHIN, um estudo com dupla ocultação em doentes com HAP, o macitentano 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 macitentano 10 mg e 3,4% dos doentes tratados com placebo.

#### <sup>6</sup> Leucócitos

No SERAPHIN, um estudo com dupla ocultação em doentes com HAP, macitentano 10 mg foi associado a uma redução da contagem média de leucócitos, desde o início, de  $0,7 \times 10^9/\text{L}$  *versus* nenhuma alteração nos doentes tratados com placebo.

#### <sup>7</sup> Plaquetas

No SERAPHIN, um estudo com dupla ocultação em doentes com HAP, o macitentano 10 mg foi associado a uma redução na contagem média de plaquetas de  $17 \times 10^9/\text{L}$  *versus* uma redução média de  $11 \times 10^9/\text{L}$  nos doentes tratados com placebo.

#### Segurança a longo prazo

Dos 742 doentes que participaram no estudo principal SERAPHIN em dupla ocultação, 550 doentes entraram num estudo de extensão aberto (OL) a longo prazo. (A coorte OL incluiu 182 doentes que continuaram com macitentano 10 mg e 368 doentes que receberam placebo ou macitentano 3 mg e que passaram para macitentano 10 mg).

O seguimento a longo prazo destes 550 doentes para uma exposição mediana de 3,3 anos e uma exposição máxima de 10,9 anos, demonstrou um perfil de segurança que era consistente com o descrito acima, durante a fase de dupla ocultação do SERAPHIN.

#### População pediátrica (idade $\geq 2$ anos a menos de 18 anos)

A segurança do macitentano foi avaliada no TOMORROW, um estudo de fase 3 em doentes pediátricos com HAP. Um total de 72 doentes com idade  $\geq 2$  anos a menos de 18 anos foram aleatorizados e receberam Opsumit. A idade média aquando do recrutamento foi de 10,5 anos (intervalo 2,1 anos-17,9 anos). A duração mediana do tratamento no estudo aleatorizado foi de 168,4 semanas (intervalo 12,9 semanas-312,4 semanas) no braço de Opsumit.

No geral, o perfil de segurança nesta população pediátrica foi consistente com aquele observado na população adulta. Além das reações adversas na tabela acima, foram notificadas as seguintes reações adversas pediátricas: infeção do trato respiratório superior (31,9%), rinite (8,3%) e gastroenterite (11,1%).

#### População pediátrica (idade $\geq 1$ mês a menos de 2 anos)

Foram incluídos 11 doentes adicionais, com idade  $\geq 1$  mês a menos de 2 anos, para receber Opsumit sem aleatorização, 9 doentes do braço aberto do estudo TOMORROW e 2 doentes japoneses do estudo PAH3001. Aquando do recrutamento, o intervalo de idades dos doentes do estudo TOMORROW era de 1,2 anos a 1,9 anos e a duração mediana do tratamento foi de 37,1 semanas (intervalo 7,0-72,9 semanas). Aquando do recrutamento, as idades dos 2 doentes do PAH3001 eram 21 meses e 22 meses.

No geral, o perfil de segurança nesta população pediátrica foi consistente com aquele observado na população adulta e na população pediátrica com idade  $\geq 2$  anos a menos de 18 anos; contudo, os dados de segurança clínica disponíveis são muito limitados para permitir estabelecer uma conclusão sólida relativamente à segurança na população pediátrica com menos de 2 anos.

A segurança de macitentano em crianças com menos de 2 anos de idade não foi estabelecida (ver secção 4.2).

#### 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 adultos 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 de macitentano às proteínas, a diálise muito provavelmente é ineficaz.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: anti-hipertensivos, anti-hipertensivos para a hipertensão arterial pulmonar. Código ATC: C02KX04.

#### Mecanismo de ação

A endotelina-1 (ET-1) e os seus recetores (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 recetores 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*

Efetuiu-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 prostanoides 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 (IV) ou subcutâneo (SC), 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 macitentano 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.

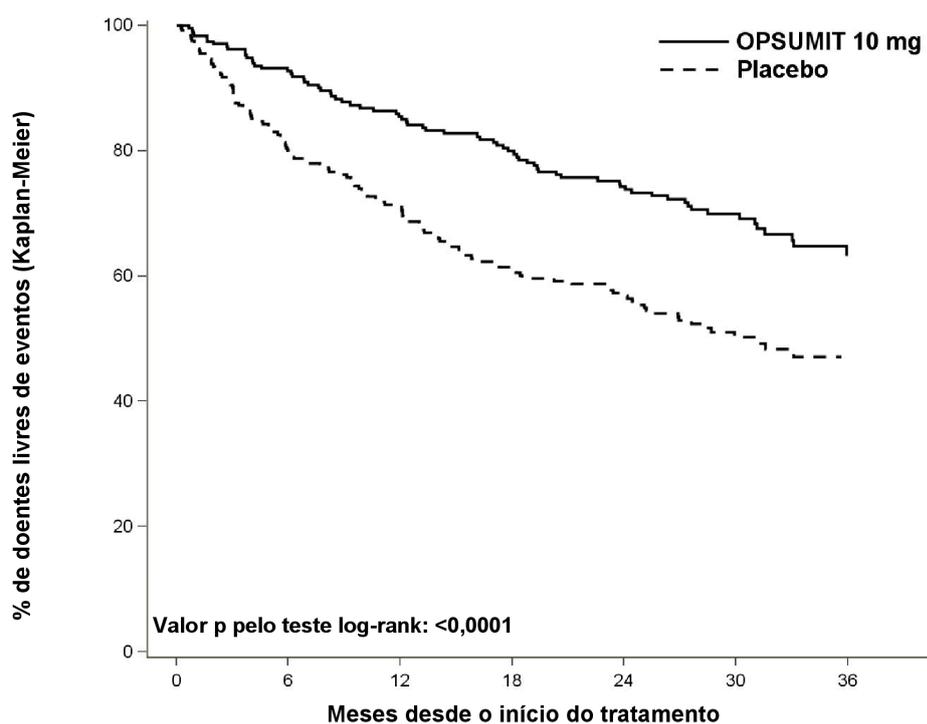
HAP idiopática ou hereditária foi a etiologia mais frequente na população do estudo (57%), seguida de HAP devido a doenças do tecido conjuntivo (31%), HAP associada a cardiopatia congénita simples corrigida (8%) e HAP associada a outras etiologias (medicamentos e toxinas [3%] e VIH [1%]).

#### Resultados em relação aos objetivos

O tratamento com macitentano 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 macitentano 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 morbidade-mortalidade<sup>b</sup></b>	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
<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)	< 0,0001
<b>Início de prostanoides IV/SC. 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 EOS com macitentano 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 macitentano 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 macitentano 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 macitentano 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 macitentano 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], macitentano 10 mg [N = 57]) após 6 meses de tratamento. Os doentes tratados com macitentano 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.

### *Dados a longo prazo na HAP*

No seguimento a longo prazo de 242 doentes que foram tratados com macitentano 10 mg na fase de dupla ocultação (DB) do estudo SERAPHIN, 182 dos quais continuaram com macitentano no estudo de extensão aberto (OL) (SERAPHIN OL) (coorte DB/OL), as estimativas de sobrevivência de Kaplan-Meier aos 1, 2, 5, 7 e 9 anos foram de 95%, 89%, 73%, 63% e 53%, respetivamente. O tempo mediano de seguimento foi de 5,9 anos.

### População pediátrica

A eficácia na população pediátrica baseia-se principalmente num exercício de extrapolação baseado na correspondência entre a exposição e o intervalo de doses eficazes para adultos, dada a semelhança da doença em crianças e adultos, bem como nos dados de eficácia e segurança do estudo de fase 3 TOMORROW, que a seguir se descreve.

Foi feito um estudo multicêntrico, aberto, aleatorizado, de fase 3, com um período de extensão de braço único aberto (TOMORROW), para avaliar a farmacocinética, a eficácia e a segurança do macitentano em doentes pediátricos com HAP sintomática.

O objetivo primário foi a caracterização da farmacocinética (ver secção 5.2).

O principal objetivo secundário combinado foi o tempo até à primeira progressão da doença confirmada pela Comissão de Acontecimentos Clínicos (*Clinical Events Committee* ou CEC) que ocorreu entre a aleatorização e a visita de final do período principal (*end of the core period* ou EOCP),

definida como mortes (por todas as causas), ou septostomia auricular ou anastomose de Potts, ou registo na lista de transplante pulmonar, ou hospitalização devido a agravamento da HAP ou agravamento clínico da HAP. O agravamento clínico da HAP foi definido como: necessidade ou início de uma nova terapêutica específica para a HAP ou diuréticos IV ou utilização contínua de oxigénio E pelo menos 1 dos seguintes: agravamento da CF da OMS, ou nova ocorrência ou agravamento de síncope, ou nova ocorrência ou agravamento de pelo menos 2 sintomas de HAP ou nova ocorrência ou agravamento de sinais de insuficiência cardíaca direita sem resposta a diuréticos orais.

Outros objetivos secundários incluíram o tempo até à primeira hospitalização por HAP confirmada pela CEC, o tempo até à morte devida a HAP confirmada pela CEC entre a aleatorização e o EOCP, o tempo até à morte por todas as causas entre a aleatorização e o EOCP, a alteração da CF da OMS, e dados relativos ao fragmento N-terminal do péptido natriurético cerebral (NT-proBNP).

#### *População pediátrica (idade $\geq 2$ anos a menos de 18 anos)*

Um total de 148 doentes com idade  $\geq 2$  anos a  $< 18$  anos foram aleatorizados 1:1 para receber macitentano ou terapêutica padrão [*Standard of Care (SoC)*]. O SoC incluiu tratamento não específico da HAP e/ou até 2 medicamentos específicos da HAP (incluindo outro ARE) e excluindo o macitentano e prostanoides IV/SC. A idade média foi de 9,8 anos (intervalo 2,1 anos-17,9 anos), com 35 (23,6%) com idade  $\geq 2$  a  $< 6$  anos, 61 (41,2%) com idade  $\geq 6$  a  $< 12$  anos e 52 (35,1%) com idade  $\geq 12$  a  $< 18$  anos. A maioria dos doentes eram caucasianos (51,4%) e do sexo feminino (59,5%). Os doentes apresentavam CF I (25,0%), CF II (56,1%) ou CF III (18,9%) da OMS.

A HAP idiopática foi a etiologia mais frequente na população do estudo (48,0%), seguida de HAP associada a cardiopatia congénita pós-operatória (28,4%), HAP com cardiopatia congénita coincidente (17,6%), HAP hereditária (4,1%) e HAP associada a doença do tecido conjuntivo (2,0%). A cardiopatia congénita coincidente incluiu geralmente apenas pequenos defeitos coincidentes, tais como *shunts* pré-tricúspide, pós-tricúspide, defeito do septo auricular, defeito do septo ventricular, persistência do canal arterial, nenhum considerado causador do grau de HAP.

A duração média do tratamento no estudo aleatorizado foi de 183,4 semanas no braço de macitentano e 130,6 semanas no braço de SoC.

Observou-se um menor número de acontecimentos para o principal objetivo secundário de progressão da doença confirmada pela CEC no braço do macitentano (21 acontecimentos/73 doentes, 29%) vs. o braço de SoC (24 acontecimentos/75 doentes, 32%), redução do risco absoluto de 3%. A razão de risco foi de 0,828 (IC 95% 0,460; 1,492; valor-p estratificado bilateral = 0,567). A tendência numérica para o benefício foi impulsionada principalmente pelo agravamento clínico da HAP.

#### *Outras análises de eficácia secundárias*

Foi observado o mesmo número de acontecimentos para a primeira hospitalização confirmada por HAP em ambos os grupos (macitentano 11 vs. SoC 11; HR ajustado=0,912, IC 95% = [0,393; 2,118]). Em termos de tempo até à morte devida a HAP confirmada pela CEC e morte por todas as causas, observou-se um total de 7 mortes (6 das quais devidas a HAP, de acordo com a CEC) no braço de macitentano, em comparação com 6 mortes (4 das quais devidas a HAP, de acordo com a CEC) no braço de SoC.

Verificou-se uma proporção numericamente mais elevada de doentes com CF I ou II da OMS reportada à Semana 12 no braço de macitentano em comparação com o braço de SoC (88,7% no braço de macitentano vs. 81,7% no braço de SoC) e à Semana 24 (90,0% no braço de macitentano vs. 82,5% no braço de SoC).

O tratamento com macitentano apresentou uma tendência de redução da percentagem de NT-proBNP (pmol/l) entre o início do estudo e a Semana 12, em comparação com o braço de SoC (razão da média geométrica: 0,72; IC 95%: 0,49 a 1,05), mas os resultados não foram estatisticamente significativos

(valor-p bilateral de 0,086). A tendência não significativa foi menos acentuada na Semana 24 (razão da média geométrica: 0,97; IC 95%: 0,66 a 1,43; valor-p bilateral de 0,884).

Os resultados da eficácia em doentes com idade  $\geq 2$  anos a menos de 18 anos foram semelhantes aos observados em doentes adultos.

#### *População pediátrica (idade $\geq 1$ mês a menos de 2 anos)*

Foram incluídos 11 doentes adicionais, com idade  $\geq 1$  mês a menos de 2 anos, para receber macitentano sem aleatorização, 9 doentes do braço aberto do estudo TOMORROW e 2 doentes japoneses do estudo PAH3001. O PAH3001 foi um estudo multicêntrico, aberto, de braço único, de fase 3 em participantes pediátricos japoneses (entre  $\geq 3$  meses e  $< 15$  anos de idade) com HAP, conduzido para avaliar a farmacocinética e a eficácia do macitentano.

No início do estudo, 6 doentes do estudo TOMORROW estavam a fazer terapêutica com iPDE5. Aquando do recrutamento, a idade dos doentes variava entre 1,2 e 1,9 anos. Os doentes apresentavam CF II (4) ou CF I (5) da OMS. A HAP associada a cardiopatia congénita era a etiologia mais frequente (5 doentes), seguida de HAP idiopática (4 doentes). A dose diária inicialmente administrada foi de 2,5 mg de macitentano até os doentes atingirem os 2 anos de idade. Após um seguimento mediano de 37,3 semanas, nenhum dos doentes teve um acontecimento de progressão da doença confirmado pela CEC, uma hospitalização por HAP confirmada pela CEC, uma morte devida a HAP confirmada pela CEC ou um acontecimento de morte por todas as causas. O NT-proBNP foi reduzido em 42,9% (n=6) na Semana 12, 53,2% (n=5) na Semana 24 e 26,1% (n=6) na Semana 36.

No início do estudo, 1 doente japonês do estudo PAH3001 estava a fazer terapêutica com iPDE5. Ambos os doentes japoneses eram do sexo masculino e as suas idades aquando do recrutamento eram 21 meses e 22 meses. Ambos os doentes estavam na CF I e II de Panamá e a principal etiologia foi HAP pós-operatória. Na Semana 24, foi observada uma redução nos níveis iniciais de NT-proBNP de -3,894 pmol/l e -16,402 pmol/l.

A correspondência da exposição a doentes adultos não foi estabelecida neste grupo etário (ver secções 4.2 e 5.2).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética de macitentano e do seu metabolito ativo foi estudada principalmente em indivíduos adultos 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 de macitentano em doentes com HAP não foi influenciada pela gravidade da doença.

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

### Absorção

As concentrações plasmáticas máximas de macitentano são alcançadas cerca de 8-9 horas após a administração dos comprimidos revestidos por película e dos comprimidos dispersíveis. 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. Para essas vias, o CYP2C9 desempenha um papel predominante com contribuições reduzidas de CYP2C8, CYP2C19 e CYP3A4.

## Eliminação

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

## Comparação entre as formulações de comprimidos revestidos por película e comprimidos dispersíveis

A bioequivalência do macitentano 10 mg foi estabelecida entre o comprimido revestido por película e 4 x 2,5 mg comprimidos dispersíveis num estudo com 28 indivíduos saudáveis.

## 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 adultos 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 adultos com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave, respetivamente. Esta redução não é considerada clinicamente relevante (ver secções 4.2 a 4.4).

## População pediátrica (idade ≥ 1 mês a menos de 18 anos)

A farmacocinética do macitentano e do seu metabolito ativo aprocitentano foi caracterizada em 47 doentes pediátricos com idade ≥ 2 anos e em 11 doentes com idade ≥ 1 mês a menos de 2 anos. Os regimes posológicos de macitentano baseados no peso resultaram em exposições observadas / simuladas em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos comparáveis às exposições observadas em doentes adultos com HAP e indivíduos saudáveis que receberam 10 mg uma vez por dia.

Não foram atingidas exposições de macitentano comparáveis às de doentes adultos com HAP que receberam 10 mg uma vez por dia no grupo etário de idade ≥ 1 mês a menos de 2 anos (ver secção 4.2).

### 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.

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 esperma 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  
Estearato de magnésio (E470b)  
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 alumínio brancos, opacos, de PVC/PE/PVdC, em embalagens contendo 15 ou 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**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

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

EU/1/13/893/001  
EU/1/13/893/002

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

Data da primeira autorização: 20 de dezembro de 2013  
Data da última renovação: 23 de agosto de 2018

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Opsumit 2,5 mg comprimidos dispersíveis

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido dispersível contém 2,5 mg de macitentano.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido dispersível contém aproximadamente 25 mg de isomaltitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido dispersível.

Comprimido dispersível redondo (9 mm), branco a esbranquiçado, com “2,5” gravado num dos lados e “Mn” no outro lado.

## 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 pediátricos com idades compreendidas entre os 2 a menos de 18 anos com Classe Funcional (CF) II a III da OMS (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

*População pediátrica (idade  $\geq 2$  anos a menos de 18 anos)*

A dose diária recomendada de Opsumit baseia-se no peso corporal (Tabela 1). Opsumit deve ser tomado todos os dias aproximadamente à mesma hora.

**Tabela 1: Regime posológico com base no peso corporal**

Peso corporal (kg)	Dose diária	Número recomendado de comprimidos a dispersar
$\geq 10$ e $< 20$	5 mg	$2 \times 2,5$ mg
$\geq 20$ e $< 40$	7,5 mg	$3 \times 2,5$ mg
$\geq 40$	10 mg	$4 \times 2,5$ mg*

\*Opsumit está também disponível na forma de um comprimido revestido por película de 10 mg. Opsumit administrado na forma de um comprimido revestido por película de 10 mg é bioequivalente a quatro comprimidos dispersíveis de 2,5 mg. Assim, um comprimido revestido por película pode ser usado como substituto direto em doentes pediátricos que pesem pelo menos 40 kg e tenham idade igual ou superior a 2 anos (ver secção 5.2). Consulte o Resumo das Características do Medicamento de Opsumit comprimidos revestidos por película.

Se o doente se esquecer de uma dose de Opsumit, deve administrá-la o mais rápido possível e, depois, tomar a dose seguinte à hora habitual programada. O doente não deve tomar duas doses ao mesmo tempo caso uma dose tenha sido esquecida.

### Populações especiais

#### *Idosos*

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com mais de 65 anos de idade (ver secção 5.2).

#### *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 posologia e eficácia de macitentano em crianças com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

### Modo de administração

Opsumit deve ser tomado por via oral, uma vez por dia, com ou sem alimentos.

Os comprimidos dispersíveis de Opsumit têm de ser dispersos em líquidos à temperatura ambiente e destinam-se a ser tomados apenas na forma de uma suspensão oral. A suspensão oral tem de ser preparada e administrada usando uma colher ou um copo pequeno. Deve ter-se o cuidado de assegurar que a dose completa do medicamento foi tomada. Se não for administrado de imediato, o medicamento deve ser eliminado e deve ser preparada uma nova dose de medicamento. As mãos têm de ser cuidadosamente lavadas e secas antes e depois da preparação do medicamento (ver secção 6.6).

#### *Administração usando uma colher*

A dose diária prescrita de comprimido(s) dispersível(eis) deve ser adicionada a água potável à temperatura ambiente numa colher, formando um líquido branco turvo. O líquido pode ser agitado suavemente durante 1 a 3 minutos com a ponta de uma faca para acelerar a dissolução. Administrar o medicamento ao doente de imediato ou misturá-lo com uma pequena porção de puré de maçã ou iogurte para facilitar a administração. Deve adicionar-se um pouco mais de água, puré de maçã ou iogurte à colher e administrar-se ao doente para garantir que a dose completa do medicamento foi tomada.

Em alternativa, em vez de água potável, a suspensão oral pode ser preparada com sumo de laranja, sumo de maçã ou leite magro.

#### *Administração usando um copo*

A dose diária prescrita de comprimido(s) dispersível(eis) deve ser colocada num copo pequeno contendo um pequeno volume (máximo de 100 ml) de água potável à temperatura ambiente, formando

um líquido branco turvo. O líquido pode ser agitado suavemente com uma colher durante 1 a 2 minutos. Administrar o medicamento ao doente de imediato. Deve adicionar-se um pouco mais de água ao copo e mexer-se com a mesma colher para voltar a suspender qualquer medicamento restante. Deve administrar-se todo o conteúdo do copo ao doente para garantir que todo o medicamento foi tomado.

### 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)  $> 3 \times$  ULN) (ver secções 4.2 e 4.4).

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não foi estabelecida a relação benefício/risco de macitentano em doentes com hipertensão arterial pulmonar com 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 ( $> 3 \times$  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  $> 2 \times$  ULN, ou por sintomas clínicos de lesão hepática (p. ex.: 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

Reduções na concentração de hemoglobina têm sido associadas aos antagonistas dos recetores da endotelina (AREs), incluindo o macitentano (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 (p. ex.: rifampicina, hipericão, 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 (p. ex.: itraconazol, cetoconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, ritonavir e saquinavir) (ver secção 4.5).

### Utilização concomitante com inibidores moderados de CYP3A4 e CYP2C9 duplos ou combinados

Recomenda-se precaução durante a administração concomitante de macitentano com inibidores duplos moderados de CYP3A4 e CYP2C9 (p. ex.: fluconazol e amiodarona) (ver secção 4.5).

Recomenda-se também precaução durante a administração concomitante de macitentano com um inibidor moderado de CYP3A4 (p. ex.: ciprofloxacina, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, verapamilo) e com um inibidor moderado de CYP2C9 (p. ex.: miconazol, piperina) (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).

### Excipientes com efeitos conhecidos

Os comprimidos dispersíveis de Opsumit contêm isomaltitol. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

### Outros excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

### Estudos *in vitro*

O citocromo P450 CYP3A4 é a principal enzima envolvida no metabolismo de macitentano e na formação do seu metabolito ativo, com contribuição reduzida das enzimas CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19 (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 (P-gp, MDR-1) e transportadores de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE1 e MATE2-K). 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 p. ex., a bomba de saída de sais biliares (BSEP) e o polipéptido sódio-dependente cotransportador de taurocolato (NTCP).

### Estudos *in vivo*

#### *Indutores fortes do CYP3A4*

O tratamento concomitante com rifampicina 600 mg diariamente, um potente 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 de 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).

#### *Cetoconazol*

A administração concomitante de cetoconazol 400 mg uma vez por dia, um forte 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 de 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).

#### *Fluconazol*

Na presença de fluconazol 400 mg diariamente, um inibidor duplo moderado de CYP3A4 e CYP2C9, a exposição ao macitentano pode aumentar aproximadamente 3,8 vezes com base no modelo PBPK. No entanto, não existiu nenhuma alteração clinicamente relevante na exposição ao metabolito ativo de macitentano. As incertezas deste modelo devem ser tidas em consideração. Recomenda-se precaução durante a administração concomitante de macitentano com inibidores duplos moderados de CYP3A4 e CYP2C9 (p. ex.: fluconazol e amiodarona) (ver secção 4.4).

Recomenda-se também precaução durante a administração concomitante de macitentano com um inibidor moderado de CYP3A4 (p. ex.: ciprofloxacina, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, verapamilo) e com um inibidor moderado de CYP2C9 (p. ex.: miconazol, piperina) (ver secção 4.4).

#### *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 de 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 macitentano 10 mg uma vez por dia. O sildenafil, um substrato do CYP3A4, não afetou a farmacocinética de macitentano, embora tenha ocorrido uma redução de 15% da exposição ao metabolito ativo de macitentano. Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes. Num estudo controlado com placebo em doentes adultos com HAP, foram demonstradas a eficácia e a segurança de macitentano em combinação com o sildenafil.

#### *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.

#### *Contraceptivos hormonais*

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

#### *Fármacos que são substrato da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP)*

Macitentano 10 mg uma vez por dia não afetou a farmacocinética de um fármaco substrato da BCRP (riociguat 1 mg; rosuvastatina 10 mg).

#### População pediátrica

Os estudos de interação foram apenas realizados nos adultos.

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

### Utilização em mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

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 4.3 e 4.4). 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.

#### 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).

#### Amamentação

Desconhece-se se macitentano é excretado para o leite 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). Foi observada diminuição na contagem de esperma em

doentes a tomar AREs. O macitentano, tal como outros AREs, podem ter um efeito adverso na espermatogénese dos homens.

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

Os efeitos de macitentano sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Não foram realizados estudos nos efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, podem ocorrer efeitos indesejáveis (p. ex.: cefaleias, hipotensão) que podem influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança.

As reações adversas mais frequentemente notificadas no estudo SERAPHIN foram nasofaringite (14%), cefaleias (13,6%) e anemia (13,2%, ver secção 4.4).

##### Lista tabelada de reações adversas

A segurança de macitentano tem sido avaliada num estudo controlado com placebo a longo prazo em 742 doentes adultos e adolescentes com HAP sintomática (estudo SERAPHIN). A duração média de tratamento foi 103,9 semanas no grupo tratado com macitentano 10 mg, e 85,3 semanas no grupo tratado com placebo. As reações adversas associadas ao macitentano observadas neste estudo clínico estão listadas na tabela em baixo. As reações adversas pós-comercialização também estão incluídas.

As frequências estão definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muito raras ( $< 1/10\ 000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

<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 sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Anemia, diminuição de hemoglobina <sup>5</sup>
	Frequentes	Leucopenia <sup>6</sup>
	Frequentes	Trombocitopenia <sup>7</sup>
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Reações de hipersensibilidade (p. ex.: angioedema, prurido, erupção cutânea) <sup>1</sup>
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
Vasculopatias	Frequentes	Hipotensão <sup>2</sup> , rubor
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Congestão nasal <sup>1</sup>
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Elevações das aminotransferases <sup>4</sup>
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes	Aumento da hemorragia uterina <sup>8</sup>
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Edema, retenção de líquidos <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dados provenientes de estudos agrupados controlados com placebo.

<sup>8</sup> Inclui termos preferenciais (TPs) de hemorragia menstrual abundante, hemorragia uterina anormal, hemorragia intermenstrual, hemorragia uterina/vaginal, polimenorreia e menstruação irregular. Frequência baseada na exposição em mulheres.

## Descrição das reações adversas selecionadas

<sup>2</sup> A hipotensão tem sido associada à utilização de AREs incluindo o macitentano. No SERAPHIN, um estudo com dupla ocultação a longo prazo em doentes com HAP, a hipotensão foi notificada em 7,0% de doentes a tomar macitentano 10 mg e em 4,4% de doentes com placebo. Isto corresponde a 3,5 acontecimentos/100 doentes-anos com macitentano 10 mg comparativamente com 2,7 eventos/100 doentes-anos com placebo.

<sup>3</sup> Edema/retenção de líquidos tem sido associado à utilização de AREs incluindo o macitentano. No SERAPHIN, um estudo com dupla ocultação a longo prazo em doentes com HAP, a incidência do acontecimento adverso edema nos grupos de tratamento com macitentano 10 mg e placebo foi 21,9% e 20,5%, respetivamente. Num estudo com dupla ocultação em doentes adultos 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 adultos com úlceras digitais associadas a esclerose sistémica, as incidências do acontecimento adverso edema periférico variaram de 13,4% a 16,1% nos grupos de macitentano 10 mg e de 6,2% a 4,5% nos grupos de placebo.

## ***Alterações laboratoriais***

### <sup>4</sup> Aminotransferases hepáticas

No SERAPHIN, um estudo com dupla ocultação em doentes adultos com HAP, a incidência dos aumentos das aminotransferases hepáticas (ALT/AST) > 3 × ULN foi 3,4% nos doentes tratados com macitentano 10 mg, e 4,5% nos doentes tratados com placebo. Foram observadas elevações > 5 × ULN em 2,5% dos doentes tratados com macitentano 10 mg *versus* 2% dos doentes tratados com placebo.

### <sup>5</sup> Hemoglobina

No SERAPHIN, um estudo com dupla ocultação em doentes adultos com HAP, o macitentano 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 macitentano 10 mg e 3,4% dos doentes tratados com placebo.

### <sup>6</sup> Leucócitos

No SERAPHIN, um estudo com dupla ocultação em doentes adultos com HAP, macitentano 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.

### <sup>7</sup> Plaquetas

No SERAPHIN, um estudo com dupla ocultação em doentes adultos com HAP, o macitentano 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.

## Segurança a longo prazo

Dos 742 doentes que participaram no estudo principal SERAPHIN em dupla ocultação, 550 doentes entraram num estudo de extensão aberto (OL) a longo prazo. (A coorte OL incluiu 182 doentes que continuaram com macitentano 10 mg e 368 doentes que receberam placebo ou macitentano 3 mg e que passaram para macitentano 10 mg).

O seguimento a longo prazo destes 550 doentes para uma exposição mediana de 3,3 anos e uma exposição máxima de 10,9 anos, demonstrou um perfil de segurança que era consistente com o descrito acima, durante a fase de dupla ocultação do SERAPHIN.

#### População pediátrica (idade $\geq$ 2 anos a menos de 18 anos)

A segurança do macitentano foi avaliada no TOMORROW, um estudo de fase 3 em doentes pediátricos com HAP. Um total de 72 doentes com idade  $\geq$  2 anos a menos de 18 anos foram aleatorizados e receberam Opsumit. A idade média aquando do recrutamento foi de 10,5 anos (intervalo 2,1 anos-17,9 anos). A duração mediana do tratamento no estudo aleatorizado foi de 168,4 semanas (intervalo 12,9 semanas-312,4 semanas) no braço de Opsumit.

No geral, o perfil de segurança nesta população pediátrica foi consistente com aquele observado na população adulta. Além das reações adversas na tabela acima, foram notificadas as seguintes reações adversas pediátricas: infeção do trato respiratório superior (31,9%), rinite (8,3%) e gastroenterite (11,1%).

#### População pediátrica (idade $\geq$ 1 mês a menos de 2 anos)

Foram incluídos 11 doentes adicionais, com idade  $\geq$  1 mês a menos de 2 anos, para receber Opsumit sem aleatorização, 9 doentes do braço aberto do estudo TOMORROW e 2 doentes japoneses do estudo PAH3001. Aquando do recrutamento, o intervalo de idades dos doentes do estudo TOMORROW era de 1,2 anos a 1,9 anos e a duração mediana do tratamento foi de 37,1 semanas (intervalo 7,0-72,9 semanas). Aquando do recrutamento, as idades dos 2 doentes do PAH3001 eram 21 meses e 22 meses.

No geral, o perfil de segurança nesta população pediátrica foi consistente com aquele observado na população adulta e na população pediátrica com idade  $\geq$  2 anos a menos de 18 anos; contudo, os dados de segurança clínica disponíveis são muito limitados para permitir estabelecer uma conclusão sólida relativamente à segurança na população pediátrica com menos de 2 anos.

A segurança de macitentano em crianças com menos de 2 anos de idade não foi estabelecida (ver secção 4.2).

#### 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 adultos 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 de macitentano às proteínas, a diálise muito provavelmente é ineficaz.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: anti-hipertensivos, anti-hipertensivos para a hipertensão arterial pulmonar. Código ATC: C02KX04.

## Mecanismo de ação

A endotelina-1 (ET-1) e os seus recetores (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 recetores 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 prostanoides 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 (IV) ou subcutâneo (SC), 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 macitentano 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.

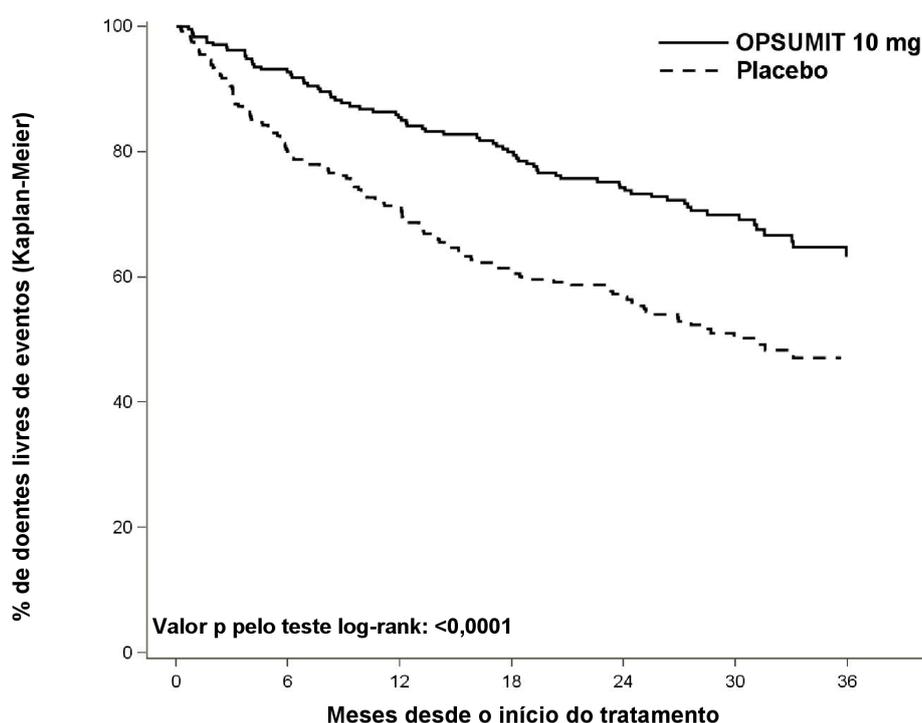
HAP idiopática ou hereditária foi a etiologia mais frequente na população do estudo (57%), seguida de HAP devido a doenças do tecido conjuntivo (31%), HAP associada a cardiopatia congénita simples corrigida (8%) e HAP associada a outras etiologias (medicamentos e toxinas [3%] e VIH [1%]).

## Resultados em relação aos objetivos

O tratamento com macitentano 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 2]. O efeito de tratamento foi estabelecido precocemente e mantido ao longo do tempo.

A eficácia do macitentano 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 2: 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
Eventos morbidade-mortalidade <sup>b</sup>	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Morte <sup>c</sup> n (%)	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)	< 0,0001
<b>Início de prostanoides IV/SC 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 =  $100 \times (1 - \text{estimativa Kaplan-Meier})$

<sup>c</sup> = morte por todas as causas até EOT independentemente de agravamento prévio

O número de mortes por todas as causas até EOS com macitentano 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 macitentano 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 macitentano 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 macitentano 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 macitentano 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], macitentano 10 mg [N = 57]) após 6 meses de tratamento. Os doentes tratados com macitentano 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.

### *Dados a longo prazo na HAP*

No seguimento a longo prazo de 242 doentes que foram tratados com macitentano 10 mg na fase de dupla ocultação (DB) do estudo SERAPHIN, 182 dos quais continuaram com macitentano no estudo de extensão aberto (OL) (SERAPHIN OL) (coorte DB/OL), as estimativas de sobrevivência de Kaplan-Meier aos 1, 2, 5, 7 e 9 anos foram de 95%, 89%, 73%, 63% e 53%, respetivamente. O tempo mediano de seguimento foi de 5,9 anos.

### População pediátrica

A eficácia na população pediátrica baseia-se principalmente num exercício de extrapolação baseado na correspondência entre a exposição e o intervalo de doses eficazes para adultos, dada a semelhança da

doença em crianças e adultos, bem como nos dados de eficácia e segurança do estudo de fase 3 TOMORROW, que a seguir se descreve.

Foi feito um estudo multicêntrico, aberto, aleatorizado, de fase 3, com um período de extensão de braço único aberto (TOMORROW), para avaliar a farmacocinética, a eficácia e a segurança do macitentano em doentes pediátricos com HAP sintomática.

O objetivo primário foi a caracterização da farmacocinética (ver secção 5.2).

O principal objetivo secundário combinado foi o tempo até à primeira progressão da doença confirmada pela Comissão de Acontecimentos Clínicos (*Clinical Events Committee* ou CEC) que ocorreu entre a aleatorização e a visita de final do período principal (*end of the core period* ou EOCP), definida como mortes (por todas as causas), ou septostomia auricular ou anastomose de Potts, ou registo na lista de transplante pulmonar, ou hospitalização devido a agravamento da HAP ou agravamento clínico da HAP. O agravamento clínico da HAP foi definido como: necessidade ou início de uma nova terapêutica específica para a HAP ou diuréticos IV ou utilização contínua de oxigénio E pelo menos 1 dos seguintes: agravamento da CF da OMS, ou nova ocorrência ou agravamento de síncope, ou nova ocorrência ou agravamento de pelo menos 2 sintomas de HAP ou nova ocorrência ou agravamento de sinais de insuficiência cardíaca direita sem resposta a diuréticos orais.

Outros objetivos secundários incluíram o tempo até à primeira hospitalização por HAP confirmada pela CEC, o tempo até à morte devida a HAP confirmada pela CEC entre a aleatorização e o EOCP, o tempo até à morte por todas as causas entre a aleatorização e o EOCP, a alteração da CF da OMS, e dados relativos ao fragmento N-terminal do péptido natriurético cerebral (NT-proBNP).

*População pediátrica (idade  $\geq 2$  anos a menos de 18 anos)*

Um total de 148 doentes com idade  $\geq 2$  anos a  $< 18$  anos foram aleatorizados 1:1 para receber macitentano ou terapêutica padrão [Standard of Care (SoC)]. O SoC incluiu tratamento não específico da HAP e/ou até 2 medicamentos específicos da HAP (incluindo outro ARE) e excluindo o macitentano e prostanoides IV/SC. A idade média foi de 9,8 anos (intervalo 2,1 anos-17,9 anos), com 35 (23,6%) com idade  $\geq 2$  a  $< 6$  anos, 61 (41,2%) com idade  $\geq 6$  a  $< 12$  anos e 52 (35,1%) com idade  $\geq 12$  a  $< 18$  anos. A maioria dos doentes eram caucasianos (51,4%) e do sexo feminino (59,5%). Os doentes apresentavam CF I (25,0%), CF II (56,1%) ou CF III (18,9%) da OMS.

A HAP idiopática foi a etiologia mais frequente na população do estudo (48,0%), seguida de HAP associada a cardiopatia congénita pós-operatória (28,4%), HAP com cardiopatia congénita coincidente (17,6%), HAP hereditária (4,1%) e HAP associada a doença do tecido conjuntivo (2,0%). A cardiopatia congénita coincidente incluiu geralmente apenas pequenos defeitos coincidentes, tais como *shunts* pré-tricúspide, pós-tricúspide, defeito do septo auricular, defeito do septo ventricular, persistência do canal arterial, nenhum considerado causador do grau de HAP.

A duração média do tratamento no estudo aleatorizado foi de 183,4 semanas no braço de macitentano e 130,6 semanas no braço de SoC.

Observou-se um menor número de acontecimentos para o principal objetivo secundário de progressão da doença confirmada pela CEC no braço do macitentano (21 acontecimentos/73 doentes, 29%) vs. o braço de SoC (24 acontecimentos/75 doentes, 32%), redução do risco absoluto de 3%. A razão de risco foi de 0,828 (IC 95% 0,460; 1,492; valor-p estratificado bilateral = 0,567). A tendência numérica para o benefício foi impulsionada principalmente pelo agravamento clínico da HAP.

*Outras análises de eficácia secundárias*

Foi observado o mesmo número de acontecimentos para a primeira hospitalização confirmada por HAP em ambos os grupos (macitentano 11 vs. SoC 11; HR ajustado=0,912, IC 95% = [0,393; 2,118]). Em termos de tempo até à morte devida a HAP confirmada pela CEC e morte por todas as causas,

observou-se um total de 7 mortes (6 das quais devidas a HAP, de acordo com a CEC) no braço de macitentano, em comparação com 6 mortes (4 das quais devidas a HAP, de acordo com a CEC) no braço de SoC.

Verificou-se uma proporção numericamente mais elevada de doentes com CF I ou II da OMS reportada à Semana 12 no braço de macitentano em comparação com o braço de SoC (88,7% no braço de macitentano vs. 81,7% no braço de SoC) e à Semana 24 (90,0% no braço de macitentano vs. 82,5% no braço de SoC).

O tratamento com macitentano apresentou uma tendência de redução da percentagem de NT-proBNP (pmol/l) entre o início do estudo e a Semana 12, em comparação com o braço de SoC (razão da média geométrica: 0,72; IC 95%: 0,49 a 1,05), mas os resultados não foram estatisticamente significativos (valor-p bilateral de 0,086). A tendência não significativa foi menos acentuada na Semana 24 (razão da média geométrica: 0,97; IC 95%: 0,66 a 1,43; valor-p bilateral de 0,884).

Os resultados da eficácia em doentes com idade  $\geq 2$  anos a menos de 18 anos foram semelhantes aos observados em doentes adultos.

#### *População pediátrica (idade $\geq 1$ mês a menos de 2 anos)*

Foram incluídos 11 doentes adicionais, com idade  $\geq 1$  mês a menos de 2 anos, para receber macitentano sem aleatorização, 9 doentes do braço aberto do estudo TOMORROW e 2 doentes japoneses do estudo PAH3001. O PAH3001 foi um estudo multicêntrico, aberto, de braço único, de fase 3 em participantes pediátricos japoneses (entre  $\geq 3$  meses e  $< 15$  anos de idade) com HAP, conduzido para avaliar a farmacocinética e a eficácia do macitentano.

No início do estudo, 6 doentes do estudo TOMORROW estavam a fazer terapêutica com iPDE5. Aquando do recrutamento, a idade dos doentes variava entre 1,2 e 1,9 anos. Os doentes apresentavam CF II (4) ou CF I (5) da OMS. A HAP associada a cardiopatia congénita era a etiologia mais frequente (5 doentes), seguida de HAP idiopática (4 doentes). A dose diária inicialmente administrada foi de 2,5 mg de macitentano até os doentes atingirem os 2 anos de idade. Após um seguimento mediano de 37,3 semanas, nenhum dos doentes teve um acontecimento de progressão da doença confirmado pela CEC, uma hospitalização por HAP confirmada pela CEC, uma morte devida a HAP confirmada pela CEC ou um acontecimento de morte por todas as causas. O NT-proBNP foi reduzido em 42,9% (n=6) na Semana 12, 53,2% (n=5) na Semana 24 e 26,1% (n=6) na Semana 36.

No início do estudo, 1 doente japonês do estudo PAH3001 estava a fazer terapêutica com iPDE5. Ambos os doentes japoneses eram do sexo masculino e as suas idades aquando do recrutamento eram 21 meses e 22 meses. Ambos os doentes estavam na CF I e II de Panamá e a principal etiologia foi HAP pós-operatória. Na Semana 24, foi observada uma redução nos níveis iniciais de NT-proBNP de -3,894 pmol/l e -16,402 pmol/l.

A correspondência da exposição a doentes adultos não foi estabelecida neste grupo etário (ver secções 4.2 e 5.2).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética de macitentano e do seu metabolito ativo foi estudada principalmente em indivíduos adultos saudáveis. A exposição ao macitentano em doentes adultos 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 de macitentano em doentes com HAP não foi influenciada pela gravidade da doença.

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

### Absorção

As concentrações plasmáticas máximas de macitentano são alcançadas cerca de 8-9 horas após a administração dos comprimidos revestidos por película e dos comprimidos dispersíveis. 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 adultos 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. Para essas vias, o CYP2C9 desempenha um papel predominante com contribuições reduzidas de CYP2C8, CYP2C19 e CYP3A4.

### Eliminação

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

### Comparação entre as formulações de comprimidos revestidos por película e comprimidos dispersíveis

A bioequivalência do macitentano 10 mg foi estabelecida entre o comprimido revestido por película e 4 x 2,5 mg comprimidos dispersíveis num estudo com 28 indivíduos saudáveis.

### Populações especiais

Não existe um efeito clinicamente relevante do 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 adultos 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 adultos com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave, respetivamente. Esta redução não é considerada clinicamente relevante (ver secções 4.2 a 4.4).

### População pediátrica (idade ≥ 1 mês a menos de 18 anos)

A farmacocinética do macitentano e do seu metabolito ativo aprocitentano foi caracterizada em 47 doentes pediátricos com idade ≥ 2 anos e em 11 doentes com idade ≥ 1 mês a menos de 2 anos. Os regimes posológicos de macitentano baseados no peso resultaram em exposições observadas / simuladas em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos comparáveis às exposições observadas em doentes adultos com HAP e indivíduos saudáveis que receberam 10 mg uma vez por dia.

Não foram atingidas exposições de macitentano comparáveis às de doentes adultos com HAP que receberam 10 mg uma vez por dia no grupo etário de idade ≥ 1 mês a menos de 2 anos (ver secção 4.2).

### **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.

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 espermatozóide a exposições 3,8 vezes superiores à exposição em humanos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Manitol (E421)  
Isomaltitol (E953)  
Croscarmellose sódica (E468)  
Estearato de magnésio (E470b)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

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

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

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

30 x 1 comprimidos dispersíveis em blister de dose unitária perfurados de Alu/Alu, constituídos por uma película de alumínio formada a frio com excicante integrado e uma folha de alumínio para perfuração.

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

A suspensão oral deve ser preparada adicionando o(s) comprimido(s) dispersível(eis) a um pouco de líquido à temperatura ambiente numa colher ou num copo pequeno para formar um medicamento líquido. Quando o comprimido estiver completamente disperso, administrar o líquido resultante ao doente (ver secção 4.2).

As mãos têm de ser cuidadosamente lavadas e secas antes e depois da preparação do medicamento.

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

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

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

EU/1/13/893/004

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

Data da primeira autorização: 20 de dezembro de 2013

Data da última renovação: 23 de agosto de 2018

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) 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(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

## **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 (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS 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 assegurará que em cada Estado Membro em que Opsumit é comercializado, todos os doentes que se espera que utilizem Opsumit recebam o seguinte material educacional:

- Cartões do doente.

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

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR para 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**

Também contém lactose e lecitina de soja (E322). Consultar o folheto informativo para mais  
informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

15 comprimidos revestidos por película

30 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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**

EXP

**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**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

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

EU/1/13/893/001  
EU/1/13/893/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR para BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Opsumit 2,5 mg comprimidos dispersíveis  
macitentano

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

Cada comprimido dispersível contém 2,5 mg de macitentano.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém isomaltitol. Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido dispersível

30 x 1 comprimidos dispersíveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
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**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**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**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

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

EU/1/13/893/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA ao Público**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. Informação em Braille**

opsumit 2,5 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 OU FITAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Opsumit 10 mg comprimidos  
macitentano

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

Janssen-Cilag Int

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

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

Lot

**5. OUTROS**

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

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Opsumit 2,5 mg comprimidos dispersíveis  
macitentano

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

Janssen-Cilag Int

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

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

Lot

**5. OUTROS**

## Cartão do Doente

### Página 1

<p><b>Cartão do Doente</b></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®</b> macitentano</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 prescriptor: _____</p> <p>Número de telefone do médico prescriptor: _____</p>
---	--

### Página 2

### Página 3

<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 afetar o fígado. O seu médico far-lhe-á análises sanguíneas antes de iniciar o tratamento com Opsumit e durante o tratamento para testar se o seu fígado está a funcionar corretamente</p>
---	---

### Página 4

### Página 5

<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>• vômitos</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. Caso tenha dúvidas sobre o seu tratamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.</b></p>
---	---

### Página 6

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Opsumit 10 mg comprimidos revestidos por película macitentano**

**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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis 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 indesejáveis 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 com Classe Funcional (FC) da OMS II a III
- em crianças com menos de 18 anos e um peso corporal de, pelo menos, 40 kg com Classe Funcional (FC) da OMS II a III.

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, 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, à soja 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. Veja a secção "Gravidez e amamentação".
- se está a amamentar. Veja a secção "Gravidez e 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

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Opsumit.

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

O seu médico irá realizar análises ao sangue 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

Se tem anemia (número reduzido de glóbulos vermelhos), pode ter os seguintes sinais:

- tonturas
- fadiga/mal-estar geral/fraqueza
- ritmo cardíaco rápido, palpitações
- palidez

Se detetar algum destes sinais, **contacte o seu médico.**

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

- má disposição (náuseas)
- vómitos
- 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.

Em doentes com doença pulmonar veno-oclusiva (obstrução das veias pulmonares), o uso de medicamentos para o tratamento da HAP, incluindo Opsumit, pode levar a edema pulmonar. Se tem sinais de edema pulmonar enquanto usa Opsumit, tal como um aumento repentino e importante na falta de ar e oxigénio baixo, **contacte o seu médico imediatamente.** O seu médico pode fazer exames adicionais, e vai determinar qual é o tratamento mais adequado para si.

### **Crianças e adolescentes**

Não dê este medicamento a crianças com menos de 2 anos, uma vez que a eficácia e a segurança não foram estabelecidas.

### **Outros medicamentos e Opsumit**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. 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, ciprofloxacina, eritromicina (antibióticos usados para tratar infeções),

- fenitoína (um medicamento usado para tratar convulsões),
- carbamazepina (usada para tratar depressão e epilepsia),
- hipericão (uma preparação à base de plantas usada para tratar depressão),
- ritonavir, saquinavir (usados para tratar infecção de VIH),
- nefazodona (usada para tratar depressão),
- cetoconazol (exceto champô), fluconazol, itraconazol, miconazol, voriconazol (medicamentos para tratar infeções fúngicas),
- amiodarona (para controlar os batimentos cardíacos),
- ciclosporina (utilizada para prevenir a rejeição de órgãos após o transplante),
- diltiazem, verapamilo (para tratar a pressão arterial elevada ou problemas específicos do coração)

### **Opsumit com comida**

Se estiver a tomar piperina como suplemento alimentar, isto pode alterar a forma como o organismo responde a alguns medicamentos, incluindo Opsumit. Fale com o seu médico ou farmacêutico se for o caso.

### **Gravidez e amamentação**

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 contraceutivo 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, ou pouco depois de parar de tomar Opsumit (até 1 mês), contacte 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.

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

### **Fertilidade**

Se for do sexo masculino e estiver a tomar Opsumit, é possível que este medicamento possa diminuir a sua quantidade de esperma. Converse com o seu médico caso tenha questões ou preocupações sobre este tema.

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

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

### **Opsumit contém lactose, lecitina derivada da soja e sódio**

Opsumit contém um açúcar chamado lactose. Se lhe foi dito pelo seu médico que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Opsumit contém lecitina derivada da soja. Se é alérgico à soja, não utilize este medicamento (ver secção 2 “Não tome Opsumit”).

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

### 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.

#### Adultos e crianças com idade inferior a 18 anos e que pesem pelo menos 40 kg

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.

Para crianças que pesem menos de 40 kg, Opsumit está disponível na forma de comprimidos dispersíveis de 2,5 mg. O seu médico irá aconselhá-lo sobre a sua dose.

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

Se tomar mais comprimidos do que aqueles que lhe disseram para tomar, pode sentir cefaleias, náuseas ou vômitos. 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 indesejáveis possíveis

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

#### **Efeitos indesejáveis graves e pouco frequentes** (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas)

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

Se notar alguns destes sinais, contacte o seu médico imediatamente.

#### **Efeitos indesejáveis 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 indesejáveis 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)
- Testes hepáticos elevados
- Leucopenia (número de leucócitos diminuído)
- Trombocitopenia (número de plaquetas diminuído)
- Rubor (vermelhidão da pele)
- Aumento da hemorragia uterina

### **Efeitos indesejáveis em crianças e adolescentes**

Os efeitos indesejáveis apresentados acima também podem ser observados em crianças. Os efeitos indesejáveis adicionais muito frequentemente observados em crianças incluem infecção do trato respiratório superior (infecção dos seios nasais ou da garganta) e gastroenterite (inflamação do estômago e intestino). Rinite (comichão, corrimento do nariz ou nariz entupido) foram observados frequentemente em crianças.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, 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 *blister*, após “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 deitar fora 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 são lactose mono-hidratada (ver secção 2 "Opsumit contém lactose, lecitina derivada da soja e sódio"), celulose microcristalina (E460i), povidona, carboximetilamido sódico Tipo A (ver secção 2 "Opsumit contém lactose, lecitina derivada da soja e sódio"), estearato de magnésio (E470b), polissorbato 80 (E433), álcool polivinílico (E1203), dióxido de titânio (E171), talco (E553b), lecitina de soja (E322) (ver secção 2 "Opsumit contém lactose, lecitina derivada da soja e sódio") e goma xantana (E415).

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

Os comprimidos revestidos por película de Opsumit 10 mg são brancos ou esbranquiçados, biconvexos, redondos, 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.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

**Fabricante**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

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

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/ Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

**България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf.: +45 4594 8282  
jancil@its.jnj.com

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 237 60 00

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

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

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

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Opsumit 2,5 mg comprimidos dispersíveis macitentano

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si. Este folheto foi redigido para o doente e para os pais ou cuidadores que irão administrar este medicamento à criança.**

- 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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis 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 ou administrar Opsumit
3. Como tomar ou administrar Opsumit
4. Efeitos indesejáveis 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 crianças com 2 a menos de 18 anos com Classe Funcional (CF) II a III da OMS.

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, alivia os sintomas e melhora o curso da doença.

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

##### **Não tome ou administre 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. Veja a secção "Gravidez e amamentação".
- se está a amamentar. Veja a secção "Gravidez e 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

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar ou administrar Opsumit.

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

O seu médico irá realizar análises ao sangue antes e durante o tratamento com Opsumit para testar:

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

Se tem anemia (número reduzido de glóbulos vermelhos), pode ter os seguintes sinais:

- tonturas
- fadiga/mal-estar geral/fraqueza
- ritmo cardíaco rápido, palpitações
- palidez

Se detetar algum destes sinais, **contacte o seu médico.**

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 macitentano pode levar a uma maior redução da pressão sanguínea e diminuição de hemoglobina em doentes com problemas de rins.

Em doentes com doença pulmonar veno-oclusiva (obstrução das veias pulmonares), o uso de medicamentos para o tratamento da HAP, incluindo Opsumit, pode levar a edema pulmonar. Se tem sinais de edema pulmonar enquanto usa Opsumit, tal como um aumento repentino e importante na falta de ar e oxigénio baixo, **contacte o seu médico imediatamente.** O seu médico pode fazer exames adicionais, e vai determinar qual é o tratamento mais adequado para si.

## Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças com menos de 2 anos, uma vez que a eficácia e a segurança não foram estabelecidas.

## Outros medicamentos e Opsumit

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

Opsumit pode afetar outros medicamentos.

Se tomar ou administrar 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, ciprofloxacina, eritromicina (antibióticos usados para tratar infeções),
- fenitoína (um medicamento usado para tratar convulsões),
- carbamazepina (usada para tratar depressão e epilepsia),
- hipericão (uma preparação à base de plantas usada para tratar depressão),
- ritonavir, saquinavir (usados para tratar infeção de VIH),
- nefazodona (usada para tratar depressão),
- cetoconazol (exceto champô), fluconazol, itraconazol, miconazol, voriconazol (medicamentos para tratar infeções fúngicas),
- amiodarona (para controlar os batimentos cardíacos),
- ciclosporina (utilizada para prevenir a rejeição de órgãos após o transplante),
- diltiazem, verapamilo (para tratar a pressão arterial elevada ou problemas específicos do coração)

### **Opsumit com comida**

Se estiver a tomar piperina como suplemento alimentar, isto pode alterar a forma como o organismo responde a alguns medicamentos, incluindo Opsumit. Fale com o seu médico ou farmacêutico se for o caso.

### **Gravidez e amamentação**

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, ou pouco depois de parar de tomar Opsumit (até 1 mês), contacte 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.

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

### **Fertilidade**

Se for do sexo masculino e estiver a tomar Opsumit, é possível que este medicamento possa diminuir a sua quantidade de esperma. Converse com o seu médico caso tenha questões ou preocupações sobre este tema.

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

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

### **Opsumit contém isomaltitol e sódio**

Opsumit contém um substituto do açúcar chamado isomaltitol. Se lhe foi dito pelo seu médico que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

### **3. Como tomar ou administrar Opsumit**

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

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

#### **Dose recomendada**

O seu médico determinará o número de comprimidos de Opsumit em função do peso corporal da criança.

#### **Como tomar ou administrar este medicamento**

- Tomar ou administrar os comprimidos dispersíveis de Opsumit uma vez por dia.
- Tomar ou administrar os comprimidos aproximadamente à mesma hora todos os dias.
- Os comprimidos podem ser tomados ou administrados com ou sem alimentos.

#### **Tomar ou administrar os comprimidos dispersíveis de Opsumit apenas na forma de uma suspensão oral**

Os comprimidos dispersíveis de Opsumit devem ser dispersos em líquidos para formar uma suspensão oral antes de poderem ser administrados aos doentes. A suspensão oral pode ser preparada numa colher ou num copo pequeno. Verifique que a dose inteira é engolida. As mãos têm de ser cuidadosamente lavadas e secas antes e depois da preparação do medicamento.

#### **Como preparar e tomar ou administrar a suspensão oral usando uma colher**

1. Prepare a suspensão oral adicionando o número de comprimidos dispersíveis prescrito a água potável à temperatura ambiente numa colher.
2. Agite suavemente o líquido durante 1 a 3 minutos com a ponta de uma faca. Administre imediatamente à criança o líquido branco turvo resultante ou misture-o com uma pequena porção de puré de maçã ou iogurte para facilitar a administração.
3. Adicione um pouco mais de água ou puré de maçã ou iogurte à colher e administre à criança, para garantir que todo o medicamento foi tomado.
4. Se não for tomado de imediato, deite fora o medicamento e prepare uma nova dose.

Em alternativa, em vez de água potável, a suspensão oral pode ser preparada em sumo de laranja, sumo de maçã ou leite magro.

#### **Como preparar e tomar ou administrar a suspensão oral usando um copo pequeno**

1. Prepare a suspensão oral adicionando o número de comprimidos dispersíveis prescrito a um pequeno volume (máximo de 100 ml) de água potável à temperatura ambiente num copo pequeno.
2. Agite suavemente com uma colher durante 1 a 2 minutos. Administre imediatamente à criança o líquido branco turvo resultante.
3. Adicione um pouco mais de água ao copo pequeno, agite com a mesma colher e administre todo o conteúdo do copo à criança, para garantir que todo o medicamento foi tomado.
4. Se não for tomado de imediato, deite fora o medicamento e prepare uma nova dose.

#### **Informações especiais para cuidadores**

Os cuidadores são aconselhados a evitar o contacto com as suspensões de comprimidos dispersíveis de Opsumit. Lave cuidadosamente as mãos antes e depois da preparação da suspensão.

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

Se tomar ou administrar mais comprimidos do que aqueles que lhe disseram para tomar, pode sentir cefaleias, náuseas ou vômitos. Aconselhe-se com o seu médico.

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

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

### **Se parar de tomar ou administrar Opsumit**

Opsumit é um tratamento que irá tomar de forma continuada para controlar a sua HAP. Não pare de tomar ou administrar 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 indesejáveis possíveis**

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

### **Efeitos indesejáveis graves e pouco frequentes** (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas)

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

Se notar alguns destes sinais, contacte o seu médico imediatamente.

### **Efeitos indesejáveis 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 indesejáveis 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)
- Testes hepáticos elevados
- Leucopenia (número de leucócitos diminuído)
- Trombocitopenia (número de plaquetas diminuído)
- Rubor (vermelhidão da pele)
- Aumento da hemorragia uterina

### **Efeitos indesejáveis em crianças e adolescentes**

Os efeitos indesejáveis apresentados acima também podem ser observados em crianças. Os efeitos indesejáveis adicionais muito frequentemente observados em crianças incluem infecção do trato respiratório superior (infecção dos seios nasais ou da garganta) e gastroenterite (inflamação do estômago e intestino). Rinite (comichão, corrimento do nariz ou nariz entupido) foram observados frequentemente em crianças.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, 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 *blister*, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora 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 dispersível contém 2,5 mg de macitentano.
- Os outros componentes são manitol (E421), isomaltitol (E953), croscarmelose sódica (E468), estearato de magnésio (E 470b) (ver secção 2 “Opsumit contém isomaltitol e sódio”).

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

Opsumit 2,5 mg comprimidos dispersíveis são brancos a esbranquiçados, redondos, com “2,5” gravado num dos lados e “Mn” no outro lado.

Opsumit é fornecido como comprimidos dispersíveis de 2,5 mg num blister perfurado de dose unitária (Alumínio/Alumínio) contendo 30 x 1 comprimidos dispersíveis.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

### Fabricante

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

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

#### België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### Lietuva

UAB “JOHNSON & JOHNSON”  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

#### Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Česká republika**  
Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**  
Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282  
jancil@its.jnj.com

**Deutschland**  
Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**  
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**  
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη  
A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**  
Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**  
Janssen-Cilag  
TÉL: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**  
Johnson & Johnson S.E. d.o.o  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**  
Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**  
Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Magyarország**  
Janssen-Cilag Kft.  
Tel: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Malta**  
AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**  
Janssen-Cilag B.V.  
TEL: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Norge**  
Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**  
Janssen-Cilag Pharma GmbH  
TEL: +43 1 610 300

**Polska**  
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 237 60 00

**Portugal**  
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**  
Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**  
Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

**Slovenská republika**  
Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
ΤΗΛ: +357 22 207 700

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

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

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