

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### Opsumit®

macitentana

comprimidos revestidos

## APRESENTAÇÃO

**OPSUMIT®** (macitentana) comprimidos revestidos, contendo 10 mg de macitentana, é apresentado em caixa com 30 comprimidos.

## USO ORAL

### USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 10 mg de macitentana.

Excipientes: lactose monoidratada, lecitina de soja, celulose microcristalina, povidona, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, polissorbato 80, álcool polivinílico, dióxido de titânio, talco, goma xantana.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

#### Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica

**OPSUMIT®** (macitentana) é indicado para o tratamento de adultos com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável (HPTEC, OMS Grupo IV) para melhorar a capacidade de exercício e a resistência vascular pulmonar (RVP).

**OPSUMIT®** (macitentana) pode ser utilizado como monoterapia ou em combinação com inibidores da fosfodiesterase tipo-5 ou prostanóides inalatórios/orais.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Eficácia e segurança clínicas

#### Eficácia em pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica

O efeito de **OPSUMIT®** (macitentana) em pacientes com HPTEC foi demonstrado num estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, de grupos paralelos (AC 055E201/MERIT-1) em 80 pacientes com HPTEC inoperável (OMS CF II – IV) com RVP de pelo menos 400 dyn·s/cm<sup>5</sup> que foram randomizados para **OPSUMIT®** (macitentana) 10 mg (n = 40) ou placebo (n = 40) uma vez ao dia. No início do estudo, a maioria dos pacientes recrutados (61,3%) estava sendo tratada com uma dose

estável de terapia específica para Hipertensão Pulmonar (HP), tanto inibidores de fosfodiesterase-5 orais (58,8%) e/ou prostanoides inalatórios/orais (15%).

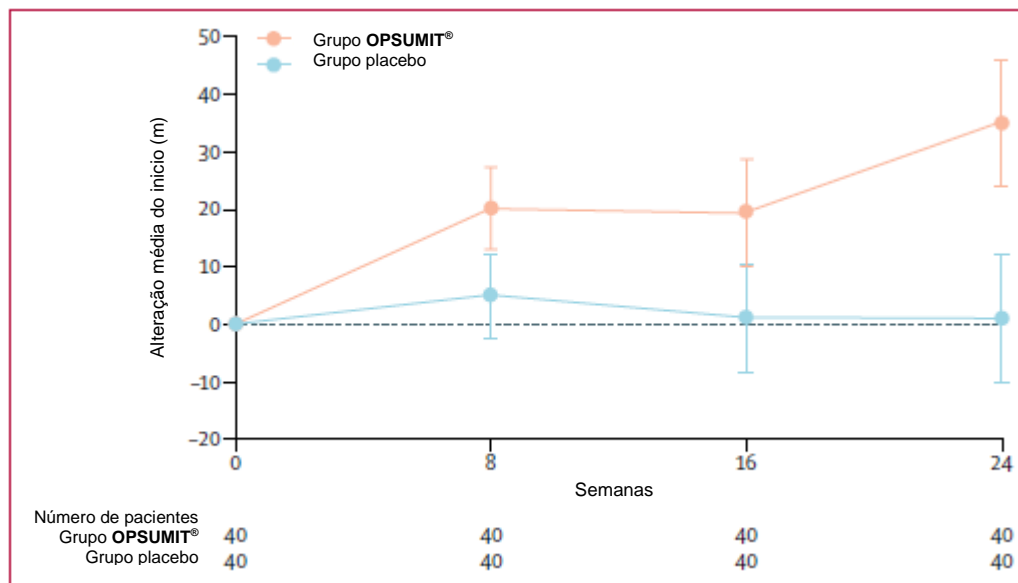
O desfecho primário do estudo foi a RVP em repouso na semana 16 expressa como porcentagem da RVP basal em repouso. DTC6 foi o principal desfecho secundário medido como uma mudança do início para a semana 24 na capacidade de exercício. A maioria dos pacientes tinha CF III da OMS (76,3%) no início do estudo.

### Capacidade de exercício

Resultados da DTC6 durante 24 semanas são demonstradas na Figura 1.

Após 24 semanas de tratamento, o aumento médio da DTC6 ( $\pm$  DP) a partir do início do estudo foi 35,0 m ( $\pm$  52,52) com **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) e 1,0 m ( $\pm$  83,24) no placebo. A diferença média dos mínimos quadrados (MQ) da mudança a partir do início do estudo até a semana 24 (macitentana vs placebo) para DTC6 foi 34,0 m (95% LC: 2,9; 65,2 p = 0,0326).

**Figura 1. DTC6: Alteração do início a Semana 8, 16 e 24, conjunto de análise completa (meios ajustados e 95% limite de confiança)**



A eficácia consistente de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) 10 mg neste desfecho foi observada em subgrupos de idade, sexo, raça, etiologia, em monoterapia ou em combinação com outra terapia Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP), DTC6 basal e CF OMS basal com base em testes de interação. Não houve indicação estatisticamente significativa de heterogeneidade do efeito do tratamento entre subgrupos com base em testes de interação. Em pacientes tratados com terapia avançada para HP, incluindo inibidores de fosfodiesterase-5 no recrutamento (n = 24 e 25 no grupo macitentana e placebo, respectivamente), a diferença média de alteração dos MQ do início até a semana 24 foi de 32,4 m (95% LC: - 6,97; 71,71; p = 0,1045).

### Resistência vascular pulmonar

O efeito do tratamento na semana 16 (relação das médias geométricas de macitentana/ placebo) foi de 0,84 (95% LCs 0,70; 0,99;  $p = 0,041$ ), representando uma redução de 16% na RVP com **OPSUMIT®** (macitentana) em comparação com o placebo.

A eficácia consistente de **OPSUMIT®** (macitentana) 10 mg no desfecho primário foi observada nos subgrupos de idade, sexo, raça, etiologia, em monoterapia ou em combinação com outra terapia HAP, RVP basal e CF OMS basal. Não houve indicação estatisticamente significativa de heterogeneidade do efeito do tratamento entre subgrupos com base em testes de interação.

Em ambos pacientes tratados com e sem terapias avançadas de HP (principalmente inibidores de fosfodiesterase-5) a redução média da RVP ( $\pm$  desvio padrão) versus placebo desde o início até a semana 16 foi semelhante (0,84 [0,69; 1,03] e 0,84 [0,62; 1,15] para pacientes com e sem tratamento avançado de HP, respectivamente).

As variáveis hemodinâmicas foram avaliadas em pacientes com HPTEC no MERIT-1. Cateterismo cardíaco direito foi realizado durante a triagem e na semana 16 em 80 pacientes. Melhorias nas principais variáveis hemodinâmicas são exibidas na Tabela 1.

**Tabela 1. AC-055E201/MERIT-1: Alteração em variáveis hemodinâmicas do início a Semana 16**

Variável (unidade)	Alteração média		Alteração média dos MQ	95% LCs
	OPSUMIT® (macitentana)	placebo		
RVP (dyn.sec/cm <sup>5</sup> )	-206,1	-85,8	0,84	0,70;0,99
Índice cardíaco (L/min/m <sup>2</sup> )	0,43	0	0,43	0,18;0,67
Débito cardíaco (L/min)	0,76	-0,02	0,78	0,35; 1,20
Pressão arterial pulmonar média (mmHg)	-3,45	-1,67	-1,93	-5,88; 2,02
Pressão atrial direita média (mmHg)	-2,63	-0,11	-1,47	-3,77;0,84

LC = limite de confiança; MQ = mínimos quadrados; RVP = resistência vascular pulmonar

### Tempo até a progressão da doença relacionada à HP

Houve menos eventos de progressão da doença relacionada à HP no grupo **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) (n = 2) do que no grupo placebo (n = 7), e os eventos no grupo **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) ocorreram mais cedo no período de tratamento do que aqueles no grupo placebo. Na semana 24, a taxa de sobrevivência livre de progressão foi de 95,0% (95% LC: 81,5; 98,7) para **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) e 87,5% (95% LC: 72,5; 94,6) para o placebo.

### **Biomarcadores**

No estudo MERIT-1, **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) reduziu significativamente a concentração sanguínea de pró-hormônio N-terminal do peptídeo natriurético cerebral. O efeito do tratamento (relação de meios geométricos de macitentana/ placebo) durante o período de 24 semanas foi de 0,73 (95% LC: 0,64; 0,84; p < 0,0001), representando uma redução de 27% com **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) em comparação ao placebo.

### **Tratamento a longo prazo de HPTEC**

Um estudo de extensão aberto (AC-055E202/MERIT-2) incluiu 76 pacientes que completaram AC-055E201/MERIT-1. A partir da data de corte (17 de outubro de 2017) no estudo MERIT-2, a duração mediana do tratamento foi de 23,5 meses para os indivíduos que receberam anteriormente **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) no MERIT-1. As probabilidades de sobrevivência de 1 e 2 anos foram de 100% e 87,9%, respectivamente. Sem um grupo de controle, no entanto, esses dados devem ser interpretados com cautela.

### **Hemodinâmica pulmonar**

O estudo AC-055E201/MERIT-1, em pacientes com HPTEC, avaliou as variáveis hemodinâmicas no início e após 16 semanas de tratamento. Após 16 semanas de tratamento, os pacientes tratados com **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) 10 mg (N = 40) atingiram uma redução média de 16% (limites de confiança de 95% [LC] 0,70; 0,99; p = 0,041) na RVP (diminuição média da RVP [ $\pm$  desvio padrão (DP)] do basal de  $206,1 \pm 450,39$  dyn.sec/cm<sup>5</sup> com **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) e  $85,8 \pm 301,47$  dyn.sec/cm<sup>5</sup> com placebo) e um aumento de 0,78 L / min no débito cardíaco (95% CLs 0,35, 1,20), comparado para placebo.

### **Referências bibliográficas**

1 – Pulido T., Adzerikho I., Channick R. et al - Macitentan and morbidity and mortality in Pulmonary Arterial Hypertension – N Engl J Med. 2013; 369:809-818.

### **DADOS PRÉ-CLINICOS DE SEGURANÇA**

Nenhum efeito adverso foi observado em estudos de toxicidade de dose repetida em camundongos, ratos e cães até 39 semanas de tratamento com exposições de 2 a 6 vezes a exposição humana a 10 mg/dia.

Em cães, **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) diminuiu a pressão arterial em níveis de exposição semelhantes à exposição terapêutica humana. Em uma exposição 17 vezes superior a observada em humanos, verificou-se um espessamento da camada íntima das artérias coronárias, após 4 a 39 semanas de tratamento. Devido à sensibilidade específica da espécie e à margem de segurança, este achado é considerado não relevante para os seres humanos.

Aumento do peso do fígado e hipertrofia hepatocelular foram observados em camundongos, ratos e cães após tratamento com **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana). Essas alterações foram amplamente reversíveis e consideradas adaptações não adversas do fígado em

função do aumento de demanda metabólica. Não houve achados hepáticos adversos em estudos de longo prazo realizados em camundongos, ratos e cães em exposições 12 a 116 vezes a exposição humana.

#### Carcinogenicidade e Mutagenicidade

**OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) não foi genotóxico em uma bateria padrão de testes *in vitro* e *in vivo*. **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) não foi fototóxico *in vivo*.

Os estudos de carcinogenicidade de 2 anos de duração não revelaram um potencial carcinogênico em exposições 18 vezes e 116 vezes a exposição humana em ratos e camundongos, respectivamente. **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) induziu hiperplasia da mucosa e infiltração inflamatória mínima a leve, na submucosa da cavidade nasal, em todas as doses no estudo de carcinogenicidade em camundongo. Nenhum achado na cavidade nasal foi percebido no estudo de toxicidade de 3 meses em camundongo ou nos estudos em ratos e cachorros.

#### Toxicologia Reprodutiva e Fertilidade

Dilatação tubular testicular reversível foi observada em estudos de toxicidade crônica em exposições superiores a 7 vezes e 23 vezes a exposição humana em ratos e cães, respectivamente. Após 2 anos de tratamento, foi observada atrofia tubular em ratos a 4 vezes a exposição humana. **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) não afetou a fertilidade masculina ou feminina em exposições que variaram de 18 a 44 vezes a exposição humana, respectivamente, e não teve efeito sobre a contagem, motilidade e morfologia dos espermatozoides em ratos machos. Hipospermatogênese foi observada no estudo de carcinogenicidade de longo prazo em ratos, e nos estudos de dose repetida em cachorros em exposições que proporcionaram margens de segurança de 9,7 em ratos e 23 em cachorros. Não houve achados testiculares em camundongos após tratamento de até 2 anos. **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) foi teratogênico em coelhos e ratos em todas as doses testadas. Em ambas as espécies, houve anormalidades cardiovasculares e do arco de fusão mandibular.

A administração de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) em ratos fêmea desde o final da gravidez até o aleitamento com uma exposição materna 5 vezes a exposição humana, causou reduzida sobrevivência das crias e comprometimento da capacidade reprodutiva da prole.

O tratamento de ratos jovens do pós-natal do dia 4 ao dia 114 provocou uma diminuição no ganho de peso e atrofia testicular tubular em exposição 7 vezes a exposição humana. O índice de fertilidade não foi afetado. Foram registrados mínimos efeitos nos parâmetros reprodutivos secundários no desenvolvimento de baixo peso corpóreo a 3,8 vezes a exposição humana.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades Farmacodinâmicas**

##### Mecanismo de ação

A endotelina-1 (ET) e seus receptores (ET<sub>A</sub> e ET<sub>B</sub>) mediam uma variedade de efeitos deletérios, tais como a vasoconstrição, fibrose, proliferação, hipertrofia e inflamação. Em condições de doença, tais como HPTEC, o sistema ET local é regulado positivamente e está envolvido em hipertrofia vascular e em danos aos órgãos.

**OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) é um antagonista dos receptores ET<sub>A</sub> e ET<sub>B</sub> que evita a ligação de ET-1 aos seus receptores. **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) exibe alta afinidade e ocupação prolongada dos receptores de ET nas células musculares lisas arteriais pulmonares humanas e possui propriedades físico-químicas que favorecem a penetração no tecido pulmonar, particularmente em condições de doença. Um dos metabólitos da macitentana (ACT-132577) também é farmacologicamente ativo nos receptores ET e estima-se que seja cerca de 20% tão potente quanto o fármaco original *in vitro*.

### **Propriedades Farmacocinéticas**

As propriedades farmacocinéticas de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) e de seu metabólito ativo foram estudadas principalmente em indivíduos saudáveis. A exposição à **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) em pacientes com HAP foi aproximadamente 1,2 vezes superior à observada em indivíduos saudáveis. A exposição ao seu metabólito ativo, que é aproximadamente 5 vezes menos potente que **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana), foi aproximadamente 1,3 vezes superior à observada em indivíduos saudáveis. A farmacocinética de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) em pacientes com HAP não foi influenciada pela gravidade da doença. Uma comparação de estudo cruzada mostra concentrações plasmáticas mínimas comparáveis para **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) e o seu metabólito em pacientes com HAP e HPTEC. Após a administração repetida, a farmacocinética de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) é proporcional à dose até 30 mg, inclusive.

### Absorção

As concentrações plasmáticas máximas de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) são atingidas cerca de 8 horas após a administração. Depois disso, as concentrações plasmáticas de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) e seu metabólito ativo diminuem lentamente, com uma meia-vida de eliminação aparente de aproximadamente 16 horas e 48 horas, respectivamente.

Em indivíduos saudáveis, as exposições ao **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) e seu metabólito ativo são inalteradas na presença de alimentos e, por conseguinte, **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) pode ser tomado com ou sem alimentos.

Após múltiplas doses, foram obtidas as condições de estado de equilíbrio de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) e seu metabólito ativo (ACT-132577) após 3 dias e 7 dias, respectivamente. Como previsto, a partir do t<sub>1/2</sub> observado, a acumulação de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) foi mínima (cerca de 1,5 vezes), enquanto que ACT-132577 foi cerca de 8,5 vezes. No estado de equilíbrio, os metabólitos ACT-132577 e ACT-373898 contribuíram em cerca de 74% e 3% da exposição total ao medicamento, respectivamente.

### Distribuição

**OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) e seu metabólito ativo ACT-132577 são bem distribuídos nos tecidos como indicado por um volume aparente de distribuição (V<sub>ss</sub>/F) de cerca de 50 L e 40 L, respectivamente. **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) e seu metabólito ativo são altamente ligados às proteínas plasmáticas (> 99%), principalmente à albumina e em menor extensão à glicoproteína ácida alfa-1.

### Metabolismo

**OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) tem quatro vias metabólicas primárias. Outras vias metabólicas fornecem produtos sem atividade farmacológica. Para essas vias, a CYP2C9 desempenha um papel predominante com pequenas contribuições das CYP2C8, CYP2C19 e CYP3A4. Depropilação oxidativa da sulfamida produz um metabólito farmacologicamente ativo. Esta reação é dependente do

sistema do citocromo P450, principalmente CYP3A4, com menores contribuições de CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19. O metabólito ativo circula no plasma humano e pode contribuir para o efeito farmacológico.

#### Excreção

**OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) só é excretado após metabolização extensa. A principal via de excreção é através da urina, correspondendo a cerca de 50% da dose.

#### Populações especiais

Não há efeito clinicamente relevante da idade, sexo ou origem étnica na farmacocinética de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) e seu metabólito ativo.

#### Insuficiência renal

A exposição ao **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) e seu metabólito ativo foi aumentada em 1,3 e 1,6 vezes, respectivamente, em pacientes com insuficiência renal grave. Este aumento não é considerado clinicamente relevante, mas algumas precauções devem ser tomadas em pacientes com insuficiência renal (ver seções "8 - Posologia e modo de usar" e "5 – Advertências e Precauções").

#### Insuficiência hepática

A exposição ao **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) foi reduzida em 21%, 34% e 6% e, para o metabólito ativo em 20%, 25% e 25%, em indivíduos com insuficiência hepática leve, moderada ou grave, respectivamente. Esta diminuição não é considerada clinicamente relevante, mas algumas precauções devem ser tomadas em pacientes com insuficiência hepática (ver seções "8 - Posologia e modo de usar" e "5 – Advertências e Precauções").

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

**OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) está contraindicado nos seguintes casos:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.
- **Gravidez. Categoria X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento (ver seção "5 – Advertências e Precauções).**
- Mulheres com potencial de engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes. (ver seção "5 – Advertências e Precauções").
- Amamentação (ver seção "5 – Advertências e Precauções").
- Pacientes com insuficiência hepática grave (com ou sem cirrose) (ver seção "8 - Posologia e modo de usar").
- Valores basais de transaminases hepáticas (aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT)) > 3 × LSN. (ver seções "8 - Posologia e modo de usar" e "5 – Advertências e Precauções").

**Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos de idade.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### Função hepática

Elevações de transaminases hepáticas (aspartato aminotransferase [AST], alanina aminotransferase [ALT]) têm sido associadas com hipertensão pulmonar (HP) e outros antagonistas do receptor da endotelina (AREs). **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) é contraindicado em pacientes com comprometimento hepático grave ou com níveis basais de transaminases elevadas ( $>3 \times$  limite superior do normal [LSN]), e não é recomendado em pacientes com comprometimento hepático moderado. Testes das enzimas hepáticas devem ser realizados antes do início de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) e repetidos durante o tratamento conforme indicado clinicamente. Os pacientes devem ser monitorados para sinais de danos hepáticos e monitoramento mensal dos níveis de ALT e AST é recomendado.

Se ocorrerem elevações sustentadas, inexplicáveis das transaminases clinicamente relevantes, ou se as elevações forem acompanhadas por um aumento da bilirrubina  $> 2 \times$ LSN, ou por sintomas clínicos de lesão hepática, o tratamento com **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) deve ser interrompido. O reinício de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) pode ser considerado após o retorno dos níveis das enzimas hepáticas para a faixa normal em pacientes que não experimentaram sintomas clínicos de lesão hepática.

Oriente aos pacientes a avisar e notificar sinais sugestivos de dano hepático como náuseas, vômitos, dor no quadrante direito superior, fadiga, anorexia, icterícia, urina escura, febre ou coceira.

### Concentração de hemoglobina

Tal como acontece com outros AREs, o tratamento com **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) tem sido associado a uma diminuição da concentração de hemoglobina (ver seção "9 - Reações adversas"). Em estudos controlados por placebo, diminuições na concentração da hemoglobina relacionadas ao **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) ocorreram no início e os níveis permaneceram estáveis durante o tratamento crônico. Casos de anemia que necessitam de transfusão sanguínea foram relatados com o uso de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) e outros AREs. Tratamento com **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) não é recomendado em pacientes com anemia grave. Recomenda-se que as concentrações de hemoglobina sejam medidas antes do início do tratamento e que os testes sejam repetidos, durante o tratamento, conforme clinicamente indicado.

### Doença pulmonar veno-oclusiva

Casos de edema pulmonar foram notificados com vasodilatadores (principalmente prostaciclina) quando utilizados em pacientes com doença veno-oclusiva pulmonar. Por conseguinte, se sinais de edema pulmonar ocorrerem quando **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) é administrado em pacientes com HAP ou HPTEC, a possibilidade de doença veno-oclusiva pulmonar deve ser considerada. Se confirmada a doença, descontinuar **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana).

### Uso concomitante com fortes indutores do CYP3A4

Na presença de fortes indutores do CYP3A4, a eficácia de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) pode ser reduzida. A combinação de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) com fortes indutores do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, erva de São João, carbamazepina e fenitoína) deve ser evitada (ver seção "6 - Interações medicamentosas").



#### Uso concomitante com fortes inibidores do CYP3A4

O uso concomitante de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) com fortes inibidores do CYP3A4 deve ser evitado (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, ritonavir e saquinavir) (ver seção "6 - Interações medicamentosas") uma vez que a exposição ao **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) pode ser aumentada.

#### Pacientes com insuficiência renal

Pacientes com insuficiência renal podem possuir um risco maior de apresentar hipotensão e anemia durante o tratamento com **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana). Portanto, o monitoramento da pressão sanguínea e de hemoglobina deve ser considerado. Não há experiência clínica com o uso de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) em pacientes com HAP e insuficiência renal grave concomitantes. Recomenda-se precaução nesta população. Não há experiência com o uso de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) em pacientes submetidos a diálise. Portanto, **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) não é recomendado nesta população (ver seções "8 - Posologia e modo de usar" e "3 - Características Farmacológicas").

#### Pacientes idosos

Há uma experiência clínica limitada com **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) em pacientes com idade superior a 75 anos. Portanto, **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) deve ser utilizado com precaução nesta população (ver seção "8 - Posologia e modo de usar").

#### Excipientes

**Este medicamento contém LACTOSE.** Pacientes com problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Comprimidos de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) contêm lecitina derivada da soja. Se um paciente é hipersensível à soja, **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) não deve ser utilizado (consulte a seção "4 - Contraindicações").

#### Gravidez

A HPTEC é contraindicação à gravidez, devido a um alto risco de mortalidade para a mãe e o feto. Existem dados limitados sobre a utilização de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) em mulheres grávidas. O potencial risco para os seres humanos ainda é desconhecido. Estudos em animais demonstraram teratogenicidade. Mulheres que recebem **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) devem ser avisadas sobre o risco de danos para o feto. **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) é contraindicado durante a gravidez.

#### Contraceção

##### Uso em mulheres em idade fértil

Tratamento com **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) só deve ser iniciado em mulheres em idade fértil quando a ausência de gravidez for confirmada, aconselhamento adequado sobre a contraceção fornecido, e contraceção segura for praticada (veja as seções "4 - Contraindicações" e "5 - Advertências e Precauções"). As mulheres não devem engravidar durante 1 mês após a interrupção de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana). Testes de gravidez mensais durante o tratamento com **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) são recomendados para permitir a detecção precoce de gravidez.

#### Amamentação

Não se sabe se **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) é excretado no leite materno humano. Em ratos, **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) e seus metabólitos foram excretados no leite durante a lactação. O aleitamento não é recomendado durante o tratamento com **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana).

#### Fertilidade masculina

O desenvolvimento de atrofia tubular testicular em animais machos foi observado após o tratamento com **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) (Ver seção 2 \_ Dados Pré-clínicos de Segurança). A relevância desse achado para humanos é desconhecida, mas uma deterioração da espermatogênese não pode ser descartada.

Aconselhar aos pacientes masculinos sobre os potenciais efeitos na fertilidade.

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

Não há estudos sobre o efeito de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

#### Estudos *In vitro*

A metabolização de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) no seu metabólito ativo é catalisado principalmente por CYP3A4, com menores contribuições por CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19. **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) e seu metabólito ativo não têm efeitos inibidores ou indutores relevantes sobre as enzimas do citocromo P450.

**OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) e seu metabólito ativo não são substratos da proteína de resistência a múltiplas drogas (P-gp, MDR-1) ou dos polipeptídios de transporte de ânions orgânicos (OATP1B1 e OATP1B3).

**OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) e seu metabólito ativo não são inibidores de transportadores hepáticos ou renais de drogas em concentrações clinicamente relevantes, incluindo a proteína de resistência de múltiplas drogas (P-gp, MDR-1), transportadores de múltiplas drogas e toxinas de extrusão (MATE1 e MATE2-K), bomba de exportação de sais biliares (BSEP), o polipeptídio de co-transporte dependente de sódio (NTCP), e polipeptídios de transporte de ânions orgânicos (OATP1B1 e OATP1B3).

#### Estudos *In vivo*

**Varfarina:** **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) administrado como doses múltiplas de 10 mg uma vez por dia não teve qualquer efeito sobre a exposição a S-varfarina (substrato de CYP2C9) ou R-varfarina (substrato de CYP3A4) após uma dose única de 25 mg de varfarina. O efeito farmacodinâmico da varfarina na Razão Normalizada Internacional (INR) não foi afetado por **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana). A farmacocinética de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) e seu metabólito ativo não foi afetada pela varfarina.

**Sildenafil:** No estado de equilíbrio, a exposição à sildenafil 20 mg três vezes ao dia foi aumentada em 15% durante a administração concomitante de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) 10 mg uma vez por dia. Sildenafil, um substrato da CYP3A4, não afetou a farmacocinética de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana), embora tenha ocorrido uma redução de 15% na exposição ao metabólito ativo de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana). Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes. Em um ensaio controlado com placebo em pacientes com HAP, a eficácia e segurança de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) em combinação com sildenafil foram demonstradas.

**Cetoconazol:** Na presença de cetoconazol 400 mg uma vez por dia, um forte inibidor de CYP3A4, a exposição ao **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) aumentou aproximadamente 2 vezes. A exposição ao metabólito ativo de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) foi reduzida em 26%. Deve ser evitado o uso de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) concomitantemente com fortes inibidores do CYP3A4 (ver seção "5 – Advertências e Precauções) (por exemplo: itroconazol, cetoconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, ritonavir e saquinavir).

**Fluconazol:** Na presença de fluconazol 400 mg por dia, um inibidor duplo moderado da CYP3A4 e da CYP2C9, a exposição ao **OPSUMIT**<sup>®</sup> pode aumentar aproximadamente 3-8 vezes com base na modelagem farmacocinética de base fisiológica (PBPB). Entretanto, não há mudança clinicamente relevante na exposição ao metabólito ativo de **OPSUMIT**<sup>®</sup>. Cuidado deve ser exercido quando **OPSUMIT**<sup>®</sup> é administrado concomitantemente com inibidor duplo moderado da CYP3A4 e CYP2C9 (por exemplo: fluconazol e amiodarona).

Cuidado deve ser exercido quando **OPSUMIT**<sup>®</sup> é administrado concomitantemente com inibidor moderado da CYP3A4 (por exemplo: ciprofloxacino, ciclosporina, diltiazem, eritromicina e verapamil) e com inibidor moderado da CYP2C9 (por exemplo: miconazol e piperina).

**Ciclosporina A:** O tratamento concomitante com ciclosporina A 100 mg duas vezes ao dia, um inibidor combinado do CYP3A4 e OATP, não alterou a exposição no estado de equilíbrio de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) e seu metabólito ativo de forma clinicamente relevante.

**Rifampicina:** O tratamento concomitante com rifampicina 600 mg ao dia, um potente indutor de CYP3A4, reduziu a exposição ao **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) em 79% no estado de equilíbrio, mas não afetou a exposição ao metabólito ativo. Eficácia reduzida de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) na presença de um indutor potente de CYP3A4, tal como a rifampicina, deve ser considerada (ver seção "5 – Advertências e Precauções).

**Contraceptivos hormonais:** **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) de 10 mg uma vez ao dia não afetou a farmacocinética de um contraceptivo oral (1 mg de noretisterona e etinilestradiol 35 µg).

**Medicamento Substrato de proteína de resistência ao câncer de mama (PRCM):** **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) de 10 mg uma vez ao dia não afetou a farmacocinética de riociguat ou rosuvastatina oral (riociguat 1 mg; rosuvastatina 10 mg).

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

**OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15° C a 30° C).

Este medicamento tem validade de 60 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

#### **Características físicas e organolépticas**

Comprimidos revestidos de cor esbranquiçada, biconvexos, arredondados, de 5,5 mm, com “10” gravado em um lado.

Os medicamentos não devem ser eliminados em água corrente ou lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo o medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

O tratamento só deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no tratamento da HPTEC.

Não há estudos dos efeitos de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

**OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) deve ser administrado por via oral a uma dose de um comprimido de 10 mg uma vez por dia, com ou sem alimentos. Os comprimidos revestidos por película são frágeis e devem ser engolidos inteiros com água. Doses maiores que 10 mg uma vez ao dia não foram estudadas em pacientes com HPTEC e não são recomendadas.

**OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) deve ser administrado todos os dias à mesma hora. Se o paciente esquecer uma dose de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) o paciente deve tomá-la o mais rapidamente possível e depois tomar a dose seguinte à hora habitual. O paciente deve ser instruído a não tomar duas doses ao mesmo tempo, caso uma dose tenha sido perdida.

O tratamento com **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) deve ser continuado durante o tempo que o médico indicar.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

#### Posologia em pacientes idosos

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com idade superior a 65 anos.

#### Posologia em pacientes com insuficiência hepática

Com base nos dados farmacocinéticos, não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (ver seções "5 – Advertências e Precauções" e "3- Características Farmacológicas"). Não há experiência clínica com o uso de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) em pacientes com HPTEC com insuficiência hepática moderada ou grave. **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) não deve ser iniciado em pacientes com insuficiência hepática grave, ou aminotransferases hepáticas elevadas significativamente relevantes (maiores que 3 vezes o limite superior normal (> 3 x LSN), e não é recomendado em pacientes com comprometimento hepático moderado (Ver seções 4 – Contraindicações e 5 – Advertências e Precauções).

#### Posologia em pacientes com insuficiência renal

Com base nos dados farmacocinéticos, não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal. Pacientes com insuficiência renal grave podem apresentar redução da pressão arterial no início do tratamento, e o monitoramento deve ser considerado. Não há experiência clínica com o uso de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) em pacientes com HPTEC e insuficiência renal grave concomitantes. Portanto, deve ser utilizado com cautela nessa população. Não é recomendado o uso de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) em pacientes sendo submetidos a diálise.

#### População pediátrica

A segurança e eficácia de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) em menores de 18 anos ainda não foram estabelecidas.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

#### Resumo do perfil de segurança.

As reações adversas medicamentosas mais frequentemente notificadas são nasofaringite (14%), dor de cabeça (14%) e anemia (13%), (ver seção "5 – Advertências e Precauções"). A maioria das reações adversas foram leves a moderadas em intensidade.

#### Lista tabelada de reações adversas

A segurança de **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) foi avaliada em um ensaio controlado por placebo de longa duração de 742 pacientes com HAP sintomática, em um ensaio clínico controlado por placebo com 379 pacientes de hipertensão essencial, e em um estudo controlado por placebo com 178 pacientes com fibrose pulmonar idiopática (Ver os dados da coluna "Agrupada duplo-cego na tabela abaixo). Determinação da frequência não leva em conta outros fatores, incluindo variação da duração do estudo, condições pré-existent e características iniciais dos pacientes.

Reações adversas associadas com **OPSUMIT**<sup>®</sup> (macitentana) obtidas a partir dos estudos clínicos são apresentadas nas tabelas abaixo.

**Tabela 2: Reações adversas dos estudos clínicos (HAP, fibrose pulmonar idiopática, hipertensão essencial)**

Classe de sistemas de órgãos	HAP duplo-cego (SERAPHIN)		Agrupada duplo-cego (ver acima)*		Frequência **
	OPSUMIT® (macitentana) 10 mg N = 242	Placebo N = 249	OPSUMIT® (macitentana) 10 mg N = 423	Placebo N = 370	
<b>Infecções e infestações</b>					
Nasofaringite	14%	10%	9%	7%	Muito comum
Bronquite	12%	6%	10%	6%	Muito comum
Faringite	6%	3%	4%	2%	Comum
Gripe	6%	2%	5%	2%	Comum
Infecção do trato urinário	9%	6%	6%	5%	Comum
<b>Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático</b>					
Anemia	13%	3%	11%	2%	Muito comum
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>					
Dor de cabeça	14%	9%	11%	10%	Muito comum
<b>Distúrbios vasculares</b>					
Hipotensão	7%	4,4%	5,7%	3,8%	Comum
<b>Distúrbios gerais e alterações no local de administração</b>					
Edema / retenção de fluido	21,9%	20,5%	16,3%	15,1%	Muito comum

\* Estudos agrupados duplo-cegos incluem: AC-055-302 (SERAPHIN) em HAP, AC-055-201 em hipertensão essencial e AC-055B201 em fibrose pulmonar idiopática.

\*\* As frequências são definidas como: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); pouco comum ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muito raras ( $< 1/10,000$ ).

#### Experiência a partir do estudo clínico HPTEC (AC-055E201/MERIT-1)

A segurança de OPSUMIT® (macitentana) foi avaliada em um estudo duplo-cego, placebo-controlado (AC-055E201/MERIT-1) que incluiu 80 pacientes (40 em macitentana 10 mg e 40 em placebo) com HPTEC inoperável (ver seção “Eficácia em pacientes com HPTEC”). A exposição mediana ao tratamento com OPSUMIT® (macitentana) 10 mg foi 24,2 semanas.

Não houve descontinuações de tratamento no grupo OPSUMIT® (macitentana).

A tabela abaixo apresenta as reações adversas mais frequentes com OPSUMIT® (macitentana) comparado ao placebo  $\geq 3\%$  no estudo HPTEC (AC-055E201/MERIT-1).

**Tabela 3. Reações adversas do estudo HPTEC (AC-055E201/MERIT-1) que ocorreram com mais frequência (≥ 3%) no grupo OPSUMIT® (macitentana) do que no placebo**

Classe de sistemas de órgãos	OPSUMIT® (macitentana) 10 mg N = 40 %	Placebo N = 40 %	Frequência*
<b>Distúrbios gerais e alterações no local de administração</b>			
Edema periférico	22,5%	10%	Muito comum
<b>Investigação</b>			
Hemoglobina diminuída	15%	0	Muito comum
<b>Infecções e infestações</b>			
Infecção do trato respiratório superior	7,5%	0	Comum
Faringite	5%	0	Comum

\* As frequências são definidas como: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a <1/10); pouco comum (≥ 1/1,000 a < 1/100); raras (≥ 1/10,000 a < 1/1,000); muito raras (< 1/10,000).

No estudo aberto HPTEC MERIT-2 (AC-055E202), a exposição mediana ao tratamento foi 18,4 meses até a data de corte clínica de 17 de outubro de 2017, e o perfil de segurança foi consistente com o observado no MERIT-1 (AC-055E201).

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### Hipotensão: baseado em uma avaliação global das informações de estudo clínico e pós comercialização

Edema/retenção do fluido tem sido associado com a utilização de AREs e é também uma manifestação clínica da insuficiência cardíaca direita e HAP subjacente. Casos de edema e retenção de fluidos ocorreram depois de semanas do início de tratamento com OPSUMIT® (macitentana), intervenções foram necessárias com diuréticos, manejo de fluidos ou hospitalização para tratar insuficiência cardíaca descompensada. No SERAPHIN um estudo duplo-cego de longo prazo em pacientes com HAP, a incidência de edema no grupo tratado com OPSUMIT® (macitentana) 10 mg foi de 11,0 eventos / 100 pacientes-anos, comparado a 12,5 eventos / 100 pacientes-anos no grupo tratado com placebo.

No estudo HPTEC AC-055E201/MERIT-1 de 24 semanas, duplo-cego, foram reportados EA de edema/retenção de líquido em 22,5% e 10% dos indivíduos nos grupos OPSUMIT® (macitentana) e placebo, respectivamente. EAs de edema geralmente não estavam associados a aumentos no peso corporal no início do estudo que indicassem retenção de fluidos.

#### **Alterações laboratoriais**

##### Transaminases hepáticas

A incidência de aumento das aminotransferases (ALT/AST) > 3 × LSN foi de 3,4% no grupo tratado com OPSUMIT® (macitentana) 10 mg e 4,5% no grupo tratado com placebo no SERAPHIN estudo duplo-cego em pacientes com HAP. Elevações > 5 × LSN ocorreram em 2,5% dos pacientes tratados com OPSUMIT® (macitentana) 10 mg versus 2% dos pacientes tratados com placebo.

No estudo duplo-cego de 24 semanas HPTEC AC-055E201/MERIT-1, não foram reportadas elevações nas transaminases  $> 3 \times$  LSN.

#### Hemoglobina

No SERAPHIN estudo duplo-cego em pacientes com HAP, OPSUMIT<sup>®</sup> (macitentana) 10 mg foi associado com uma diminuição média na hemoglobina de 1 g/dL versus placebo. Uma diminuição do valor basal na concentração de hemoglobina para abaixo de 10 g/dL, foi relatada em 8,7% dos pacientes tratados com OPSUMIT<sup>®</sup> (macitentana) 10 mg versus 3,4% dos pacientes com HAP tratados com placebo.

Observou-se um decréscimo médio da hemoglobina semelhante ( $\sim 0,9$  g / dL em comparação com o placebo) no estudo duplo-cego na semana 24 em pacientes com HPTEC (AC-055E201 / MERIT-1).

#### Leucócitos

Em um estudo duplo-cego em pacientes com HAP, OPSUMIT<sup>®</sup> (macitentana) 10 mg foi associado com uma diminuição na contagem média de leucócitos a partir do período basal de  $0,7 \times 10^9/L$ , versus nenhuma alteração nos pacientes tratados com placebo.

#### Plaquetas

Em um estudo duplo-cego em pacientes com HAP, OPSUMIT<sup>®</sup> (macitentana) 10 mg foi associado a uma diminuição média na contagem de plaquetas de  $17 \times 10^9/L$ , versus uma diminuição média de  $11 \times 10^9/L$  nos pacientes tratados com placebo.

#### Experiência pós-comercialização

Doenças do sistema imune: reações de hipersensibilidade (angioedema, prurido e erupção cutânea).

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: congestão nasal.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

OPSUMIT<sup>®</sup> (macitentana) foi administrado como uma dose única de até 600 mg, inclusive, em indivíduos saudáveis. Foram observados eventos adversos como dor de cabeça, náuseas e vômitos.

Em caso de superdosagem, devem ser tomadas medidas de suporte habituais, conforme requerido. Não há antídoto específico disponível.

Com base na alta ligação de OPSUMIT<sup>®</sup> (macitentana) às proteínas plasmáticas, é pouco provável que a diálise seja eficaz.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.





**DIZERES LEGAIS**

MS - 1.1236.3432

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino - CRF/SP n° 57310

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041 - São Paulo - SP - CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Patheon Itália S. p. A. - Monza - Itália.

Embalado por:

Patheon France - Bourgoin Jallieu - França

Ou

Fabricado por:

Excella GmbH & Co.KG – Feucht - Alemanha

Embalado por:

Patheon France - Bourgoin Jallieu - França

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos – SP - CNPJ 51.780.468/0002-68



® Marca Registrada.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**Essa bula foi aprovada pela ANVISA em 19/11/2020.**



CCDS 2009

VPS TV 2.0