



# Opsumit<sup>®</sup> 10mg

macitentan

Brochura para Profissionais de Saúde:  
Informação de segurança importante

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional



# Índice

1. Qual é o objetivo desta brochura?	3
2. O que é Opsumit?	3
3. Quais são as indicações de Opsumit?	3
4. Qual é a dose de Opsumit que deve ser utilizada?	3
5. É necessário algum ajuste posológico em doentes com compromisso hepático?	4
6. Quando é que Opsumit está contraindicado?	4
7. Quais são os principais riscos associados à utilização de Opsumit?	4
8. Como é que se pode prevenir e gerir o risco de anemia?	5
9. O que devo saber em relação ao risco de teratogenicidade associado a Opsumit e como pode ser prevenido?	5
10. O que significa mulheres com potencial para engravidar?	6
11. O que devo considerar antes de prescrever Opsumit a uma mulher com potencial para engravidar?	6
12. O que é considerado um método de contraceção fiável?	7
13. O que devo fazer se uma doente tratada com Opsumit ficar grávida?	7
14. O que devo saber sobre o risco de hepatotoxicidade associado a Opsumit?	8
15. Que outras informações de segurança importantes devo saber de modo a minimizar os riscos associados a Opsumit?	8
16. O que devo discutir com os meus doentes e que avaliações devem ser realizadas antes de começar o tratamento com Opsumit?	9
17. Qual é a função da lista de verificação de prescrição?	10
18. O que é o cartão do doente?	10
19. Como posso obter cópias adicionais dos materiais?	10
20. Notificação de suspeitas de Reações Adversas Medicamentosas e Gravidez	11

## 1. Qual é o objetivo desta brochura?

Esta brochura é constituída por perguntas frequentes (Frequently Asked Questions ou FAQs) para os médicos prescritores e outros profissionais de saúde que estão envolvidos no tratamento com Opsumit.

O tratamento com Opsumit apenas deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no tratamento de hipertensão arterial pulmonar (HAP).

Este documento é um sumário da informação mais importante sobre Opsumit. Por favor familiarize-se também com o Resumo das Características do Medicamento (RCM) antes de prescrever ou dispensar Opsumit.

## 2. O que é Opsumit?

O macitentano é um potente antagonista dos recetores da endotelina, ativo em ambos os recetores ETA e ETB e aproximadamente 100 vezes mais seletivo para o ETA do que o ETB 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 facto previne a ativação mediada pela endotelina de sistemas mensageiros secundários, que resultam em vasoconstrição e proliferação das células do músculo liso.

## 3. Quais são as indicações de Opsumit?

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

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

## 4. Qual é a dose de Opsumit que deve ser utilizada?

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

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

**5.**  
É necessário algum ajuste posológico em doentes com compromisso hepático?

Com base em dados farmacocinéticos (PK), não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave. No entanto, não existe experiência clínica com a utilização de Opsumit em doentes com HAP com compromisso hepático moderado ou grave. Macitentano 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 do RCM).

**6.**  
Quando é que Opsumit está contraindicado?

Opsumit está contraindicado em:

- Doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 do RCM. Por favor note que os comprimidos contêm lactose.
- Mulheres grávidas
- Mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar métodos contraceptivos fiáveis
- Mulheres a amamentar
- Doentes com compromisso hepático grave
- Doentes com valores basais das aminotransferases hepáticas (aspartato aminotransferase (AST) e/ou alanina aminotransferase (ALT)  $> 3 \times \text{ULN}$ )

**7.**  
Quais são os principais riscos associados à utilização de Opsumit?

O tratamento com Opsumit está associado ao risco de anemia, teratogenicidade e hepatotoxicidade.

**8.**  
Como é que se pode prevenir e gerir o risco de anemia?

O tratamento com Opsumit tem sido associado a reduções na concentração de hemoglobina (ver secção 4.8 do RCM). 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.

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.

Se os testes mostrarem uma redução clinicamente significativa na concentração de hemoglobina ou do hematócrito, devem ser excluídas outras causas.

**9.**  
O que devo saber em relação ao risco de teratogenicidade associado a Opsumit e como pode ser prevenido?

Não existem dados específicos ou experiência clínica relevante referentes ao potencial teratogénico de Opsumit no feto humano. Contudo, estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento em coelhos e ratos demonstraram que Opsumit é teratogénico em todas as doses testadas nestas espécies. Nestas espécies, observaram-se anomalias cardiovasculares e de fusão do arco mandibular.

O risco para os humanos é ainda desconhecido, mas devem ser tomadas precauções adequadas em mulheres com potencial para engravidar. Opsumit está contraindicado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar métodos de contraceção fiáveis.

São recomendados testes de gravidez mensais em mulheres com potencial para engravidar durante o tratamento com Opsumit para permitir a deteção precoce de gravidez. Idealmente, o teste de gravidez, a prescrição e a dispensa de Opsumit devem ocorrer no mesmo dia.

As mulheres não devem engravidar até 1 mês após a descontinuação de Opsumit.

**10.**

O que significa mulheres com potencial para engravidar?

“Mulheres com potencial para engravidar” significa qualquer mulher que não cumpra pelo menos um dos seguintes critérios:

- Ter pelo menos 50 anos e ser naturalmente amenorreica há pelo menos 1 ano (a amenorreia posterior a uma terapia anticancerígena não exclui o potencial para engravidar)
- Insuficiência ovárica precoce, confirmada por um ginecologista
- Outra deficiência documentada da função uterina ou das trompas uterinas que possa causar esterilidade
- Salpingo-ooforectomia bilateral prévia, ou histerectomia
- Genótipo XY, Síndrome de Turner, ou agenesia uterina

Mulheres com oligomenorreia, mulheres na perimenopausa e mulheres jovens que começaram a menstruar são consideradas com potencial para engravidar.

**11.**

O que devo considerar antes de prescrever Opsumit a uma mulher com potencial para engravidar?

Mulheres com potencial para engravidar não devem começar o tratamento com Opsumit exceto se:

- A ausência de gravidez tiver sido confirmada
- Tiverem sido aconselhadas acerca de contraceção
- Estiverem a usar um método de contraceção fiável
- Continuarem a utilizar um método de contraceção fiável durante o tratamento com Opsumit e até um mês após descontinuação do tratamento

São recomendados testes de gravidez mensais. Idealmente, o teste de gravidez, a prescrição e a dispensa de Opsumit devem ocorrer no mesmo dia.

**12.**

O que é considerado um método de contraceção fiável?

São considerados métodos de contraceção fiáveis os seguintes:

- Contracetivo oral, combinado ou só com progestagénio
- Progestagénio injetável
- Implantes com levonorgestrel
- Anel vaginal com estrogénio
- Adesivos contracetivos cutâneos
- Dispositivo intrauterino (DIU) ou sistema intrauterino (SIU)
- Esterilização do parceiro masculino (vasectomia com confirmação de azoospermia)
- Laqueação tubária
- Método de dupla barreira: preservativo e cone oclusivo (diafragma ou cone cervical) mais espermicida vaginal (espuma, gel, película, creme ou supositório)
- Abstinência absoluta e contínua

**13.**

O que devo fazer se uma doente tratada com Opsumit ficar grávida?

Se uma doente ficar grávida durante o tratamento com Opsumit, os riscos para o feto devem ser discutidos com a doente e deve ser tomada uma decisão sobre a interrupção do tratamento, considerando também o risco para a mãe devido a HAP.

Se uma doente ficar grávida durante o tratamento com Opsumit, por favor notifique através dos contactos disponibilizados no final deste documento.

## 14.

O que devo saber sobre o risco de hepatotoxicidade associado a Opsumit?

Os aumentos das aminotransferases hepáticas (AST, ALT) têm sido associados à HAP e aos antagonistas dos recetores da endotelina.

Opsumit não deve ser iniciado em doentes com compromisso hepático grave ou aminotransferases elevadas ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) e não está recomendado em doentes com compromisso hepático moderado.

Deve ser feita a avaliação laboratorial das enzimas hepáticas antes de se iniciar o tratamento com Opsumit.

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

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

## 15.

Que outras informações de segurança importantes devo saber de modo a minimizar os riscos associados a Opsumit?

Doentes com compromisso renal podem estar em maior risco de sofrer hipotensão e anemia durante o tratamento com macitentan. Consequentemente, deve ser considerada a monitorização da pressão arterial e da hemoglobina.

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

Na presença de indutores fortes de CYP3A4, pode ocorrer uma redução da eficácia de Opsumit. A combinação de macitentan com indutores fortes do CYP3A4 (ex.: erva de S. João, carbamazepina, fenitoína) deve ser evitada.

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

A experiência clínica é limitada em doentes com mais de 75 anos de idade, pelo que Opsumit deve ser utilizado com precaução nesta população.

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

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

## 16.

O que devo discutir com os meus doentes e que avaliações devem ser realizadas antes de começar o tratamento com Opsumit?

Deve realizar teste de gravidez, testes da função hepática e da concentração da hemoglobina antes do início do tratamento com Opsumit. Terá de informar os doentes sobre os efeitos secundários importantes associados a Opsumit, ensiná-los como reconhecer sintomas e sinais relevantes dos efeitos secundários e informá-los da necessidade de notificarem imediatamente ao médico prescritor qualquer efeito secundário que possa ocorrer.

Deve também informar as doentes do sexo feminino com potencial para engravidar dos riscos para o feto no caso de gravidez, tanto derivados da HAP como de Opsumit, e da necessidade de:

- Utilizarem um método de contraceção fiável,
- Realizarem testes de gravidez mensais
- Notificarem imediatamente uma gravidez se esta ocorrer

É extremamente importante que lembre regularmente os doentes desta informação de segurança importante durante o tratamento com Opsumit.

**17.**  
**Qual é a função da lista de verificação de prescrição?**

A lista de verificação de prescrição é uma ferramenta desenhada para o ajudar a identificar informação-chave de risco que deve ser avaliada e discutida com o doente antes de prescrever Opsumit.

Depois de completada, a lista de verificação pode ser guardada junto ao ficheiro do doente, como evidência de que o doente foi informado dos riscos associados ao tratamento com Opsumit.

**18.**  
**O que é o cartão do doente?**

O cartão do doente é um cartão desdobrável, pequeno, do tamanho de um cartão de crédito, que deve andar sempre com o doente e que contém elementos-chave sobre o seu tratamento.

Cópias em formato papel do cartão do doente são fornecidas no seu Kit do Prescritor. Encorajamo-lo a preencher os seus contactos e a dar um cartão a todos os doentes tratados com Opsumit pela primeira vez ou a doentes que peçam uma cópia, incentivando-os a andar sempre com o cartão.

Uma cópia do cartão do doente é também fornecida dentro de cada caixa de Opsumit.

**19.**  
**Como posso obter cópias adicionais dos materiais?**

Podem ser obtidas cópias adicionais dos materiais via Internet no sítio do INFARMED, I.P. em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO\\_SEGURANCA/MATERIAIS\\_EDUCACIONAIS](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/MATERIAIS_EDUCACIONAIS)

Também pode pedir cópias adicionais diretamente ao delegado de informação médica da empresa.

**20.**  
**Notificação de suspeitas de Reações Adversas Medicamentosas e Gravidez**

**É importante que notifique de imediato qualquer suspeita de reações adversas ao Opsumit**, para que se consiga uma caracterização mais completa do perfil de segurança do medicamento.

Adicionalmente, **todos os casos de gravidez** devem ser notificados à Actelion.

Qualquer suspeita de reação adversa associada à utilização de Opsumit deve ser notificada ao INFARMED, I.P., preferencialmente através do formulário online do portal RAM disponível no sítio do INFARMED, I.P. em

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

ou para

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53  
1749-004 Lisboa  
Tel: 21 798 71 40/41 | Fax: 21 798 73 97  
E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

Ou para o representante do Titular de Autorização de Introdução no Mercado, através dos seguintes contactos:

Actelion Pharmaceuticals Portugal, Lda.  
Praça Marquês de Pombal, nº15 - 8º  
1250-163 Lisboa  
Tel: 21 358 61 20 | Fax: 21 358 61 29  
E-mail: [drugsafetypt@actelion.com](mailto:drugsafetypt@actelion.com)

Para mais informação, por favor consulte o RCM, disponível no sítio do INFARMED, I.P., em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).



Actelion Pharmaceuticals Portugal  
Praça Marquês de Pombal, 15 - 8º  
1250-163 Lisboa  
Tel. 21 358 6120 | Fax 21 358 6129  
[www.actelion.com](http://www.actelion.com)