

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrOPSUMIT®

comprimés de macitentan

comprimés pelliculés

10 mg

administration orale

norme reconnue

antagoniste des récepteurs de l'endothéline

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto, Ontario
M3C 1L9

Date d'approbation initiale :
6 novembre 2013

Date de révision :
14 avril 2021

www.janssen.com/canada

Numéro de contrôle de la présentation : 246750

© 2021 Janssen Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique (Section 7)	2020-05
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières (Section 7.1.5)	2020-05

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	4
4.4 Administration.....	5
4.5 Dose oubliée.....	5
5 SURDOSAGE.....	5
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières.....	8
7.1.1 Femmes enceintes.....	8
7.1.2 Allaitement.....	8
7.1.3 Enfants.....	8
7.1.4 Personnes âgées	8
8 EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1 Aperçu des effets indésirables	9
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	9
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	10
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	11
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	12

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	12
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	12
9.4	Interactions médicament-médicament	12
9.5	Interactions médicament-aliment	15
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	15
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	15
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
10.1	Mode d'action	16
10.2	Pharmacodynamie.....	16
10.3	Pharmacocinétique.....	16
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	18
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	18
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		19
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	19
14	ESSAIS CLINIQUES.....	19
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	19
14.2	Résultats de l'étude	20
15	MICROBIOLOGIE.....	27
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	27
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		30

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

OPSUMIT® (macitentan) est indiqué pour :

- le traitement à long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP, groupe I de la classification de l'OMS) afin de réduire la morbidité chez les patients des classes fonctionnelles II ou III de l'OMS qui présentent une HTAP idiopathique ou héritable, ou associée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale.

OPSUMIT® est efficace en monothérapie ou en association avec des inhibiteurs de la phosphodiesterase-5.

1.1 Enfants

Enfants (moins de 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'OPSUMIT® chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (65 ans ou plus) : Dans l'étude clinique portant sur OPSUMIT® dans le traitement de l'HTAP, sur la totalité des participants, 14 % étaient âgés de 65 ans ou plus.

2 CONTRE-INDICATIONS

OPSUMIT® (macitentan) est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour consulter la liste complète des ingrédients (voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#));
- chez les femmes enceintes ou qui peuvent le devenir (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes](#));
- chez les femmes qui allaitent (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.2 Allaitement](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie recommandée d'OPSUMIT® (macitentan) est de 10 mg une fois par jour.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

On ne dispose d'aucune expérience clinique sur l'utilisation d'OPSUMIT® chez les patients atteints d'HTAP qui présentent une insuffisance hépatique modérée ou grave. Par conséquent, l'utilisation d'OPSUMIT® dans cette population de patients n'est pas recommandée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)). Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave peuvent présenter un plus grand risque d'hypotension et d'anémie au cours d'un traitement par le macitentan. Il faut donc envisager de surveiller la tension artérielle et le taux d'hémoglobine. Puisqu'on ne dispose d'aucune expérience sur l'utilisation d'OPSUMIT® chez les patients sous dialyse, OPSUMIT® n'est pas recommandé dans cette population (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

Personnes âgées (65 ans ou plus)

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients âgés de plus de 75 ans, le macitentan doit être utilisé avec prudence dans cette population (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, Personnes âgées \(65 ans ou plus\)](#)).

Enfants (moins de 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'OPSUMIT® chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

4.4 Administration

OPSUMIT® doit être pris par voie orale à une dose de 10 mg une fois par jour, avec ou sans nourriture.

4.5 Dose oubliée

Si une dose d'OPSUMIT® est oubliée, elle doit être prise dès que l'oubli est constaté.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage d'OPSUMIT® (macitentan) n'a été rapporté jusqu'ici. Dans une étude clinique menée chez des sujets en santé à qui on a administré une dose unique de macitentan allant jusqu'à 600 mg, les événements indésirables suivants ont été observés : céphalées, nausées et vomissements. En cas de surdose, il faut prendre les mesures de soutien habituelles au besoin. Puisque le degré de liaison aux protéines du macitentan est élevé, il est peu probable qu'une dialyse soit efficace.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé pelliculé à 10 mg	Lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polysorbate 80, povidone, glycolate d'amidon sodique de type A, alcool polyvinylique, lécithine de soya, talc, dioxyde de titane et gomme de xanthane

OPSUMIT® (macitentan) est offert en comprimés pelliculés à prise orale dosés à 10 mg. Chaque comprimé pelliculé biconvexe est rond et blanc, et porte des deux côtés le chiffre « 10 » marqué en creux.

Les comprimés OPSUMIT® sont offerts :

- en plaquettes alvéolées en PVC, PE, PVDC et aluminium contenant 30 comprimés dans une boîte.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Hématologique

Comme le traitement par d'autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE), le traitement par OPSUMIT® (macitentan) a été associé à une diminution du taux d'hémoglobine. Les diminutions du taux d'hémoglobine liées à OPSUMIT® se sont produites au début du traitement et n'étaient pas progressives; le taux d'hémoglobine s'est stabilisé dans les 12 premières semaines de traitement et est resté stable pendant le traitement chronique. Des cas d'anémie ayant nécessité une transfusion ont été signalés chez des patients traités par OPSUMIT® ou d'autres ARE. L'instauration d'un traitement par OPSUMIT® n'est pas recommandée chez les patients présentant une anémie sévère.

Il est recommandé de mesurer le taux d'hémoglobine avant le début du traitement, après un mois de traitement, puis de façon périodique selon le tableau clinique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Surveillance et tests de laboratoire](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Des augmentations des transaminases hépatiques (AST/ALT) ont été associées à l'HTAP et à d'autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE). Dans une étude de phase III à double insu et contrôlée par placebo portant sur les résultats à long terme obtenus avec OPSUMIT®, l'incidence d'une augmentation des taux d'ALT de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) était de 3,4 % dans le groupe recevant OPSUMIT® à 10 mg et de 1,6 % dans le groupe recevant le placebo. Cependant, par comparaison au placebo, OPSUMIT® à 10 mg n'a pas été associé à des incidences plus élevées d'augmentation en cours de traitement des taux d'AST et/ou d'ALT de plus de 3 fois la LSN (3,4 % dans le groupe

OPSUMIT® à 10 mg et 4,5 % dans le groupe placebo). L'incidence de taux élevés de transaminases de plus de 8 fois la LSN était de 2,1 % dans le groupe macitentan à 10 mg et de 0,4 % dans le groupe placebo. Des cas de lésions hépatiques ont été signalés post-commercialisation chez les patients prenant OPSUMIT® (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [8.5 Effets indésirables du médicament après la mise en marché](#), [Affections gastro-intestinales](#)). Un traitement par OPSUMIT® ne doit pas être entrepris chez les patients présentant un taux élevé de transaminases (élévation de plus de 3 fois la LSN) au départ et n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à grave (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [Considérations posologiques](#), [Patients atteints d'insuffisance hépatique](#)).

Il faut mesurer les taux d'enzymes hépatiques avant le début du traitement par OPSUMIT®. Par la suite, il est recommandé de faire ces analyses une fois par mois pendant la première année de traitement. On peut ensuite mesurer les taux d'enzymes hépatiques à intervalles plus espacés pendant la suite du traitement, selon le tableau clinique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Surveillance et tests de laboratoire](#)).

Si une augmentation inexplicée, mais pertinente sur le plan clinique, des transaminases se produit ou si cette augmentation est accompagnée d'une augmentation du taux de bilirubine de plus de deux fois la LSN ou de symptômes cliniques d'une atteinte hépatique (p. ex. un ictère), il faut interrompre le traitement par OPSUMIT®. La reprise du traitement par OPSUMIT® peut être envisagée lorsque les taux d'enzymes hépatiques sont revenus dans les limites de la normale chez les patients qui n'ont pas présenté de symptômes cliniques d'une atteinte hépatique (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Surveillance et tests de laboratoire

Hématologique : Il est recommandé de mesurer le taux d'hémoglobine avant le début du traitement, après un mois de traitement, puis de façon périodique selon le tableau clinique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Hématologique](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Hépatique/biliaire/pancréatique : Le dosage des enzymes hépatiques doit être réalisé avant le début du traitement par OPSUMIT®, puis une fois par mois pendant la première année de traitement. Il peut ensuite être réalisé à des intervalles plus espacés pendant la suite du traitement, selon le tableau clinique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Maladie veino-occlusive pulmonaire

Des cas d'œdème pulmonaire ont été signalés chez des patients atteints de maladie veino-occlusive pulmonaire prenant des vasodilatateurs (principalement des prostacyclines). Par conséquent, si des signes d'œdème pulmonaire se manifestent lorsque OPSUMIT® est administré à des patients atteints d'HTAP, la présence possible d'une maladie veino-occlusive pulmonaire doit être envisagée.

Rénal

Patients atteints d'insuffisance rénale : Les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave peuvent être exposés à un plus grand risque d'hypotension et d'anémie au cours d'un traitement par le macitentan. Il faut donc envisager de surveiller la tension artérielle et le taux d'hémoglobine. Puisqu'on ne dispose d'aucune expérience sur l'utilisation d'OPSUMIT® chez les patients sous dialyse, OPSUMIT® n'est pas recommandé dans cette population.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Fertilité

Dans une étude à répartition aléatoire et contrôlée par placebo menée auprès de sujets en santé, l'administration de macitentan à raison de 10 mg pendant plus de 12 semaines n'a pas été associée à une diminution pertinente sur le plan clinique de la numération moyenne des spermatozoïdes. Les modifications de la morphologie et de la motilité des spermatozoïdes qui ont été observées étaient dans les limites de la variabilité des mesures. Toutefois, des diminutions de la numération des spermatozoïdes ont été observées chez les patients prenant des ARE et on ne peut exclure complètement une altération de la spermatogénèse.

Dans des études de toxicité avec administration de doses répétées, des altérations pathologiques des testicules (dilatation, dégénérescence et/ou atrophie des tubes séminifères, et/ou hypospermatogénèse) sont survenues chez les rats ou les chiens exposés à des doses de plus de 18 fois supérieures à l'exposition humaine (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie, Toxicité pour la reproduction](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'HTAP est une contre-indication à la grossesse en raison du risque élevé de mortalité pour la mère et le fœtus. Les données sur l'utilisation d'OPSUMIT[®] chez les femmes enceintes sont limitées. Le risque potentiel chez l'humain est encore inconnu. Dans les études menées chez l'animal, le macitentan était tératogène chez le lapin et le rat entraînant des anomalies cardiovasculaires et de fusion de l'arc mandibulaire à toutes les doses étudiées. Les femmes recevant OPSUMIT[®] doivent être informées du risque pour le fœtus. OPSUMIT[®] est contre-indiqué pendant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Un traitement par OPSUMIT[®] ne doit être instauré chez les femmes en mesure de procréer que si on a exclu la présence d'une grossesse, que des conseils appropriés sur la contraception ont été donnés à ces patientes et qu'une méthode contraceptive fiable est utilisée. Les patientes ne doivent pas devenir enceintes au cours du mois qui suit l'arrêt du traitement par OPSUMIT[®]. Il est recommandé d'effectuer un test de grossesse tous les mois pendant le traitement par OPSUMIT[®] pour détecter rapidement une grossesse.

7.1.2 Allaitement

On ignore si le macitentan est excrété dans le lait humain. Chez la rate, le macitentan et ses métabolites ont été excrétés dans le lait maternel pendant la lactation. L'allaitement est contre-indiqué pendant un traitement par OPSUMIT[®] (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.3 Enfants

Enfants (moins de 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'OPSUMIT[®] chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Enfants](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (65 ans ou plus) : Dans l'étude clinique portant sur OPSUMIT[®] dans le traitement de l'HTAP, sur la totalité des participants, 14 % étaient âgés de 65 ans ou plus. En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients âgés de plus de 75 ans, le macitentan

doit être utilisé avec prudence dans cette population (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez plus de 3 % des patients comparativement au placebo) sont les suivants : rhinopharyngite (14 %), céphalées (14 %), anémie (13 %), bronchite (12 %), infection urinaire (9 %), pharyngite (6 %) et grippe (6 %).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les données sur l'innocuité d'OPSUMIT® (macitentan) proviennent d'un essai clinique à long terme, contrôlé par placebo qui a été mené auprès de 742 patients atteints d'HTAP. Des doses de 3 et de 10 mg d'OPSUMIT® ont été administrées une fois par jour. Les données sur l'innocuité de la dose recommandée de 10 mg d'OPSUMIT® sont présentées ci-dessous. Dans cet essai, la période d'exposition à OPSUMIT® allait jusqu'à 3,6 ans (n = 542 pour une période d'un an; n = 429 pour une période de 2 ans; n = 98 pour une période de plus de 3 ans). L'incidence globale d'abandons du traitement en raison d'événements indésirables (EI) était de 11 % (26/242 patients) pour OPSUMIT® à 10 mg et de 12 % (31/249 patients) pour le placebo. L'incidence globale des EI graves était de 45 % (109/242 patients) pour OPSUMIT® à 10 mg et de 55 % (137/249 patients) pour le placebo.

La majorité des EI étaient d'intensité légère à modérée. Le Tableau 1 présente les EI apparus en cours de traitement qui ont été signalés par plus de 3 % des patients dans le groupe recevant OPSUMIT® à 10 mg et plus fréquemment qu'avec le placebo par plus de 3 %.

Tableau 1: Effets indésirables apparus en cours de traitement signalés par plus de 3 % des patients recevant OPSUMIT® et plus fréquemment qu'avec le placebo par plus de 3 %

Classe de système-organe / Événements indésirables (EI)	OPSUMIT® à 10 mg (n = 242) (%)	Placebo (n = 249) (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	13	3
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	14	10
Bronchite	12	6
Infection urinaire	9	6
Pharyngite	6	3
Grippe	6	2
Affections du système nerveux		
Céphalée	14	9

L'hypotension a été associée à l'utilisation des ARE. Dans une étude à long terme, à double insu menée auprès de patients atteints d'HTAP, l'hypotension a été signalée comme EI par 7,0 % des patients recevant du macitentan à 10 mg et par 4,4 % des patients recevant le placebo, ce qui correspond à 3,5 événements/100 années-patients pour le macitentan à 10 mg et à 2,7 événements/100 années-patients pour le placebo.

L'œdème et la rétention hydrique ont été associés à l'utilisation des ARE et sont également des manifestations cliniques d'une insuffisance cardiaque droite et d'une HTAP sous-jacente. Dans une étude à long terme, à double insu menée auprès de patients atteints d'HTAP, l'incidence de l'œdème était de 21,9 % dans le groupe recevant du macitentan à 10 mg et de 20,5 % dans celui recevant le placebo, ce qui correspond à 11,0 événements/100 années-patients pour le macitentan à 10 mg et à 12,5 événements/100 années-patients pour le placebo.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie, éosinophilie, hémorragie, leucopénie, lymphadénite, polyglobulie

Affections cardiaques : flutter auriculaire, tachycardie auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, bloc de branche droit, épanchement péricardique, tachycardie supraventriculaire

Affections de l'oreille et du labyrinthe : vertige

Affections oculaires : cataracte, conjonctivite, augmentation de la sécrétion lacrymale, vision trouble

Affections gastro-intestinales : douleur abdominale, colite, constipation, diverticule intestinal, intoxication alimentaire, gastrite érosive, hémorroïdes, syndrome du côlon irritable, parodontite, douleur dentaire

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : syndrome grippal, douleur thoracique non cardiaque, mort subite

Affections hépatobiliaires : lithiase biliaire, hyperbilirubinémie

Affections du système immunitaire : hypersensibilité médicamenteuse

Infections et infestations : infection de l'oreille, furoncle, gastro-entérite virale, infection

parasitaire, infection des voies respiratoires inférieures, herpès buccal, pullulation bactérienne, strongyloïdose, amygdalite, abcès dentaire, trachéite

Lésions, intoxications et complications d'interventions : piqûre par un arthropode, contusion, lacération

Investigations : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la créatininémie, augmentation de l'urée sanguine, diminution de l'hématocrite, diminution de l'hémoglobine, diminution de la numération plaquettaire, diminution de la numération érythrocytaire, perte de poids, diminution du nombre de globules blancs

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperkaliémie, hyponatrémie

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthrite, chondrite costale, syndrome douloureux myofascial, spasmes musculaires, arthrose, ostéochondrose, fasciite plantaire, sclérodémie systémique

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et les polypes) : léiomyome utérin

Affections du système nerveux : étourdissements à l'effort, migraine, névralgie, sciatique

Affections psychiatriques : anxiété, diminution de l'activité

Affections des organes de reproduction et du sein : aménorrhée, gynécomastie, ménorragie, métrorragie, kyste de l'ovaire, érosion cervicale utérine

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : hyperréactivité bronchique, maladie pulmonaire obstructive chronique, dysphonie, dyspnée à l'effort, hydrothorax, hypoxie, congestion nasale, douleur oropharyngée, toux productive, insuffisance respiratoire, rhinite allergique, rhinorrhée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : dermatite allergique, eczéma, érythème, réaction de photosensibilité, prurit, enflure du visage, urticaire

Affections vasculaires : bouffée congestive, hématome, bouffée de chaleur, hypotension orthostatique, thrombophlébite, varice

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Hémoglobine : Dans une étude à double insu menée chez des patients atteints d'HTAP, OPSUMIT® à 10 mg a été associé à une diminution moyenne du taux d'hémoglobine de 1,0 g/dL comparativement au placebo. Une diminution du taux d'hémoglobine en dessous de 10 g/dL a été signalée chez 8,7 % des patients recevant OPSUMIT® à 10 mg et chez 3,4 % des patients recevant le placebo (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#)).

Transaminases hépatiques : L'incidence de l'augmentation des transaminases (ALT et AST) de plus de 3 fois la LSN était de 3,4 % avec OPSUMIT® à 10 mg et de 4,5 % avec le placebo dans une étude à double insu menée auprès de patients atteints d'HTAP. Une augmentation de plus de 5 fois la LSN s'est produite chez 2,5 % des patients recevant OPSUMIT® à 10 mg et chez 2 % des patients recevant le placebo (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Des augmentations des transaminases hépatiques (ALT, AST) et des lésions hépatiques ont été signalées avec l'utilisation d'OPSUMIT®. Dans la plupart des cas, d'autres causes ont pu être identifiées (insuffisance cardiaque, congestion hépatique, hépatite auto-immune). Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline ont été associés à des augmentations des transaminases, à une hépatotoxicité et à des cas d'insuffisance hépatique.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Outre les événements indésirables signalés dans les études cliniques, les événements indésirables suivants ont été rapportés après la mise en marché d'OPSUMIT®. Comme ces effets sont rapportés de manière spontanée par une population de patients de taille indéterminée, il est impossible d'en estimer leur fréquence.

Affections gastro-intestinales : augmentation des transaminases hépatiques (ALT, AST), lésions hépatiques

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : œdème/rétention liquidienne

Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité (angioœdème, prurit et éruption cutanée)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : congestion nasale

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La métabolisation du macitentan en son métabolite actif est catalysée principalement par le CYP3A4 et dans une moindre mesure par le CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C19.

À des concentrations pertinentes sur le plan clinique, le macitentan et son métabolite actif n'exercent aucun effet inhibiteur ou inducteur pertinent sur les enzymes CYP.

Le macitentan n'est ni un substrat ni un inhibiteur de la protéine associée à la multirésistance aux médicaments (p-glycoprotéine [P-gp], MRP1). À des concentrations pertinentes sur le plan clinique, le métabolite actif du macitentan n'est pas un inhibiteur de la Pgp. À des concentrations pertinentes sur le plan clinique, le macitentan et son métabolite actif ne sont ni des substrats ni des inhibiteurs des polypeptides transporteurs d'anions organiques OATP1B1 et OATP1B3.

À des concentrations pertinentes sur le plan clinique, le macitentan et son métabolite actif ne sont pas des inhibiteurs des transporteurs d'influx OCT1, OCT2, OAT1 et OAT ni des pompes à efflux de médicaments que sont BCRP, MATE-1 et MATE2-K.

À des concentrations pertinentes sur le plan clinique, le macitentan et son métabolite actif n'interagissent pas avec les protéines qui interviennent dans le transport hépatique des sels biliaires, c.-à-d. la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP pour *bile salt export pump*) et le polypeptide co-transporteur sodium-taurocholate (NTCP pour *sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide*).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 2 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Sildénafil	EC	<p>À l'état d'équilibre chez des volontaires en santé, l'exposition au sildénafil à raison de 20 mg trois fois par jour a été augmentée de 15 % pendant l'administration concomitante de macitentan à raison de 10 mg une fois par jour. Le sildénafil, un substrat de l'isoenzyme CYP3A4, n'a pas modifié la pharmacocinétique du macitentan, bien qu'il ait entraîné une diminution de 15 % de l'exposition au métabolite actif du macitentan. Ces modifications ne sont pas considérées comme étant pertinentes sur le plan clinique.</p> <p>Un essai contrôlé par placebo mené chez des patients atteints d'HTAP a démontré l'efficacité et l'innocuité du macitentan à 10 mg administré en association avec du sildénafil.</p>	Aucun ajustement de la dose nécessaire.
Contraceptifs hormonaux	T	Le macitentan à raison de 10 mg une fois par jour n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques d'un contraceptif par voie orale (noréthistérone à 1 mg et éthinylestradiol à 35 µg).	Aucun ajustement de la dose nécessaire.
Warfarine	EC	Chez des volontaires en santé recevant de la warfarine à raison de 25 mg, des doses quotidiennes de macitentan n'ont exercé aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la warfarine S (substrat de l'isoenzyme CYP2C9) ou de la warfarine R (substrat de l'isoenzyme CYP3A4). L'effet pharmacodynamique de la warfarine sur le rapport international normalisé (RIN) n'a pas été modifié par le macitentan. La warfarine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du macitentan et de son métabolite actif.	Aucun ajustement de la dose nécessaire.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 (kétoconazole)	EC	En présence de kétoconazole à raison de 400 mg par jour, un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4, l'exposition au macitentan a été multipliée environ par deux chez des volontaires en santé. L'exposition au métabolite actif du macitentan a été diminuée de 26 %. La signification clinique de ces modifications est inconnue.	Faire preuve de prudence lorsque le macitentan est administré en concomitance avec des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex., itraconazole, kétoconazole, voriconazole, clarithromycine, néfazodone, ritonavir, saquinavir).
Inhibiteurs modérés doubles ou combinés du CYP3A4 et du CYP2C9 (fluconazole)	T	En présence de fluconazole à raison de 400 mg par jour, un inhibiteur modéré double du CYP3A4 et du CYP2C9, l'exposition au macitentan pourrait être multipliée environ par 3,8 ou plus chez les métaboliseurs lents, d'après une modélisation pharmacocinétique physiologique. Toutefois, il n'y a pas eu de changement pertinent sur le plan clinique dans l'exposition au métabolite actif du macitentan et la signification clinique de ces observations est inconnue. Il convient néanmoins de tenir compte des limites d'un tel modèle.	Faire preuve de prudence lorsque le macitentan est administré en concomitance avec des inhibiteurs doubles et des inhibiteurs modérés doubles du CYP3A4 et du CYP2C9 (p. ex. fluconazole, amiodarone). Il faut aussi faire preuve de prudence lorsque le macitentan est administré en concomitance à la fois avec un inhibiteur modéré du CYP3A4 (p. ex. ciprofloxacine, cyclosporine, diltiazem, érythromycine, vérapamil) et un inhibiteur modéré du CYP2C9 (p. ex. miconazole).

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Cyclosporine A	EC	Chez des volontaires en santé, un traitement concomitant par la cyclosporine A à raison de 100 mg deux fois par jour, un inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 et des polypeptides transporteurs d'anions organiques, n'a pas modifié, à l'état d'équilibre, l'exposition au macitentan et à son métabolite actif dans une mesure pertinente sur le plan clinique.	Aucun ajustement de la dose nécessaire.
Rifampicine	EC	Chez des volontaires en santé, un traitement concomitant par la rifampicine à raison de 600 mg par jour, un inducteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4, a diminué, à l'état d'équilibre, de 79 % l'exposition au macitentan (ASC), mais n'a pas modifié l'exposition au métabolite actif. Il faut tenir compte de la diminution de l'efficacité du macitentan en présence d'un inducteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4, comme la rifampicine.	Éviter d'associer le macitentan à des inducteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4.
Médicaments qui sont des substrats de la protéine de résistance au cancer du sein		L'administration de macitentan à raison de 10 mg une fois par jour n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la rosuvastatine orale à 10 mg.	Aucun ajustement de la dose nécessaire.
Riociguat		L'administration de macitentan à raison de 10 mg une fois par jour n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du riociguat oral à 1 mg.	Aucun ajustement de la dose nécessaire.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Puisque l'exposition au macitentan et à son métabolite actif n'est pas modifiée par la présence d'aliments, le macitentan peut être administré avec ou sans nourriture.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions entre le macitentan et les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les effets du macitentan sur les essais de laboratoire n'ont pas été établis.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'endothéline-1 (ET-1) et ses récepteurs (ET_A et ET_B) médient divers effets nocifs comme une vasoconstriction, une fibrose, une prolifération, une hypertrophie et une inflammation. Dans des maladies comme l'HTAP, le système endothéline local est régulé à la hausse et participe à l'hypertrophie vasculaire et aux lésions des organes.

Le macitentan est un antagoniste des récepteurs ET_A et ET_B, actif par voie orale, qui empêche l'ET-1 de se lier à ses récepteurs. Le macitentan montre une forte affinité pour les récepteurs de l'ET et occupe de façon soutenue les récepteurs de l'ET des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires humaines. De plus, le macitentan possède des propriétés physicochimiques qui favorisent sa pénétration dans le tissu pulmonaire. Dans les études menées chez l'animal, la pénétration du macitentan dans le tissu pulmonaire était plus élevée chez les rats chez lesquels une hypertension pulmonaire avait été induite que chez les rats normaux.

Dans des modèles d'hypertension pulmonaire, le macitentan a sélectivement abaissé la pression artérielle pulmonaire moyenne sans modifier la tension artérielle systémique, a réduit l'hypertrophie des artères pulmonaires et le remodelage du ventricule droit, et a prolongé la survie de façon significative des rats traités comparativement aux rats recevant l'excipient.

10.2 Pharmacodynamie

Chez des sujets en santé, le macitentan a entraîné une augmentation liée à la dose des concentrations plasmatiques d'ET-1 à des doses uniques et multiples.

Électrophysiologie cardiaque : Dans une étude croisée, à quatre volets, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et avec comparateur actif chez des sujets en santé, des doses répétées de 10 et de 30 mg de macitentan n'ont exercé aucun effet significatif sur l'intervalle QTc.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du macitentan et de son métabolite actif a été étudiée principalement chez des sujets en santé. Une comparaison entre les études montre que les expositions au macitentan et à son métabolite actif chez les patients atteints d'HTAP sont similaires à celles observées chez les sujets en santé. La gravité de l'HTAP n'influe pas sur les concentrations minimales plasmatiques du macitentan.

Après l'administration de doses répétées d'au plus 30 mg, les paramètres pharmacocinétiques du macitentan étaient proportionnels à la dose.

Absorption : Les concentrations plasmatiques maximales du macitentan sont atteintes environ 8 heures après son administration. Ensuite, les concentrations plasmatiques du macitentan et de son métabolite actif diminuent lentement; la demi-vie d'élimination apparente est d'environ 16 heures pour le macitentan et d'environ 48 heures pour le métabolite actif. Chez les sujets en santé, la prise d'aliments ne modifie pas l'exposition au macitentan et à son métabolite actif; par conséquent le macitentan peut être pris avec ou sans aliments.

Distribution : Le macitentan et son métabolite actif ACT-132577 sont bien distribués dans les

tissus comme l'indique leurs volumes de distribution apparents (V_{ss}/F) d'environ 50 L et 40 L, respectivement. Le macitentan et son métabolite actif se lient aux protéines plasmatiques dans une forte proportion (plus de 99 %), surtout à l'albumine et dans une moindre mesure à l'alpha-1 glycoprotéine acide.

Métabolisme : Le macitentan possède quatre voies métaboliques principales. Le macitentan subit principalement une dépropylation oxydative du sulfamide pour former un métabolite actif sur le plan pharmacologique. Cette réaction dépend du système du cytochrome P450, principalement de l'isoenzyme CYP3A4 et dans une faible mesure de l'isoenzyme CYP2C19. De très petites quantités du métabolite actif sont également produites par les isoenzymes CYP2C8 et CYP2C9. Le métabolite actif circule dans le plasma humain et peut contribuer à l'effet pharmacologique global.

D'autres voies métaboliques conduisent à la formation de métabolites sans activité pharmacologique. Pour ces voies métaboliques, le CYP2C9 joue un rôle prédominant avec des contributions mineures du CYP2C8, CYP2C19 et CYP3A4.

Élimination : Le macitentan est excrété uniquement après avoir subi un métabolisme important. Il est principalement excrété par le rein; environ 50 % de la dose est excrétée dans l'urine.

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants : Les paramètres pharmacocinétiques du macitentan et de son métabolite ACT-132577 ont été évalués chez 16 patients pédiatriques (5 étaient âgés de 6 à 11 ans et 11 étaient des adolescents âgés de 12 à 17 ans) atteints d'hypertension artérielle pulmonaire. Les patients pédiatriques dans le sous-groupe de poids corporel supérieur ou égal à 25 kg et inférieur à 50 kg ont reçu 7,5 mg de macitentan une fois par jour (8 patients). Une dose de 10 mg une fois par jour de macitentan a été administrée aux patients pédiatriques dont le poids corporel était supérieur ou égal à 50 kg (8 patients).

L'exposition au macitentan, d'après la C_{max} et l' ASC_{T_r} , était dans une plage similaire indépendamment du poids et de l'âge. Comparativement aux données chez les adultes provenant de 20 patients traités par le macitentan à 10 mg une fois par jour dans le cadre de l'étude AC-055-303 (la sous-étude SERAPHIN sur la pharmacocinétique), l'exposition au macitentan semblait être légèrement plus faible chez les enfants que chez les adultes, alors qu'il n'y avait aucune indication de différences quant à l'exposition à son métabolite ACT-132577 chez les enfants.

Âge/origine ethnique/sexe : L'âge, le sexe et l'origine ethnique n'ont aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du macitentan et de son métabolite actif.

Insuffisance hépatique : L'exposition au macitentan a diminué de 21 %, de 34 % et de 6 % et celle du métabolite actif, de 20 %, de 25 % et de 25 % chez les sujets atteints respectivement d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave. Cette diminution n'est pas considérée comme étant pertinente sur le plan clinique.

Insuffisance rénale : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, l'exposition au macitentan et à son métabolite actif a augmenté respectivement de 1,3 et 1,6 fois. Ces augmentations ne sont pas considérées comme étant pertinentes sur le plan clinique.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).
Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune information n'est disponible pour ce produit pharmaceutique

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

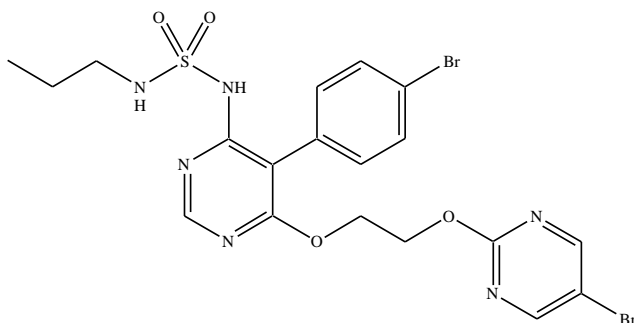
Substance pharmaceutique

Nom propre : macitentan

Nom chimique : N-[5-(4-bromophényle)-6-[2-[(5-bromo-2-pyrimidinyle)oxy]éthoxy]-4-pyrimidinyle]-N'-propylsulfamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₉H₂₀Br₂N₆O₄S, 588,27

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le macitentan est une poudre cristalline, insoluble dans l'eau. À l'état solide, le macitentan est très stable, non hygroscopique et ne craint pas la lumière.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Hypertension artérielle pulmonaire

Une étude de phase III multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, en groupes parallèles et axée sur les événements et portant sur les résultats (AC-055-302/SERAPHIN) a été menée auprès de 742 patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) symptomatique qui ont été répartis aléatoirement dans trois groupes de traitement (placebo [n = 250], macitentan à 3 mg [n = 250] ou OPSUMIT® (macitentan) à 10 mg [n = 242] une fois par jour). Au début de l'étude, la majorité des patients inscrits (64 %) recevaient un traitement spécifique contre l'HTAP à dose constante, un inhibiteur de la phosphodiesterase à prise orale (61 %) et/ou un prostanoloïde à prise orale ou par inhalation (6 %). Le critère d'évaluation primaire était le temps écoulé avant la survenue d'un premier événement de morbidité ou de mortalité, jusqu'à la fin du traitement à double insu; cet événement était défini comme étant un décès, une septostomie atriale, une greffe du poumon ou le début d'un traitement par prostanoloïde par voie intraveineuse (i.v.) ou sous-cutanée (s.c.), ou une aggravation autre de l'HTAP. Une aggravation autre de l'HTAP était définie comme étant la présence simultanée des trois éléments suivants : une diminution soutenue d'au moins 15 % de la distance de marche de 6 minutes (au test de la distance de marche de 6 minutes [TM6]) par rapport au début de l'étude; une aggravation des symptômes de l'HTAP (aggravation de la classe fonctionnelle de l'OMS ou de l'insuffisance cardiaque droite) et la nécessité d'instaurer un

nouveau traitement contre l'HTAP. Tous les événements ont été confirmés en insu par un comité d'adjudication indépendant.

La durée médiane du traitement était de 101 semaines pour le groupe recevant le placebo, de 116 semaines pour le groupe recevant du macitentan à 3 mg et de 118 semaines pour le groupe recevant du macitentan à 10 mg, jusqu'à un maximum de 188 semaines pour le traitement par le macitentan.

L'efficacité a été évaluée jusqu'à la fin du traitement à double insu. La fin du traitement coïncidait avec la fin de l'étude pour les patients qui terminaient l'étude comme prévu ou survenait plus tôt en cas d'arrêt prématuré du traitement à l'étude. Chez les patients qui avaient arrêté le traitement avant la fin de l'étude, un traitement contre l'HTAP, y compris OPSUMIT® à 10 mg, peut avoir été instauré. Tous les patients faisaient l'objet d'un suivi jusqu'à la fin de l'étude pour déterminer leur statut vital. Le taux de détermination du statut vital à la fin de l'étude était supérieur à 95 %.

L'âge moyen de tous les patients était 46 ans (allant de 12 à 85 ans); la majorité des patients étaient caucasiens (55 %) et de sexe féminin (77 %). Environ 52 %, 46 % et 2 % des patients présentaient respectivement une HTAP de classe fonctionnelle OMS II, III ou IV.

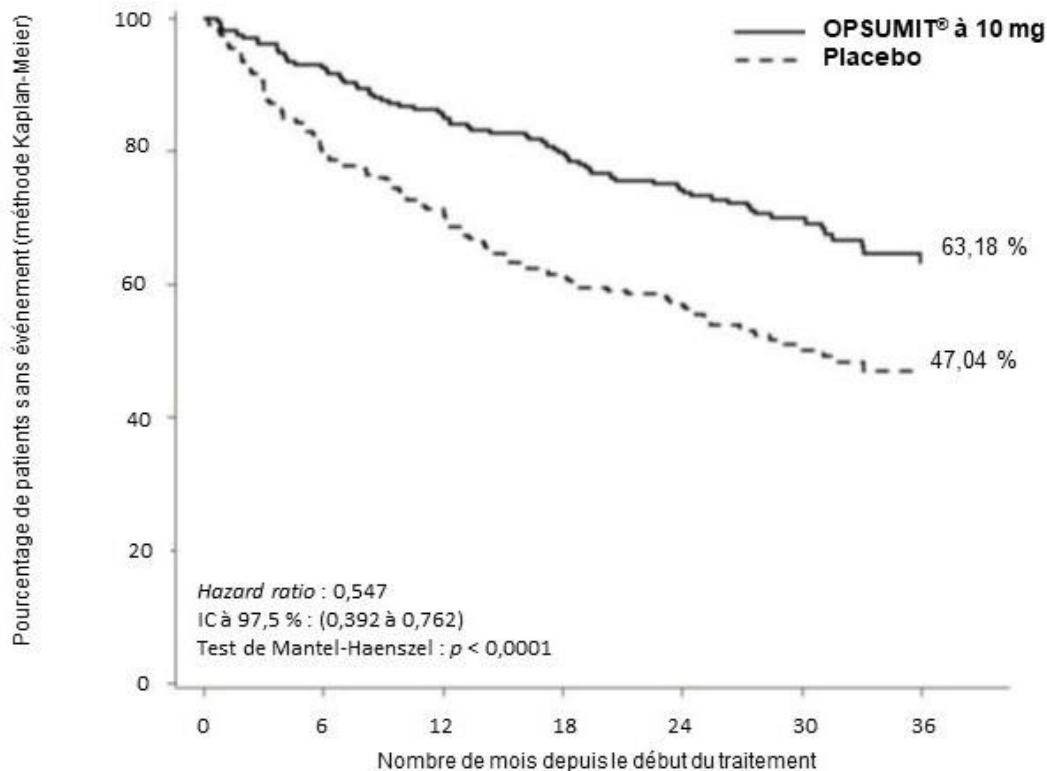
L'HTAP idiopathique ou héritable était l'étiologie la plus fréquente dans la population de l'étude (57 %), suivie de l'HTAP associée à une connectivite (31 %), de l'HTAP associée à une cardiopathie congénitale avec shunts (8 %) et de l'HTAP associée à d'autres étiologies (médicaments et toxines [3 %] et VIH [1 %]).

14.2 Résultats de l'étude

Critères d'évaluation

Le traitement par OPSUMIT® à 10 mg a permis d'obtenir une réduction du risque relatif de 45 % (*hazard ratio* [HR] : 0,55; IC à 97,5 % : 0,39 à 0,76; test de Mantel-Haenszel $p < 0,0001$) de survenue d'un événement composant le critère d'évaluation primaire jusqu'à la fin du traitement comparativement au placebo. La proportion de patients sans événement à 3 ans était de 63,2 % dans le groupe recevant OPSUMIT® à 10 mg et de 47,0 % dans le groupe recevant le placebo, ce qui correspond à une réduction du risque absolu à 3 ans de 16,2 % (Figure 1). L'effet bénéfique d'OPSUMIT® à 10 mg était principalement attribuable à une réduction des aggravations autres de l'HTAP (la présence simultanée d'une diminution soutenue au TM6, une aggravation des symptômes de l'HTAP et la nécessité d'instaurer un nouveau traitement contre l'HTAP). L'effet thérapeutique s'est produit rapidement et s'est maintenu pendant une durée médiane de 2 ans.

Figure 1 : Événements composant le critère d'évaluation primaire jusqu'à la fin du traitement dans l'essai SERAPHIN (estimés selon la méthode de Kaplan-Meier)*



Nombre de patients à risque							
OPSUMIT® à 10 mg	242	208	187	171	155	91	41
Placebo	250	188	160	135	122	64	23

*** Remarque : La réponse au traitement pour le critère d'évaluation primaire était presque entièrement attribuable à un effet sur la morbidité.**

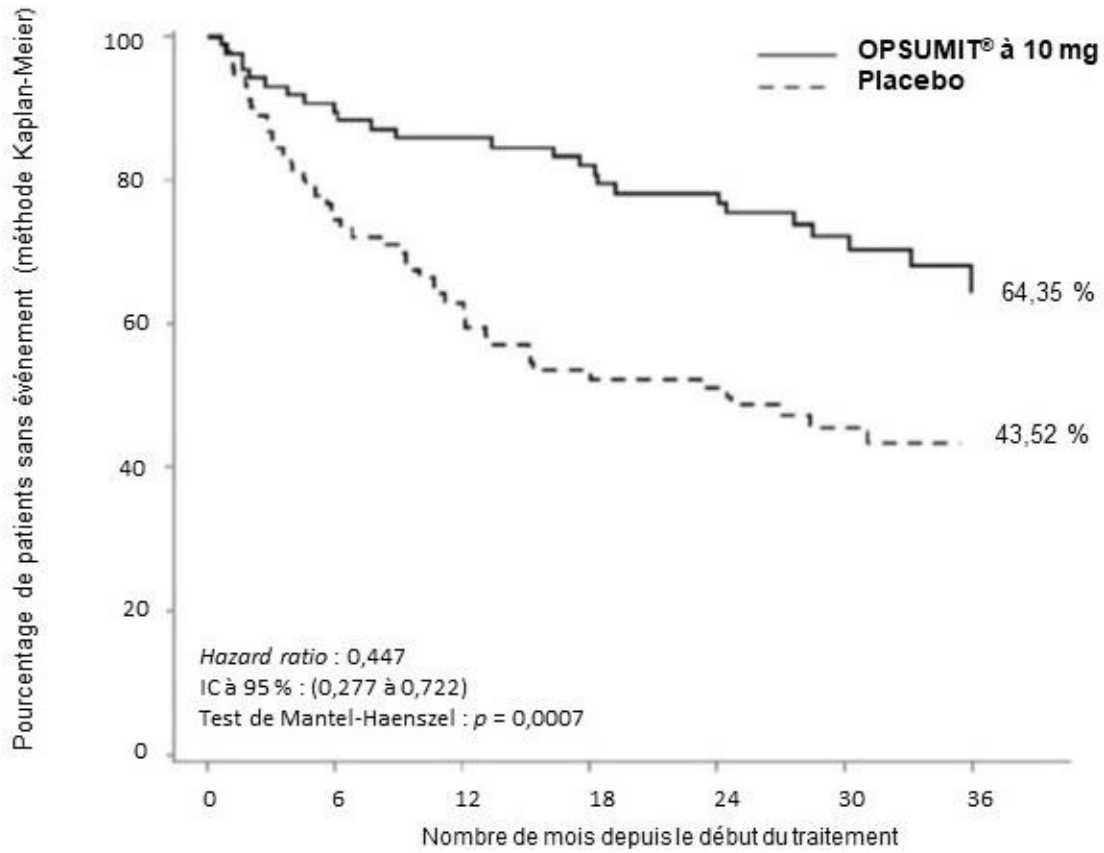
Pendant le traitement, 46,4 % des patients recevant le placebo et 31,4 % des patients recevant OPSUMIT® à 10 mg ont présenté un événement composant le critère d'évaluation primaire; l'aggravation de l'HTAP était le premier événement le plus fréquent dans le groupe recevant le placebo (37,2 %) et dans celui recevant OPSUMIT® à 10 mg (24,4 %). Les autres événements signalés qui composaient le critère d'évaluation primaire étaient le décès (6,8 % pour le placebo et 6,6 % pour OPSUMIT® à 10 mg) et le début d'un traitement par progestatif par voie i.v. ou s.c. (2,4 % pour le placebo et 0,4 % pour OPSUMIT® à 10 mg).

L'efficacité constante d'OPSUMIT® à 10 mg quant au critère d'évaluation primaire a été observée dans les sous-groupes définis en fonction de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de la région géographique, de l'étiologie, de l'administration en monothérapie ou en association avec un autre traitement contre l'HTAP, du test de marche de 6 minutes et de la classe fonctionnelle de l'OMS.

OPSUMIT® à 10 mg en monothérapie a permis d'obtenir une réduction du risque relatif de 55 % (HR : 0,45; IC à 95 % : 0,28 à 0,72; test de Mantel-Haenszel $p = 0,0007$) de survenue d'un événement composant le critère d'évaluation primaire comparativement au placebo. La proportion de patients sans événement à 3 ans était de 64,4 % dans le groupe recevant OPSUMIT® à 10 mg et de 43,5 % dans le groupe recevant le placebo, ce qui correspond à une réduction du risque absolu de 20,9 % (Figure 2).

OPSUMIT® à 10 mg administré en association avec un autre médicament contre l'HTAP a permis d'obtenir une réduction du risque relatif de 38 % (HR : 0,62; IC à 95 % : 0,43 à 0,89; test de Mantel-Haenszel $p = 0,0094$) de survenue d'un événement composant le critère d'évaluation primaire. La proportion de patients sans événement à 3 ans était de 62,6 % dans le groupe recevant OPSUMIT® à 10 mg et de 48,6 % dans le groupe recevant le placebo, ce qui correspond à une réduction du risque absolu de 14,0 % (Figure 3).

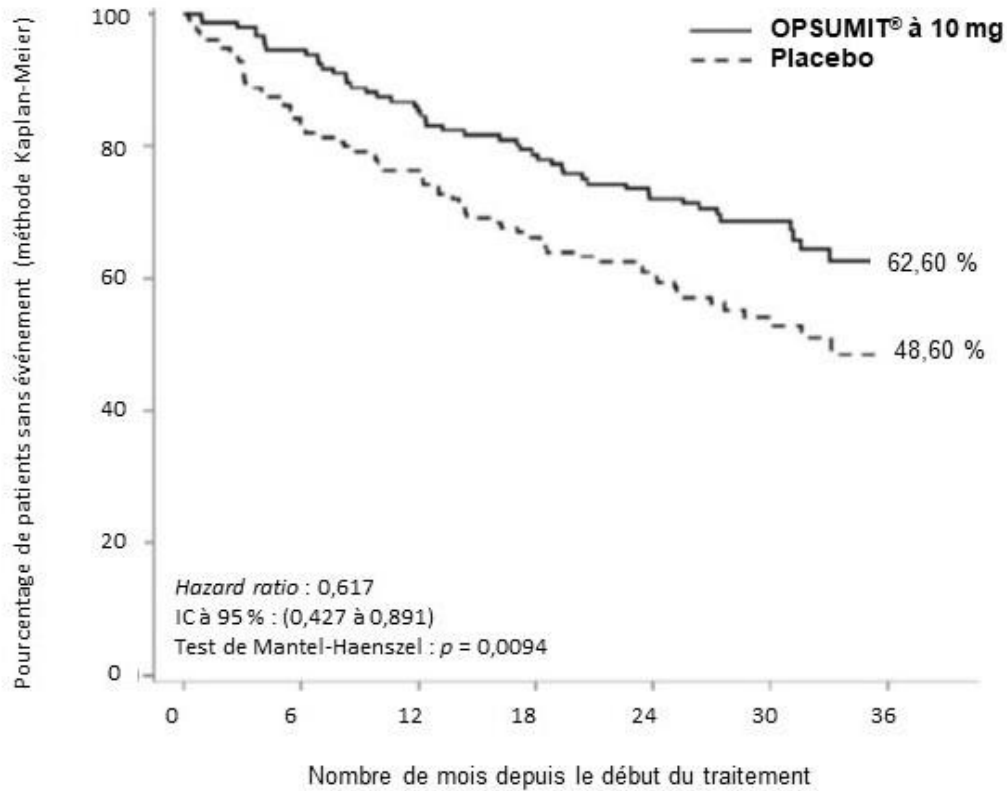
Figure 2 : Événements composant le critère d'évaluation primaire jusqu'à la fin du traitement (estimés selon la méthode de Kaplan-Meier); monothérapie au début de l'essai SERAPHIN*



Nombre de patients à risque							
OPSUMIT® à 10 mg	88	74	68	64	58	38	17
Placebo	96	66	54	45	42	24	13

*** Remarque : La réponse au traitement pour le critère d'évaluation primaire était presque entièrement attribuable à un effet sur la morbidité.**

Figure 3 : Événements composant le critère d'évaluation primaire jusqu'à la fin du traitement (estimés selon la méthode de Kaplan-Meier); traitement d'association contre l'HTAP* au début de l'essai SERAPHIN†



Nombre de patients à risque

OPSUMIT® à 10 mg	154	134	119	107	97	53	24
Placebo	154	122	106	90	80	40	10

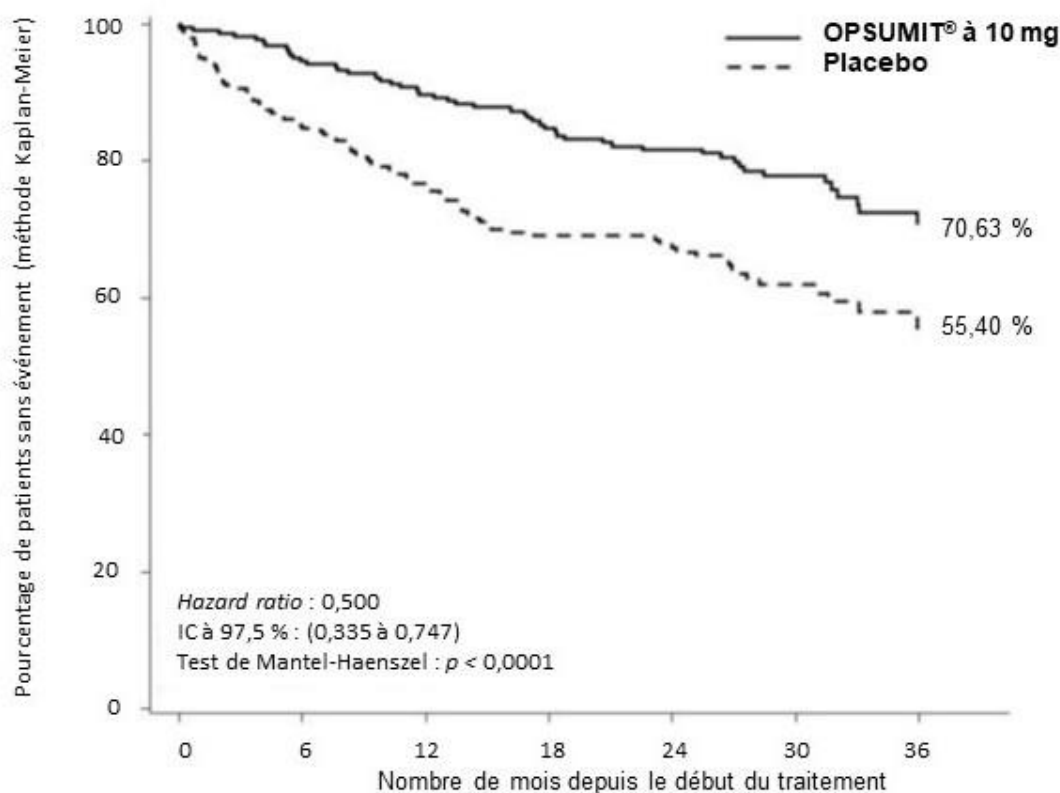
*Au début de l'essai, les patients étaient traités par une dose stable d'inhibiteur de la phosphodiesterase et/ou de prostanoloïde administrée par inhalation ou par voie orale.

† Remarque : La réponse au traitement pour le critère d'évaluation primaire était presque entièrement attribuable à un effet sur la morbidité.

Le traitement par OPSUMIT® à 10 mg a permis d'obtenir une réduction du risque relatif de 50 % (HR : 0,50; IC à 97,5 % : 0,34 à 0,75; test de Mantel-Haenszel $p < 0,0001$) de la survenue d'une mortalité due à l'HTAP ou d'une hospitalisation en raison de l'HTAP jusqu'à la fin du traitement comparativement au placebo. Il n'y a pas eu de mortalité ni d'hospitalisation liées à l'HTAP à 3 ans chez 70,6 % des patients recevant OPSUMIT® à 10 mg et chez 55,4 % des patients recevant le placebo, ce qui correspond à une réduction du risque absolu de 15,2 % (Figure 4).

Le traitement par OPSUMIT® à 10 mg a conduit à moins d'hospitalisations en raison de l'HTAP par année (0,3 pour OPSUMIT® à 10 mg et 0,7 pour le placebo) et pour toutes causes confondues (0,5 pour OPSUMIT® à 10 mg et 1,0 pour le placebo).

Figure 4 : Mortalité due à l'HTAP ou hospitalisation en raison de l'HTAP jusqu'à la fin du traitement dans l'essai SERAPHIN (estimées selon la méthode de Kaplan-Meier)

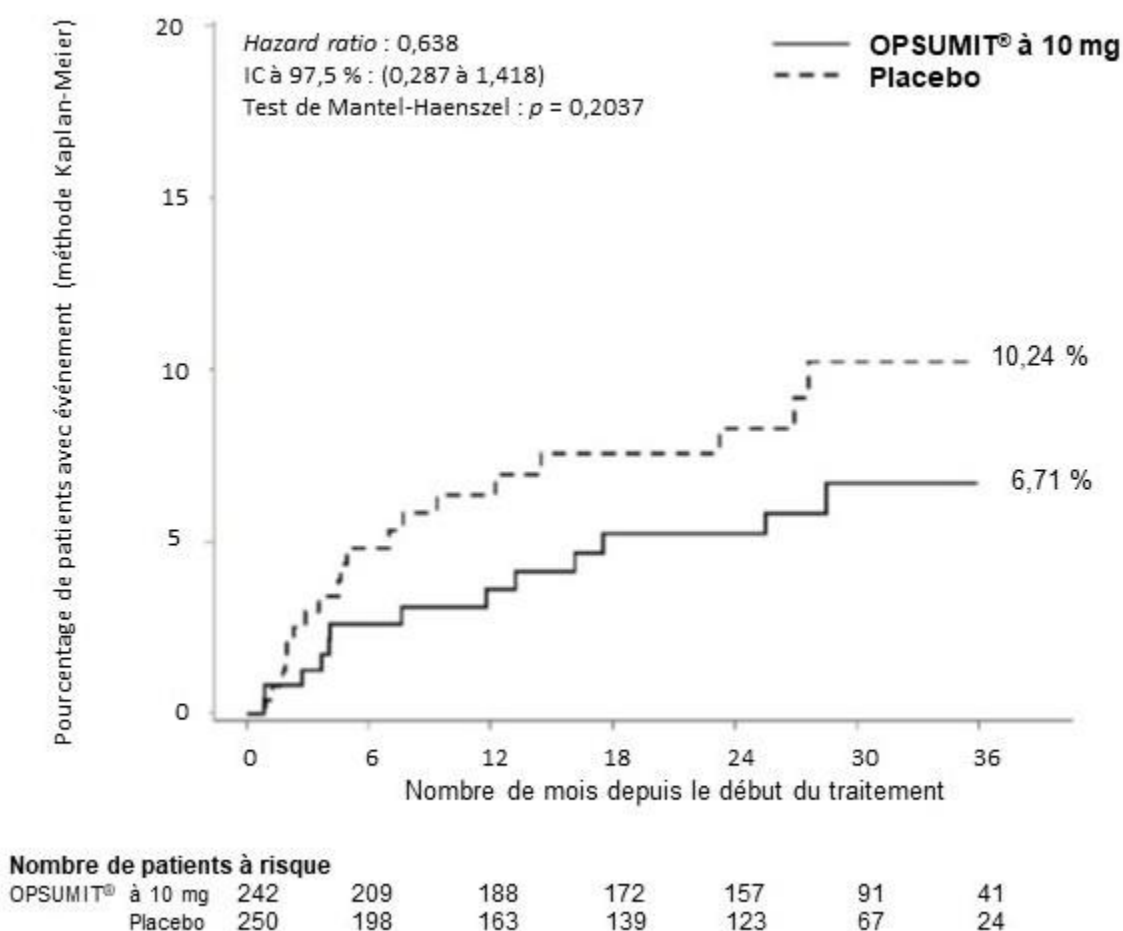


Nombre de patients à risque

OPSUMIT® à 10 mg	242	203	183	166	152	86	39
Placebo	250	188	155	132	119	62	22

Le traitement par OPSUMIT® à 10 mg a permis d'obtenir une réduction de 36 % du risque relatif (HR : 0,64; IC à 97,5 % : 0,29 à 1,42; test de Mantel-Haenszel $p = 0,2037$) de la survenue d'une mortalité toutes causes confondues jusqu'à la fin du traitement. La proportion de mortalité toutes causes confondues à 3 ans était de 10,2 % pour le placebo comparativement à 6,7 % pour OPSUMIT® à 10 mg, ce qui correspond à une réduction du risque absolu de 3,5 % (Figure 5). La réduction du risque relatif de mortalité jusqu'à la fin de l'étude était de 23 % (HR : 0,77; IC à 97,5 % : 0,46 à 1,28; test de Mantel-Haenszel $p = 0,2509$). La proportion de mortalité toutes causes confondues à 3 ans était de 19,3 % pour le placebo et de 17,1 % pour OPSUMIT® à 10 mg, ce qui correspond à une réduction du risque absolu de 2,2 %.

Figure 5 : Mortalité toutes causes confondues jusqu'à la fin du traitement dans l'essai SERAPHIN (estimée selon la méthode de Kaplan-Meier)



Critères d'évaluation symptomatiques et fonctionnels

La capacité physique a été évaluée en tant que critère d'évaluation secondaire. Le traitement par OPSUMIT® à 10 mg à 6 mois a permis d'obtenir une augmentation moyenne de la distance parcourue de 22 mètres au TM6, corrigée pour tenir compte de l'effet placebo (IC à 97,5 % : 3 à 41; $p = 0,0078$). L'évaluation au TM6 en fonction de la classe fonctionnelle, corrigée pour tenir compte de l'effet placebo, a montré une augmentation moyenne de la distance parcourue

de 37 mètres, entre le début de l'étude et 6 mois chez les patients des classes fonctionnelles III et IV (IC à 97,5 % : 5 à 69; $p = 0,0088$), et de 12 mètres chez les patients des classes fonctionnelles I et II (IC à 97,5 % : - 8 à 33; $p = 0,1762$). L'augmentation de la distance parcourue au TM6 obtenue avec OPSUMIT[®] s'est maintenue tout au long de l'étude.

La probabilité de présenter une amélioration de la classe fonctionnelle de l'OMS était 74 % plus élevée avec OPSUMIT[®] à 10 mg comparativement au placebo (risque relatif : 1,74; IC à 97,5 % : 1,10 à 2,74; $p = 0,0063$). Une amélioration d'au moins une classe fonctionnelle de l'OMS à 6 mois s'est produite chez 22 % des patients recevant OPSUMIT[®] à 10 mg comparativement à 13 % des patients recevant le placebo.

OPSUMIT[®] à 10 mg a amélioré la qualité de vie évaluée à l'aide du questionnaire SF-36. À 6 mois, des améliorations ont été observées par comparaison au placebo dans 7 des 8 domaines du questionnaire SF-36, soit l'activité physique, les limitations liées à la santé, la douleur physique, la vitalité, le fonctionnement ou bien-être social, les limitations liées à l'état émotionnel ou à la santé mentale.

Critères d'évaluation hémodynamiques

Les critères hémodynamiques ont été évalués dans un sous-groupe de patients (placebo : $n = 67$, OPSUMIT[®] à 10 mg : $n = 57$) après 6 mois de traitement. Les patients recevant OPSUMIT[®] à 10 mg ont obtenu une réduction médiane de 36,5 % (IC : 21,7 à 49,2 %) de la résistance vasculaire pulmonaire et une augmentation de 0,58 L/min/m² (IC : 0,28 à 0,93 L/min/m²) de l'index cardiaque comparativement à ceux recevant le placebo.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est disponible pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Pharmacologie détaillée

Le macitentan atteint la concentration d'équilibre après 3 jours et son métabolite actif, après 7 jours. La concentration plasmatique maximale de macitentan est atteinte 8 heures après l'administration; l'ASC₀₋₂₄ et la C_{max} du macitentan étaient proportionnelles à la dose pour l'éventail de doses à l'étude (de 1 à 30 mg *die*). Comme le laissait prévoir le t_{1/2} observé de 16 heures pour le macitentan et de 48 heures pour son métabolite actif, l'accumulation de macitentan était minime (taux environ 1,5 fois plus élevé) tandis que celle du métabolite actif était plus importante (taux environ 8,5 fois plus élevé). Le macitentan et ses métabolites circulants se lient aux protéines plasmatiques dans une forte proportion ($\geq 99\%$), surtout à l'albumine, chez toutes les espèces y compris l'humain.

Toxicologie générale

Études de toxicité aiguë

Le risque de toxicité aiguë associée au macitentan était faible chez les rongeurs. Aucune mort n'est survenue après l'administration d'une dose unique de 2 000 mg/kg par voie orale à des souris et à des rats.

Études de toxicité liée à l'administration de doses répétées

Aucun effet indésirable n'a été observé dans des études de toxicité avec administration de doses répétées par voie orale à des rats ou des chiens, pendant un traitement d'une durée d'au plus 26 semaines ou de 39 semaines, à des expositions de 2 à 6 fois supérieures à l'exposition humaine de 10 mg/jour.

L'allongement du temps de coagulation (temps de Quick et temps de céphaline activé) entraînant une hémorragie et la mort s'est produit à une dose très élevée (1 500 mg/kg/jour) chez des rats mâles. Comme l'exposition à cette dose était 137 fois supérieure à l'exposition humaine, cette observation est considérée d'une pertinence limitée pour l'humain.

Généralement, les diminutions légères à modérées des paramètres liés aux globules rouges (numération érythrocytaire, hémoglobine, hématocrite) qui se sont produites chez les rats ou les chiens étaient réversibles.

Chez le chien, le macitentan a diminué la tension artérielle à des expositions semblables à l'exposition thérapeutique humaine. Un épaississement de l'intima des artères coronaires, considéré comme étant consécutif aux modifications des paramètres hémodynamiques, a été observé chez le chien à une exposition 17 fois supérieure à l'exposition humaine après 4 à 39 semaines de traitement. Un épaississement de l'intima des artères coronaires associé au traitement n'a pas été observé chez le chien à une exposition 4 fois supérieure (mâles) à 9 fois supérieure (femelles) à l'exposition humaine.

L'incidence d'artérite ou de périartérite des artères coronaires a augmenté chez le chien à une exposition au moins 17 fois supérieure à l'exposition humaine. En raison de la sensibilité et de la marge d'innocuité propres aux espèces, cette observation est considérée comme étant d'une pertinence limitée pour l'humain.

On n'a observé aucun effet indésirable hépatique dans les études à long terme menées chez des souris B6C3F1, des rats et des chiens à des expositions 12 à 116 fois supérieures à l'exposition humaine. La pertinence de l'augmentation des activités des transaminases et de la nécrose des hépatocytes observée chez des souris CD-1 recevant au moins 5 mg/kg/jour n'est pas connue en raison des résultats contradictoires des études.

L'hypertrophie des hépatocytes chez la souris, le rat et le chien et l'hypertrophie associée des cellules folliculaires de la thyroïde chez le rat constituent des modifications adaptatives liées à l'induction des enzymes hépatiques.

Les modifications pathologiques des testicules (dilatation, dégénérescence et/ou atrophie des tubes séminifères, et/ou hypospermatogenèse) sont survenues chez les rats ou les chiens exposés à des doses plus de 18 fois supérieures à l'exposition humaine.

Cancérogénicité

Des études sur la cancérogénicité d'une durée de 2 ans n'ont révélé aucun pouvoir cancérogène à des expositions 18 fois et 116 fois supérieures à l'exposition humaine chez le rat et la souris, respectivement.

Mutagénicité

Le macitentan n'était pas génotoxique dans une série standard de tests *in vitro* et *in vivo*. Le macitentan n'était pas phototoxique *in vivo*.

Toxicité pour la reproduction

Le macitentan était tératogène chez le lapin et le rat à toutes les doses étudiées. Chez les deux espèces, on a observé des anomalies cardiovasculaires et de fusion de l'arc mandibulaire.

Le macitentan était fœtotoxique chez le lapin à une dose 218 fois supérieure à l'exposition humaine.

L'administration de macitentan à des rates à partir de la fin de la grossesse et pendant la lactation a provoqué une diminution de la survie des portées et une altération de la capacité reproductive de la descendance à des expositions maternelles 5 fois supérieures à l'exposition humaine.

Le traitement administré à de jeunes rats du jour 4 au jour 114 après la naissance a entraîné une diminution du gain pondéral et une atrophie des tubes séminifères à des expositions 6 fois supérieures à l'exposition humaine.

Le traitement par le macitentan a également donné lieu à une diminution du nombre d'embryons implantés et de fœtus vivants. Bien que le macitentan n'ait pas eu d'effet sur la numération ou la motilité des spermatozoïdes à une exposition 3 fois supérieure à l'exposition humaine, l'incidence de spermatozoïdes présentant une malformation ou un flagelle anormalement recourbé a augmenté.

Aucune dilatation des tubes séminifères n'a été observée dans des études de toxicité avec administration de doses répétées, à des expositions 8 fois et 6 fois supérieures à l'exposition humaine chez le rat et le chien, respectivement.

Après 2 ans de traitement, on a observé une atrophie des tubes séminifères chez le rat à une exposition 4 fois supérieure à l'exposition humaine. Chez le rat, le macitentan n'a pas altéré la fécondité des mâles et des femelles à des expositions 19 à 44 fois supérieures à l'exposition humaine, respectivement, et n'a pas eu d'effet sur la numération, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes.

Aucune anomalie des testicules n'a été observée chez la souris après un traitement d'une durée allant jusqu'à 2 ans. Chez des traitées par macitentan pendant 2 ans, le poids de l'utérus a augmenté et on a observé une augmentation de la gravité et de l'incidence moyennes de kystes endométrioïdes de l'ovaire à des expositions 9 fois et 90 fois supérieures à l'exposition humaine, respectivement.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **OPSUMIT**[®]

Comprimés de macitentan

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **OPSUMIT**[®] et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**OPSUMIT**[®].

Mises en garde et précautions importantes

- Anomalies congénitales graves
- Anémie (réduction du nombre de globules rouges)

Pourquoi **OPSUMIT**[®] est-il utilisé?

OPSUMIT[®] est utilisé pour le traitement de certains types d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Il peut être pris seul ou avec d'autres médicaments pour le traitement de l'HTAP prescrits par votre professionnel de la santé.

Comment **OPSUMIT**[®] agit-il?

OPSUMIT[®] est un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE). Il agit en diminuant la pression sanguine élevée dans les poumons. Cela permet à votre cœur de pomper le sang plus facilement dans les artères pulmonaires et peut aider à réduire le risque d'aggravation de votre maladie.

Quels sont les ingrédients dans **OPSUMIT**[®]?

Ingrédient médicamenteux : macitentan

Ingrédients non médicamenteux : lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polysorbate 80, alcool polyvinylique, povidone, glycolate d'amidon sodique de type A, lécithine de soya, talc, dioxyde de titane et gomme de xanthane.

OPSUMIT[®] est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimé : 10 mg

Ne prenez pas **OPSUMIT**[®] si :

- vous êtes allergique au macitentan ou à l'un des ingrédients d'**OPSUMIT**[®] (voir **Quels sont les ingrédients dans **OPSUMIT**[®]?**);
- vous êtes enceinte, pensez l'être, prévoyez le devenir ou pourriez le devenir dans la mesure où vous n'utilisez pas de méthode contraceptive fiable. Si vous pensez être enceinte ou devenez enceinte alors que vous prenez **OPSUMIT**[®], informez-en immédiatement votre médecin;
- vous allaitez ou envisagez de le faire. On ne sait pas si **OPSUMIT**[®] peut passer dans le lait maternel et être dangereux pour votre bébé.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre OPSUMIT[®], afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si votre taux de globules rouges est faible (anémie);
- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous avez des problèmes de reins;
- si vous allaitez ou envisagez de le faire. On ne sait pas si OPSUMIT[®] passe dans le lait maternel;
- si êtes enceinte ou prévoyez le devenir. OPSUMIT[®] peut causer des anomalies congénitales graves s'il est pris pendant la grossesse.

Autres mises en garde à connaître :

- Ne prenez pas OPSUMIT[®] si vous êtes enceinte. Si vous devenez enceinte pendant le traitement, informez-en votre médecin.
- Les femmes qui peuvent devenir enceintes doivent subir un test de grossesse avant de commencer à prendre OPSUMIT[®]. Il est recommandé d'effectuer un test de grossesse tous les mois pendant le traitement par OPSUMIT[®] pour détecter rapidement une grossesse.
- Ne devenez pas enceinte pendant que vous prenez OPSUMIT[®]. Demandez à votre médecin ou à votre gynécologue (un médecin qui se spécialise dans l'appareil reproducteur de la femme) comment éviter une grossesse.
- N'ayez pas de relations sexuelles non protégées. Si vous avez des relations sexuelles non protégées, informez-en immédiatement votre médecin. Si vous pensez que votre méthode contraceptive n'a pas fonctionné, informez-en immédiatement votre médecin.
- Si vous devenez enceinte, appelez votre médecin immédiatement. Arrêtez de prendre OPSUMIT[®].
- Des diminutions du nombre de spermatozoïdes ont été observées avec l'utilisation de médicaments semblables à OPSUMIT[®]. Parlez avec votre médecin si vous prévoyez avoir un enfant.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec OPSUMIT[®] :

- rifampicine, clarithromycine, ciprofloxacine, érythromycine (antibiotiques utilisés pour traiter les infections);
- ritonavir, saquinavir (utilisés pour traiter l'infection par le VIH);
- néfazodone (utilisée pour traiter la dépression);
- kétoconazole, itraconazole, fluconazole, miconazole, voriconazole (médicaments contre les infections fongiques);
- amiodarone (pour contrôler les battements du cœur);
- cyclosporine (utilisée pour prévenir le rejet d'organe après une greffe);
- diltiazem, vérapamil (pour traiter l'hypertension artérielle liée à des problèmes cardiaques spécifiques).

Comment prendre OPSUMIT[®] :

- Prenez OPSUMIT[®] exactement comme votre médecin vous l'a indiqué.

- Vous vous rappellerez plus facilement de prendre OPSUMIT[®] si vous le prenez au même moment chaque jour.
- Les comprimés OPSUMIT[®] ne doivent être ni divisés, ni écrasés, ni mâchés.
- N'arrêtez pas de prendre OPSUMIT[®] sauf si votre médecin vous dit de le faire.

Analyses durant le traitement

Certains patients prenant OPSUMIT[®] ont présenté des résultats anormaux au test de la fonction hépatique (hausse des enzymes du foie) et d'autres patients ont présenté une anémie (réduction du nombre de globules rouges). Étant donné que ces résultats peuvent ne pas causer de symptômes que vous pouvez ressentir ou observer vous-même, votre médecin effectuera des analyses sanguines régulièrement afin de détecter tout changement de votre fonction hépatique ou de votre taux d'hémoglobine.

Fonction hépatique (du foie)

Une analyse de sang sera effectuée :

- avant de commencer à prendre OPSUMIT[®];
- tous les mois pendant la première année de traitement ou plus souvent, au besoin.

Si vous présentez une anomalie de la fonction hépatique, il est possible que votre médecin interrompe le traitement par OPSUMIT[®].

Lorsque les résultats de vos analyses de sang pour vérifier la fonction hépatique reviennent à la normale, votre médecin peut décider de vous faire reprendre le traitement par OPSUMIT[®].

Anémie

Une analyse de sang sera effectuée :

- avant de commencer à prendre OPSUMIT[®];
- un mois après le début du traitement, et selon l'avis de votre médecin par la suite.

Si vous présentez une anémie, votre médecin pourra décider de faire effectuer des analyses supplémentaires pour en déterminer la cause.

Les analyses de sang régulières, effectuées pour vérifier votre fonction hépatique et la présence d'une anémie, sont une composante importante de votre traitement.

Dose habituelle

Prenez un comprimé une fois par jour avec ou sans nourriture.

Surdosage

Si vous pensez que vous (ou la personne dont vous avez la charge) avez pris trop d'OPSUMIT[®], contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose d'OPSUMIT[®], prenez le comprimé dès que vous vous en rappelez. Ne prenez pas 2 doses en même temps. S'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à OPSUMIT®?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez OPSUMIT®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- nez bouché et congestion nasale (rhinopharyngite);
- mal de tête;
- mal de gorge (pharyngite);
- grippe.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Anémie (nombre réduit de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, battements cardiaques irréguliers, teint pâle, essoufflement, faiblesse	✓		
Bronchite (irritation des voies respiratoires) : toux, production de mucus, fatigue, essoufflement, légère fièvre et frissons, gêne à la poitrine	✓		
Œdème : enflure inhabituelle des bras, des mains, des jambes, des pieds et des chevilles, du visage ou des voies respiratoires	✓		
COURANT			
Hypotension (tension artérielle basse) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (peut survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout)	✓		
Infection urinaire (infection du système urinaire comprenant les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure lorsque vous urinez, mictions (fait d'uriner) fréquentes, sang dans	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
l'urine, douleur dans le bassin, urine qui dégage une odeur forte, urine trouble			
CONNU			
Hypersensibilité (réaction allergique) : fièvre, éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, enflure, essoufflement, respiration sifflante, nez qui coule, yeux qui démangent ou qui coulent			✓
RARE			
Problèmes au foie : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou enflure dans la partie supérieure droite de la région de l'estomac, fièvre, nausées ou vomissements, urine anormalement foncée, fatigue inhabituelle		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage

Conserver les comprimés OPSUMIT® à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'OPSUMIT®

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.janssen.com/canada), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-3331 ou au 1-900-387-8781.

Le présent dépliant a été rédigé par Janssen Inc., Toronto (Ontario) M3C 1L9.

Dernière révision : avril 2021

© 2021 JANSSEN Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence.