

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

Pr^oPSYNOVI[®]

comprimés pelliculés de macitentan et de tadalafil

10 mg/40 mg

Norme reconnue

Antagoniste des récepteurs de l'endothéline/Inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5
spécifique de la GMPc

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

Date de l'autorisation initiale :
14 octobre 2021

www.janssen.com/canada

Numéro de contrôle de la présentation : 245848

© 2021 Janssen Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Allaitement	13
7.1.3 Enfants	13
7.1.4 Personnes âgées	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1 Aperçu des effets indésirables	13
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	13
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	17
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	18
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	19
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
9.1 Interactions médicamenteuses graves	20
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	20
9.3 Interactions médicament-comportement	21
9.4 Interactions médicament-médicament	21
9.5 Interactions médicament-aliment	27

9.6	Interactions médicament-plante médicinale	27
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	27
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
10.1	Mode d'action.....	27
10.2	Pharmacodynamie	28
10.3	Pharmacocinétique.....	31
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	36
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	36
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	37
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	37
14	ESSAIS CLINIQUES.....	37
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	37
14.2	Résultats de l'étude.....	39
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	49
15	MICROBIOLOGIE.....	49
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	49
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	52
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	53

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

OPSYNVI® (macitentan et tadalafil) est indiqué pour :

- le traitement à long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP, groupe 1 de la classification de l'Organisation mondiale de la Santé [OMS]) afin de réduire la morbidité chez les patients des classes fonctionnelles II ou III de l'OMS qui présentent une HTAP idiopathique, héritable, ou associée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale.
- OPSYNVI® doit être utilisé chez les patients qui sont actuellement traités concomitamment par des doses stables de macitentan à 10 mg et de tadalafil à 40 mg (20 mg x 2) sous forme de comprimés distincts.

1.1 Enfants

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

2 CONTRE-INDICATIONS

OPSYNVI® est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité au macitentan et/ou au tadalafil, ou à tout ingrédient de la formulation, y compris aux ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#);
- chez les femmes enceintes ou qui peuvent le devenir (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#));
- chez les femmes qui allaitent (voir [7.1.2 Allaitement](#));
- chez les patients qui prennent une forme quelconque de dérivé nitré organique (p. ex. par voie orale, sublinguale, transdermique ou en inhalation), régulièrement et/ou de façon intermittente, en raison du risque d'hypotension sévère (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Dérivés nitrés](#));
- chez les patients qui ont déjà présenté une neuropathie optique antérieure ischémique non artéritique (NOAINA) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#));
- chez les patients traités par des stimulateurs de la guanylate cyclase, comme le riociguat, parce que l'administration de médicaments contenant des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5), y compris OPSYNVI® en même temps que des stimulateurs de la guanylate cyclase peut entraîner des épisodes d'hypotension symptomatique ou de syncope pouvant mettre la vie en danger.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- **Insuffisance rénale**

L'administration d'OPSYNVI® aux patients atteints d'insuffisance rénale sévère n'est pas recommandée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)). Nous ne disposons d'aucune expérience relative à l'utilisation du macitentan chez les patients sous dialyse. Par conséquent, OPSYNVI® n'est pas recommandé chez ces patients.

OPSYNVI® est recommandé uniquement chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée qui tolèrent la prise de macitentan à 10 mg et de tadalafil à 40 mg une fois par jour.

Les patients atteints d'insuffisance rénale modérée peuvent présenter un risque plus élevé d'hypotension et d'anémie pendant le traitement par OPSYNVI®. Par conséquent, il faut envisager de surveiller la tension artérielle et le taux d'hémoglobine.

- **Insuffisance hépatique**

L'administration d'OPSYNVI® aux patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère n'est pas recommandée. Un traitement par OPSYNVI® ne doit pas être instauré chez les patients ayant un taux élevé de transaminases (> 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN]).

Des tests évaluant les enzymes hépatiques doivent être effectués avant d'instaurer un traitement par OPSYNVI®. Par la suite, il est recommandé d'effectuer des tests mensuels durant la première année de traitement. Les tests peuvent ensuite être effectués moins fréquemment au cours du traitement, selon le tableau clinique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)).

OPSYNVI® est recommandé uniquement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère qui tolèrent la prise de doses stables de macitentan à 10 mg et de tadalafil à 40 mg une fois par jour en tant que composants distincts, après une évaluation minutieuse des risques et des bienfaits individuels par le médecin prescripteur (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose recommandée d'OPSYNVI® est d'un comprimé une fois par jour.

- **Passage d'un traitement par macitentan et tadalafil en tant que composants distincts à un traitement par OPSYNVI®**

Les patients qui sont actuellement traités concomitamment par des doses stables de macitentan à 10 mg et de tadalafil à 40 mg (20 mg x 2) prises une fois par jour en tant que composants distincts peuvent passer à un traitement par OPSYNVI®.

- **Enfants (moins de 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité d'OPSYNVI® chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

- **Personnes âgées (65 ans et plus)**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de 65 ans et plus. L'expérience clinique relative à l'utilisation du macitentan ou du tadalafil chez les patients âgés de plus de 75 ans est limitée; par conséquent, OPSYNVI® doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

4.4 Administration

OPSYNVI® doit être pris par voie orale une fois par jour avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être avalés entiers.

4.5 Dose oubliée

Si une dose d'OPSYNVI® est omise, le comprimé doit être pris dès que le patient s'en rappelle. Sinon, le patient doit sauter la dose et prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Il faut aviser les patients de ne pas prendre deux doses le même jour pour rattraper la dose non prise.

5 SURDOSAGE

Il n'existe aucune expérience de surdose aiguë d'OPSYNVI® chez l'humain. Comme OPSYNVI® contient du macitentan et du tadalafil, le risque d'une surdose associée à chacun des composants doit être pris en compte.

Traitement

En cas de surdosage avec OPSYNVI®, des mesures de soutien standard doivent être prises au besoin. D'après les données sur chacun des composants, il est peu probable que la dialyse soit efficace.

Macitentan

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, nausée et vomissements.

Tadalafil

Des doses uniques allant jusqu'à 500 mg de tadalafil ont été administrées à des sujets en santé et des doses multiples allant jusqu'à 100 mg par jour ont été administrées pendant 21 jours à des patients atteints de dysfonction érectile. Les effets indésirables ont été semblables à ceux observés après l'administration de doses plus faibles. Les doses supérieures à 40 mg n'ont pas été étudiées chez des patients atteints d'HTAP.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé pelliculé contenant 10 mg de macitentan et 40 mg de tadalafil	Noyau du comprimé : hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polysorbate 80, povidone K30, laurylsulfate de sodium, glycolate d'amidon sodique de type A Pellicule : hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, talc, dioxyde de titane, triacétine

Description

OPSYNVI® est offert sous forme de comprimés pelliculés de forme ovale et de couleur blanche à presque blanche, avec l'inscription « MT » gravée d'un côté et « 1040 » de l'autre. Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de macitentan et 40 mg de tadalafil.

Les comprimés OPSYNVI® sont offerts comme suit :

- 30 comprimés pelliculés dans des flacons en polyéthylène à haute densité

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme OPSYNVI® contient du macitentan et du tadalafil, il faut tenir compte des mises en garde et précautions associées à chacun de ces composants.

Cardiovasculaire

Maladie veino-occlusive pulmonaire

Comme il n'existe aucune donnée clinique sur l'administration de tadalafil à des patients atteints de maladie veino-occlusive pulmonaire, l'administration d'OPSYNVI® à de tels patients n'est pas recommandée. 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

lorsqu'OPSYNVI® est administré à des patients atteints d'HTAP, la présence possible d'une maladie veino-occlusive pulmonaire doit être envisagée.

Tadalafil

Les médecins doivent informer les patients des mesures appropriées à prendre s'ils éprouvent une douleur thoracique angineuse exigeant le recours à de la nitroglycérine après la prise d'OPSYNVI®. Chez un tel patient qui a pris OPSYNVI®, si un dérivé nitré est jugé médicalement nécessaire en raison d'une situation menaçant le pronostic vital, il doit s'écouler au moins 48 heures entre la prise de la dernière dose d'OPSYNVI® et l'administration du dérivé nitré. Dans de telles circonstances, le dérivé nitré doit être administré uniquement sous surveillance médicale étroite avec une surveillance hémodynamique appropriée. Par conséquent, les patients qui ressentent une douleur thoracique angineuse après avoir pris OPSYNVI® doivent consulter immédiatement un médecin.

Comme les autres inhibiteurs de la PDE5, le tadalafil exerce une légère vasodilatation systémique susceptible d'entraîner des baisses transitoires de la tension artérielle. Bien que cet effet soit sans conséquence chez la plupart des patients, avant de prescrire OPSYNVI®, les médecins doivent évaluer soigneusement si de tels effets vasodilatateurs pourraient nuire aux patients atteints d'une maladie cardiovasculaire sous-jacente. Les patients qui présentent une altération sévère du contrôle autonome de la tension artérielle peuvent être particulièrement sensibles à l'action des vasodilatateurs, y compris aux inhibiteurs de la PDE5.

Les patients qui présentent une obstruction de la voix d'éjection du ventricule gauche (p. ex. sténose aortique et sténose sous-aortique hypertrophique idiopathique) peuvent être sensibles à l'action des vasodilatateurs, y compris aux inhibiteurs de la PDE5.

Les groupes suivants de patients atteints de maladie cardiovasculaire ont été exclus des essais cliniques portant sur le tadalafil dans l'HTAP :

- patients présentant une valvulopathie aortique et mitrale cliniquement significative;
- patients présentant une constriction péricardique;
- patients présentant une cardiomyopathie congestive ou restrictive;
- patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche significative;
- patients présentant des arythmies potentiellement mortelles;
- patients présentant une coronaropathie symptomatique;
- patients présentant une hypotension (< 90/50 mm Hg), ou une hypertension non contrôlée.

Oreille/nez/gorge

Tadalafil

Diminution ou perte soudaine de l'audition

Les médecins doivent aviser leurs patients de consulter immédiatement un médecin en cas de diminution ou de perte soudaine de l'audition. Ces événements, qui peuvent s'accompagner d'acouphènes et d'étourdissements, ont été signalés en association temporelle avec la prise d'inhibiteurs de la PDE5, y compris de tadalafil. Il est impossible de déterminer si ces événements sont directement liés à la prise d'inhibiteurs de la PDE5 ou à d'autres facteurs (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Gastro-intestinal

OPSYNVI® contient du lactose monohydraté. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Hématologique

L'instauration d'un traitement par OPSYNVI® n'est pas recommandée chez les patients ayant une anémie sévère. Il est recommandé de mesurer le taux d'hémoglobine avant l'instauration 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](#)).

Macitentan

Comme le traitement par d'autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE), le traitement par macitentan a été associé à une diminution du taux d'hémoglobine. Les diminutions du taux d'hémoglobine liées au macitentan sont survenues 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 macitentan ou d'autres ARE.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Un traitement par OPSYNVI® ne doit pas être instauré chez les patients présentant un taux élevé de transaminases (> 3 fois la LSN) au départ et n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (voir [4.1 Considérations posologiques](#), **Insuffisance hépatique**).

Des tests évaluant les enzymes hépatiques doivent être effectués avant d'instaurer un traitement par OPSYNVI®. Par la suite, il est recommandé d'effectuer des tests mensuels durant la première année de traitement. Les tests peuvent ensuite être effectués moins fréquemment

au cours du traitement selon le tableau clinique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Surveillance et tests de laboratoire**).

Si une augmentation inexplicée cliniquement pertinente des transaminases se produit ou si cette augmentation est accompagnée d'une augmentation du taux de bilirubine de plus de 2 fois la LSN ou de symptômes cliniques d'une atteinte hépatique (p. ex. un ictère), il faut interrompre le traitement par OPSYNVI®. La reprise du traitement par OPSYNVI® 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](#)).

Macitentan

Des augmentations des taux de transaminases hépatiques (AST / ALT) ont été associées à l'HTAP et à d'autres ARE. Dans une étude de phase III, à double insu et contrôlée par placebo portant sur les résultats à long terme obtenus avec le macitentan, l'incidence d'une augmentation des taux d'ALT de plus de 3 fois la LSN était de 3,4 % dans le groupe macitentan à 10 mg et de 1,6 % 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 du macitentan (voir [8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives](#), **Transaminases hépatiques** et [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#), **Affections gastro-intestinales**).

Surveillance et tests de laboratoire

Fonction hématologique : Il est recommandé de mesurer le taux d'hémoglobine avant l'instauration 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](#)).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique : Des tests évaluant les enzymes hépatiques doivent être effectués avant d'instaurer un traitement par OPSYNVI®, puis une fois par mois pendant la première année de traitement. Ils peuvent ensuite être effectués moins fréquemment au cours du traitement, selon le tableau clinique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Hépatique/biliaire/pancréatique**).

Ophtalmologique

Tadalafil

Les médecins doivent aviser leurs patients de consulter immédiatement un médecin advenant une perte soudaine de la vision dans un œil ou dans les deux yeux. Ces événements pourraient signaler une neuropathie optique antérieure ischémique non artéritique (NOAINA), causant une diminution de la vision, y compris une perte permanente de la vision, cas qui a été signalé en de rares occasions après commercialisation lors d'association temporelle avec tous les inhibiteurs de la PDE5. Selon des analyses de données d'observation, il y aurait un risque accru de

NOAINA aiguë chez les hommes atteints de dysfonction érectile dans les 1 à 4 jours suivant l'utilisation épisodique d'un inhibiteur de la PDE5. Les médecins doivent également informer les patients du risque accru de NOAINA chez les personnes ayant déjà présenté une NOAINA dans un œil, y compris de la possibilité que l'emploi de vasodilatateurs tels que les inhibiteurs de la PDE5 pourrait leur être néfaste (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Les faits indiquent que les patients à risque de NOAINA pourraient avoir des anomalies de la papille optique (p. ex. papille pleine) avant de présenter cette affection. Si les médecins sont préoccupés par le risque global de NOAINA, ils doivent envisager de parler de ces inquiétudes avec un ophtalmologiste.

Les patients qui présentent des troubles héréditaires dégénératifs connus de la rétine, comme la rétinopathie pigmentaire, n'ont pas été inclus dans les essais cliniques; par conséquent, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez ces patients.

Rénal

L'administration d'OPSYNVI® à des patients atteints d'insuffisance rénale sévère n'est pas recommandée en raison de l'exposition accrue au tadalafil (aire sous la courbe [ASC]), de l'expérience clinique limitée et de l'impossibilité d'influer sur la clairance du tadalafil par la dialyse chez ces patients. Nous ne disposons d'aucune expérience relative à l'utilisation de macitentan chez les patients sous dialyse; par conséquent, OPSYNVI® n'est pas recommandé chez ces patients.

Les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère peuvent être exposés à un plus grand risque d'hypotension et d'anémie au cours d'un traitement par macitentan. Il faut donc envisager de surveiller la tension artérielle et le taux d'hémoglobine chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

L'effet d'OPSYNVI® sur la fertilité humaine n'a pas été évalué. Comme OPSYNVI® contient du macitentan et du tadalafil, il faut prendre en compte les renseignements relatifs à la fertilité de chacun des composants.

Macitentan

Dans une étude randomisée et contrôlée par placebo menée auprès de sujets en santé, l'administration de macitentan à 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 hypospermatogenèse) sont survenues chez les rats ou les chiens exposés à des doses de plus de 18 fois supérieure à l'exposition humaine (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), **Toxicologie pour la reproduction et le développement**).

Tadalafil

Des études à long terme menées auprès d'hommes de 45 ans ou plus ont montré que le traitement par tadalafil pouvait réduire la concentration des spermatozoïdes chez certains patients. Toutefois, la pertinence clinique de cette observation sur la fertilité humaine est inconnue (voir [10.2 Pharmacodynamie](#), **Effets sur les caractéristiques du sperme**).

- **Fonction sexuelle**

Tadalafil

OPSYNVI® doit être administré avec prudence aux patients présentant une déformation anatomique du pénis (p. ex. angulation, fibrose caverneuse ou maladie de La Peyronie), et aux patients qui présentent des pathologies pouvant les prédisposer au priapisme (p. ex. anémie drépanocytaire, myélome multiple ou leucémie).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'OPSYNVI® pendant la grossesse. OPSYNVI® est contre-indiqué pendant la grossesse ou chez des patientes qui pourraient devenir enceintes en raison de la tératogénicité observée dans les études animales portant sur le macitentan (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Comme OPSYNVI® contient du macitentan et du tadalafil, il faut prendre en compte les renseignements relatifs à la grossesse de chacun des composants.

Macitentan

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 du macitentan chez les femmes enceintes sont limitées. Le risque 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 du macitentan doivent être informées du risque d'effet nocif sur le fœtus.

Un traitement par macitentan 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 soit utilisée. Les patientes ne doivent pas devenir enceintes au cours du mois qui suit l'arrêt du traitement par macitentan. Il est recommandé d'effectuer un test de grossesse tous les mois pendant le traitement par macitentan pour détecter rapidement une grossesse.

Tadalafil

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a porté sur l'administration de tadalafil à des femmes enceintes. Les études sur la reproduction animale effectuées sur des rats et des souris n'ont révélé aucun effet nocif sur le fœtus.

Les études sur la reproduction animale n'ont montré aucun signe de tératogénicité, d'embryotoxicité ou de fœtotoxicité lorsque le tadalafil libre était administré à des rates ou des souris gravides à des doses jusqu'à 9 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) qui est de 40 mg/jour durant l'organogenèse (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), **Toxicologie pour la reproduction et le développement**).

7.1.2 Allaitement

OPSYNVI® est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. On ignore si le macitentan et le tadalafil ou leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Chez la rate, le macitentan et ses métabolites ont été excrétés dans le lait maternel pendant la lactation.

7.1.3 Enfants

Enfants (moins de 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'OPSYNVI® n'ont pas été établies chez les enfants (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), **Populations et états pathologiques particuliers, Enfants**). Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

7.1.4 Personnes âgées

Nous ne disposons d'aucune expérience clinique relative à l'utilisation d'OPSYNVI® chez des patients âgés de 65 ans et plus. Dans les études cliniques portant sur le macitentan et le tadalafil comme traitement de l'HTAP, la proportion de patients âgés de 65 ans et plus étaient respectivement de 14 % et 28 %. L'expérience clinique avec le macitentan et le tadalafil chez des patients de plus de 75 ans est limitée. Par conséquent, OPSYNVI® doit être utilisé avec prudence chez ces patients. Voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#), **Personnes âgées (65 ans et plus)**.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité global d'OPSYNVI® repose sur l'utilisation concomitante du macitentan et du tadalafil, ainsi que sur les données d'innocuité de chacun de ces composants.

Comme OPSYNVI® contient du macitentan et du tadalafil, on peut s'attendre à des effets indésirables associés à chacun de ces composants.

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.

Macitentan

Les données sur l'innocuité du 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 de macitentan ont été administrées une fois par jour. Les données sur l'innocuité de la dose recommandée de 10 mg de macitentan sont présentées ci-dessous. Dans cet essai, la période d'exposition au macitentan 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) dans le groupe macitentan à 10 mg et de 12 % (31/249 patients) dans le groupe placebo. L'incidence globale de patients présentant des EI graves était de 45 % (109/242 patients) dans le groupe macitentan à 10 mg et de 55 % (137/249 patients) dans le groupe 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 macitentan à 10 mg et plus fréquemment que dans le groupe placebo par plus de 3 %.

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

Classe de système-organe / Événements indésirables (EI)	Macitentan 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 comme EI 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.

Tadalafil

Le tadalafil a été administré à 402 patients atteints d'HTAP dans le cadre d'essais cliniques menés dans le monde entier. Dans les essais sur le tadalafil, un total de 266 patients ont été traités pendant au moins 182 jours, et 110 pendant au moins 360 jours. Les EI ont été signalés à une incidence plus élevée chez les sujets prenant 40 mg de tadalafil; cependant, les taux d'abandons en raison d'EI autres que les événements liés à l'aggravation de l'HTAP étaient similaires dans le groupe recevant le tadalafil (3,8 %) et dans celui recevant le placebo (4,9 %).

Tableau 2 : Événements indésirables apparus en cours de traitement signalés par au moins 3 % des patients recevant 40 mg de tadalafil et plus souvent avec le médicament qu'avec le placebo

Événement	Placebo (%) (n = 82)	Tadalafil 40 mg (%) (n = 79)
Maux de tête	15	42
Myalgie	4	14
Rhinopharyngite	7	13
Bouffées vasomotrices	2	13
Infection des voies respiratoires (supérieures et inférieures)	6	13
Douleur dans les extrémités	2	11
Diarrhée	10	11
Nausée	6	11
Dorsalgie	6	10
Dyspepsie	2	10
Congestion nasale (incluant congestion des sinus)	1	9
Douleur thoracique	1	6
Dyspnée	4	6
Fatigue	4	6
Vomissements	1	6
Infection des voies respiratoires supérieures	4	6
Bronchite	0	5
Reflux gastro-œsophagien	4	5
Œdème	1	5
Éruption cutanée	3	5
Constipation	1	4
Bouffées de chaleur	2	4
Insomnie	2	4
Ménorragie (incluant des saignements utérins plus abondants) ^a	0	4
Raideur musculosquelettique	0	4
Douleur thoracique non cardiaque	0	4
Infection urinaire	0	4
Gêne abdominale	0	3
Douleur abdominale	2	3
Douleur abdominale basse	1	3
Douleur abdominale haute	1	3
Sinusite	0	3
Spasmes musculaires	2	3
Vision trouble	1	3

^a Terme clinique ne figurant pas dans MedDRA pour inclure les rapports de saignements menstruels anormaux ou excessifs tels que ménorragie, métrorragie ou ménométrorragie.

Dans l'étude contrôlée par placebo, un sujet (recevant 10 mg de tadalafil) a signalé des modifications dans la perception des couleurs. Dans l'étude de prolongation à long terme, aucun patient n'a signalé un tel effet.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Macitentan¹

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 du taux d'hémoglobine, diminution de la numération plaquettaire, diminution de la numération érythrocytaire, perte pondérale, 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 de douleur myofasciale, spasmes musculaires, arthrose, ostéochondrose, fasciite plantaire, sclérodermie 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

¹ Événements dont la fréquence est < 3 % survenant chez plus d'un patient du groupe macitentan et plus fréquemment que dans le groupe placebo; événements moins fréquents survenant chez au moins deux sujets du groupe de traitement par le tadalafil à 40 mg et plus fréquents que dans le groupe placebo.

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, gonflement du visage, urticaire

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

Tadalafil²

Affections hématologiques et du système lymphatique : augmentation du rapport international normalisé

Organisme en entier : frissons, zona, onychomycose, douleur

Affections gastro-intestinales : gêne abdominale, douleur abdominale (haute et basse), gastrite, gêne de l'estomac

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, entorse articulaire, malaise/douleur dans les membres

Affections du système nerveux : hypoesthésie, paresthésie

Affections psychiatriques : dépression

Affections oculaires : augmentation de la sécrétion lacrymale, œdème/gonflement des paupières

Affections de l'oreille et du labyrinthe : vertige

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : infection des voies respiratoires inférieures, douleur pharyngolaryngée, rhinite

Affections des organes de reproduction et du sein : hémorragie vaginale

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

Macitentan

Hémoglobine : Dans une étude à double insu menée chez des patients atteints d'HTAP, le macitentan 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 le macitentan 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 le macitentan 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

² Événements signalés dans l'essai clinique contrôlé sur le tadalafil survenant chez au moins deux sujets du groupe de traitement à 40 mg, et plus fréquents que dans le groupe placebo. La relation de causalité entre ces événements et le tadalafil est incertaine.

plus de 5 fois la LSN s'est produite chez 2,5 % des patients recevant le macitentan 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 du macitentan. 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 dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation. Comme ces événements sont rapportés de manière spontanée par une population de patients de taille indéterminée, il est impossible d'en estimer leur fréquence.

Macitentan

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.

Tadalafil

Organisme en entier : réactions d'hypersensibilité, notamment éruptions cutanées, urticaire, œdème facial, syndrome de Stevens-Johnson et dermatite exfoliative.

Affections cardiaques et cérébrovasculaires : réactions cardiovasculaires graves, notamment infarctus du myocarde, mort subite cardiaque, angine de poitrine instable, arythmie ventriculaire, accident vasculaire cérébral, accidents ischémiques transitoires, douleur thoracique, palpitations et tachycardie.

Hypotension (le plus souvent signalée chez les patients déjà traités par des agents antihypertenseurs au moment de la prise du tadalafil), hypertension et syncope.

Affections gastro-intestinales : douleur abdominale et reflux gastro-œsophagien.

Affections du système nerveux : migraine, amnésie globale transitoire.

Affections de l'oreille et du labyrinthe : Des cas de diminution ou de perte soudaine de l'audition ont été signalés après la commercialisation lors d'association temporelle avec tous les inhibiteurs de la PDE5, y compris le tadalafil. Dans de nombreux cas, les renseignements fournis par le suivi médical étaient limités.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : épistaxis (saignement du nez).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : hyperhidrose (transpiration).

Affections oculaires : vision trouble, neuropathie optique antérieure ischémique non artéritique, occlusion veineuse rétinienne, défaut du champ visuel.

Affections des organes de reproduction et du sein : priapisme, érection prolongée.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- Patients traités par des stimulateurs de la guanylate cyclase, comme le riociguat (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#), **Tableau 3**)
- Patients qui utilisent toute forme de dérivés nitrés organiques (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#), **Dérivés nitrés**)

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

D'après les caractéristiques connues du macitentan et du tadalafil, aucune interaction pharmacocinétique n'est attendue entre ces deux composants d'OPSYNVI®.

D'après les renseignements sur les données de chaque composant, en présence d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, l'exposition au OPSYNVI® pourrait être accrue. L'administration concomitante d'OPSYNVI® et de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex. itraconazole, kétoconazole et ritonavir) n'est pas recommandée.

D'après les renseignements sur les données de chaque composant, en présence d'inducteurs puissants du CYP3A4, l'exposition et l'efficacité d'OPSYNVI® pourraient être réduites. L'administration concomitante d'OPSYNVI® et de puissants inducteurs du CYP3A4 (p. ex. rifampicine) n'est pas recommandée.

Comme OPSYNVI® contient du macitentan et du tadalafil, les interactions associées à chaque composant doivent être prises en compte.

Macitentan

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 P-gp. 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*).

Tadalafil

Le tadalafil est principalement métabolisé par l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 (CYP).

9.3 Interactions médicament-comportement

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a évalué l'effet d'OPSYNVI® sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, comme OPSYNVI® contient du macitentan et du tadalafil, le patient doit être informé des données relatives à chacun de ces deux composants avant de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie.

9.4 Interactions médicament-médicament

La liste des médicaments énumérés dans le Tableau 3 s'appuie sur des rapports de cas ou des études d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Macitentan

Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Médicament coadministré	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Sildénafil	Essai clinique	<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.</p> <p>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</p>	Aucun ajustement de la dose nécessaire.

Médicament coadministré	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		macitentan à 10 mg administré en association avec du sildénafil.	
Contraceptifs hormonaux	Théorique	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 mcg).	Aucun ajustement de la dose nécessaire.
Warfarine	Essai clinique	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.
Inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 (kétoconazole)	Essai clinique	En présence de kétoconazole à raison de 400 mg par jour, un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4, l'exposition au macitentan a augmenté d'environ 2 fois 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 lorsqu'OPSYNVI® 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)	Théorique	En présence de fluconazole à raison de 400 mg par jour, un inhibiteur modéré double des isoenzymes CYP3A4 et CYP2C9, l'exposition au macitentan peut augmenter d'environ 3,8 fois ou plus chez les patients métaboliseurs lents du CYP2C9, selon la modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie. Toutefois, il n'y a eu aucun changement cliniquement pertinent dans l'exposition au métabolite actif du macitentan, et la signification clinique de ces résultats n'est pas connue. Les incertitudes d'une telle modélisation doivent être prises en compte.	Faire preuve de prudence lorsqu'OPSYNVI® est administré en concomitance avec des inhibiteurs doubles et des inhibiteurs modérés doubles du CYP3A4 et du CYP2C9 (p. ex. fluconazole, amiodarone). Faire preuve de prudence également lorsque le macitentan est administré concomitamment avec à la fois un inhibiteur modéré de CYP3A4 (p. ex. ciprofloxacine, cyclosporine, diltiazem, érythromycine,

Médicament coadministré	Source des données	Effet	Commentaire clinique
			vérapamil) et un inhibiteur du CYP2C9 (p. ex. miconazole).
Cyclosporine A	Essai clinique	Chez des volontaires en santé, un traitement concomitant par la cyclosporine A à raison de 100 mg deux fois par jour, un inhibiteur combiné 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	Essai clinique	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 OPSYNVI® 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.	Étant donné qu'OPSYNVI® contient du tadalafil, il est contre-indiqué d'administrer OPSYNVI® avec du riociguat.

Tadalafil

Risque d'interactions pharmacodynamiques avec le tadalafil

Dérivés nitrés – L'administration de tadalafil à des patients prenant une forme quelconque de dérivés nitrés organiques est contre-indiquée. Dans les études de pharmacologie clinique, on a montré que le tadalafil potentialisait les effets hypotensifs des dérivés nitrés. Chez un patient qui a pris du tadalafil, si un dérivé nitré est jugé médicalement nécessaire en raison d'une affection menaçant son pronostic vital, l'administration du dérivé nitré doit se faire au minimum 48 heures après la dernière prise de tadalafil. Dans de telles circonstances, le dérivé nitré ne doit être administré que sous surveillance médicale étroite avec une surveillance hémodynamique appropriée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Alphabloquants – Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante d'un inhibiteur de la PDE5 et d'un alphabloquant. Les inhibiteurs de la PDE5, y compris le tadalafil, et les alphabloquants sont tous des vasodilatateurs ayant des effets hypotenseurs. Lorsque des vasodilatateurs sont administrés de façon concomitante, on peut s'attendre à une augmentation de l'effet hypotenseur. Des études de pharmacologie clinique ont été menées sur l'administration concomitante de tadalafil et de doxazosine, alfuzosine ou tamsulosine (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Association avec d'autres inhibiteurs de la PDE5 — Le tadalafil est également commercialisé sous la marque Cialis pour le traitement de la dysfonction érectile. L'innocuité et l'efficacité d'un traitement d'association par OPSYNVI® et Cialis ou d'autres inhibiteurs de la PDE5 n'ont pas été étudiées. Par conséquent, l'administration de telles associations n'est pas recommandée.

Antihypertenseurs – Les inhibiteurs de la PDE5, y compris le tadalafil, sont des vasodilatateurs systémiques légers. Des études de pharmacologie clinique ont été menées afin d'évaluer l'effet du tadalafil sur la potentialisation des effets hypotenseurs de certains antihypertenseurs (amlodipine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, bendrofluazide, énalapril et métoprolol). De faibles baisses de la tension artérielle sont survenues après l'administration concomitante de tadalafil et de ces agents comparativement au placebo (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Les médecins doivent informer les patients de l'accentuation possible de l'effet hypotenseur des alphabloquants et des médicaments antihypertenseurs par OPSYNVI® (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Chez certains patients, l'administration concomitante d'inhibiteurs de la PDE5 et d'alphabloquants peut entraîner une baisse significative de la tension artérielle, ce qui peut donner lieu à une hypotension symptomatique (p. ex. évanouissement). Il faut donc tenir compte des éléments suivants :

- Le traitement par OPSYNVI® ne doit être instauré que si l'état du patient est stabilisé sous alphabloquant. Les patients présentant une instabilité hémodynamique avec un alphabloquant seul ont un risque accru d'hypotension symptomatique lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de la PDE5.
- Chez les patients qui prennent déjà une dose optimisée d'un inhibiteur de la PDE5, on doit instaurer un traitement par un alphabloquant à la plus faible dose. Une augmentation graduelle de la dose d'alphabloquant peut être associée à une baisse additionnelle de la tension artérielle lors de la prise d'un inhibiteur de la PDE5.
- L'innocuité d'un traitement associant un inhibiteur de la PDE5 et un alphabloquant peut être influencée par d'autres variables, y compris par une déplétion du volume intravasculaire et d'autres médicaments antihypertenseurs.

Alcool – Les inhibiteurs de la PDE5, y compris le tadalafil, sont des vasodilatateurs; ils peuvent donc potentialiser les effets hypotensifs de l'alcool.

Le tadalafil n'a pas modifié les concentrations d'alcool, et l'alcool n'a pas non plus modifié les concentrations de tadalafil. À des doses élevées d'alcool (0,7 g/kg, concentration sanguine maximale moyenne de 0,08 %), la prise de tadalafil à 10 ou 20 mg n'a pas entraîné de baisse statistiquement significative de la tension artérielle moyenne. Chez certains sujets, on a observé des étourdissements orthostatiques et une hypotension orthostatique. Lorsque le tadalafil a été administré avec de plus faibles doses d'alcool (0,6 g/kg), on n'a pas observé d'hypotension et des étourdissements sont survenus à une fréquence semblable à celle constatée avec la prise d'alcool seul.

Effets possibles d'autres médicaments sur le tadalafil

Inducteurs du cytochrome P450 – Des études ont montré que les médicaments qui produisent une induction de l'isoforme CYP3A4 peuvent diminuer l'exposition au tadalafil. Chez les patients qui prennent de puissants inducteurs du CYP3A de façon prolongée, comme la rifampicine, il n'est pas recommandé d'utiliser le tadalafil (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

La *rifampicine* (600 mg par jour), un inducteur du CYP3A4, a réduit l'exposition (ASC) au tadalafil (dose unique de 10 mg) de 88 % et la C_{max} de 46 %, par rapport aux valeurs obtenues avec le tadalafil à 10 mg administré seul.

Le *bosentan* (125 mg, deux fois par jour), un substrat des isoformes CYP2C9 et CYP3A4 et un inducteur modéré des isoformes CYP3A4, CYP2C9 et possiblement CYP2C19, a réduit l'exposition générale au tadalafil (40 mg, une fois par jour) de 42 % et la C_{max} de 27 % à la suite de l'administration concomitante de doses multiples.

Bien que ces interactions spécifiques n'aient pas été étudiées, d'autres inducteurs de l'isoforme CYP3A4, tels que la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital, pourraient vraisemblablement diminuer l'exposition au tadalafil.

Inhibiteurs du cytochrome P450 – Le tadalafil est principalement métabolisé par le CYP3A4. Il n'est pas recommandé d'administrer OPSYNOVI® aux patients traités par de puissants inhibiteurs du CYP3A4 comme le kétoconazole, l'itraconazole ou le ritonavir (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Des études ont révélé que les médicaments qui inhibent le CYP3A4 peuvent accroître l'exposition au tadalafil.

Le *kétoconazole* (400 mg par jour), un puissant inhibiteur sélectif de l'isoforme CYP3A4, a augmenté l'ASC du tadalafil de 312 % et la C_{max} de 22 % après la prise d'un comprimé de tadalafil à 20 mg, par rapport aux valeurs obtenues après la prise d'un comprimé de tadalafil à 20 mg administré seul. Le kétoconazole (200 mg/jour) a augmenté l'ASC du tadalafil de 107 % et la C_{max} de 15 % après la prise d'un comprimé de tadalafil à 10 mg, par rapport aux valeurs obtenues après la prise d'un comprimé de tadalafil à 10 mg administré seul (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Bien que ces interactions spécifiques n'aient pas été étudiées, d'autres inhibiteurs du CYP3A4, tels que l'érythromycine et l'itraconazole, pourraient vraisemblablement accroître l'exposition au tadalafil.

Inhibiteur de la protéase du VIH – Le ritonavir (500 mg ou 600 mg, deux fois par jour à l'état d'équilibre), un inhibiteur des isoformes CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6, a augmenté l'ASC du tadalafil de 32 % et réduit la C_{max} de 30 % après la prise d'un comprimé de tadalafil à 20 mg, par rapport aux valeurs obtenues après la prise d'un comprimé de tadalafil à 20 mg administré seul. Le ritonavir (200 mg, deux fois par jour) a augmenté l'ASC du tadalafil de 124 % et n'a pas modifié la C_{max} après la prise d'un comprimé de tadalafil à 20 mg, par rapport aux valeurs obtenues après la prise d'un comprimé de tadalafil à 20 mg administré seul. Bien que ces interactions spécifiques n'aient pas été étudiées, d'autres inhibiteurs de la protéase du VIH pourraient vraisemblablement accroître l'exposition au tadalafil (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Antiacides – L'administration simultanée d'un antiacide (hydroxyde de magnésium ou hydroxyde d'aluminium) et de tadalafil à 10 mg a réduit la vitesse d'absorption apparente du tadalafil sans en modifier l'exposition (ASC).

Antagonistes des récepteurs H2 (p. ex. nizatidine) – La hausse du pH gastrique résultant de l'administration de nizatidine n'a entraîné aucun effet significatif sur la pharmacocinétique d'une dose de tadalafil de 10 mg.

Effets possibles du la tadalafil sur d'autres médicaments

Substrats du cytochrome P450 – On ne s'attend pas à ce que le tadalafil produise une inhibition ou une induction cliniquement significative de la clairance des médicaments métabolisés par les isoformes du CYP450.

CYP1A2 (p. ex. théophylline) – Le tadalafil (10 mg, une fois par jour) n'a pas exercé d'effet significatif sur la pharmacocinétique de la théophylline. Lorsque le tadalafil a été administré à des sujets recevant de la théophylline, une légère augmentation (3 battements/minute) de l'élévation de la fréquence cardiaque associée à la théophylline a été observée.

CYP2C9 (p. ex. warfarine) – Le tadalafil (10 mg ou 20 mg, une fois par jour) n'a pas exercé d'effet significatif sur l'exposition (ASC) à la S-warfarine ou à la R-warfarine, ni sur les modifications du temps de Quick provoquées par la warfarine.

CYP3A4 (p. ex. midazolam, lovastatine ou bosentan) – Le tadalafil (10 mg ou 20 mg, une fois par jour) n'a exercé aucun effet significatif sur l'exposition (ASC) au midazolam ou à la lovastatine. Le tadalafil (40 mg, une fois par jour) n'a exercé aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition (ASC et C_{max}) au bosentan, un substrat des isoformes CYP2C9 et CYP3A4, ou à ses métabolites.

Acide acétylsalicylique (AAS) – Le tadalafil (10 mg ou 20 mg, une fois par jour) n'a pas potentialisé l'allongement du temps de saignement provoquée par l'AAS.

P-glycoprotéine (p. ex. digoxine) – L'administration concomitante de tadalafil (40 mg, une fois par jour) pendant 10 jours n'a pas exercé d'effet significatif sur la pharmacocinétique de la digoxine (0,25 mg/jour) chez des sujets en santé.

Contraceptifs oraux combinés – À l'état d'équilibre, le tadalafil (40 mg, une fois par jour) a augmenté l'exposition à l'éthinylestradiol (ASC) de 26 % et la C_{max} de 70 % par rapport à un contraceptif oral administré avec un placebo. Le tadalafil n'a exercé aucun effet statistiquement significatif sur le lévonorgestrel.

9.5 Interactions médicament-aliment

Lorsqu'OPSYNVI® a été administré à des sujets en santé ayant pris un repas riche en matières grasses, aucun effet des aliments sur la pharmacocinétique du macitentan n'a été observé et l'ASC du tadalafil est demeurée inchangée tandis que la C_{max} a augmenté de 45 %. Cette augmentation de la C_{max} du tadalafil n'est pas considérée comme cliniquement significative (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Le jus de pamplemousse étant un faible inhibiteur du métabolisme de l'isoforme CYP3A4 dans la paroi intestinale, il peut provoquer des hausses modestes des concentrations plasmatiques de tadalafil.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux tests de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

OPSYNVI® combine deux agents oraux avec des mécanismes d'action synergiques pour atténuer l'hypertension artérielle pulmonaire : le macitentan, un antagoniste des récepteurs de l'endothéline et le tadalafil, un inhibiteur de la PDE5. Comme OPSYNVI® contient à la fois du macitentan et du tadalafil, le mécanisme d'action de chaque composant doit être pris en compte.

Macitentan

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.

Tadalafil

Le tadalafil est un inhibiteur puissant et sélectif de la PDE5, l'enzyme responsable de la dégradation de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). L'HTAP est associée à une faible libération de monoxyde d'azote par l'endothélium vasculaire et à une diminution consécutive de la concentration de GMPc dans les muscles lisses vasculaires pulmonaires. La PDE5 est la phosphodiesterase prédominante dans le système vasculaire pulmonaire. L'inhibition de la PDE5 par le tadalafil augmente la concentration de GMPc, ce qui entraîne un relâchement des cellules des muscles lisses des vaisseaux pulmonaires ainsi que la vasodilatation du lit vasculaire pulmonaire

10.2 Pharmacodynamie

Comme OPSYNVI® contient du macitentan et du tadalafil, les effets pharmacodynamiques de chacun de ces composants doivent être pris en compte.

Macitentan

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, randomisée et avec comparateur actif menée 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.

Tadalafil

Effets sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque

Le tadalafil administré à raison de 20 mg à des hommes en santé n'a produit aucune différence significative comparativement au placebo en ce qui a trait aux tensions artérielles systolique et diastolique en position couchée (différence quant à la baisse maximale moyenne de 1,6 et de 0,8 mm Hg, respectivement) et aux tensions artérielles systolique et diastolique en position debout (différence quant à la baisse maximale moyenne de 0,2 et de 4,6 mm Hg, respectivement). En outre, on n'a observé aucun effet significatif sur la fréquence cardiaque.

Dérivés nitrés – Dans des études de pharmacologie clinique, on a observé que le tadalafil (5 à 20 mg) potentialisait les effets hypotenseurs des dérivés nitrés. Par conséquent, l'administration de tadalafil à des patients prenant une forme quelconque de dérivés nitrés est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Antihypertenseurs – Lorsque des études ont évalué les interactions entre le tadalafil et certains antihypertenseurs oraux (amlodipine, énalapril, métoprolol, bendrofluazide et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II), on a constaté que l'administration de doses de 10 ou 20 mg de tadalafil n'entraînait pas d'augmentation cliniquement significative des effets antihypertenseurs de ces médicaments (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). L'analyse des données des essais cliniques de phase III n'a fait ressortir aucune différence en ce qui a trait aux effets indésirables chez les patients prenant du tadalafil avec ou sans antihypertenseur.

Alphabloquants – Les interactions hémodynamiques possibles entre le tadalafil et un alphabloquant non sélectif (doxazosine à 4 et 8 mg), un antagoniste sélectif des récepteurs alpha_{1A}-adrénergiques (tamsulosine à 0,4 mg) et un antagoniste sélectif des récepteurs alpha₁-adrénergiques (alfuzosine à 10 mg) ont été étudiées dans le cadre d'études randomisées, croisées, à double insu. La tension artérielle (TA) et la fréquence cardiaque ont été consignées avant l'administration de la dose et pendant 24 heures après son administration.

Le tadalafil à 20 mg a augmenté les effets hypotensifs de la doxazosine à 8 mg en produisant une baisse maximale moyenne de la TA systolique (TAS) en position debout qui était significativement supérieure à celle observée avec le placebo (différence moyenne de 9,8 mm Hg). L'analyse des TA déviantes a montré que le nombre de sujets ayant une TAS en position debout inférieure à 85 mm Hg était plus élevé après la prise de doxazosine plus tadalafil (28 %) comparativement à la prise de doxazosine plus placebo (6 %). Une autre étude de pharmacologie clinique a été menée afin d'étudier la dose plus faible de 4 mg de doxazosine. Les changements observés lors de cette étude ont été comparables à ceux obtenus dans l'étude antérieure. Une étude additionnelle évaluant l'utilisation de la doxazosine (jusqu'à 4 mg par jour) en concomitance avec du tadalafil (5 mg par jour) a également montré une augmentation de la réponse et des symptômes associés à une baisse de la tension artérielle.

L'administration de tadalafil à 10 et 20 mg à des sujets sous tamsulosine a entraîné des réductions maximales moyennes de la TAS en position debout qui étaient semblables à celles observées avec le placebo (différences moyennes de 1,7 et 2,3 mm Hg, respectivement). Aucun sujet sous tamsulosine n'a eu de baisse de la TAS en position debout inférieure à 85 mm Hg. Une étude additionnelle évaluant l'administration concomitante de tamsulosine (0,4 mg par jour) et de tadalafil (5 mg par jour) a également montré des résultats similaires, seulement deux des 37 patients ayant affiché une tension artérielle systolique et diastolique significativement basses après l'administration du tadalafil et de la tamsulosine. Chez les sujets sous alfuzosine, le tadalafil à 20 mg a également entraîné une baisse maximale de la TAS qui n'était pas significativement différente de celle obtenue avec le placebo (différence moyenne de 4,35 mm Hg). Un sujet prenant l'alfuzosine a affiché une TAS asymptomatique inférieure à 85 mm Hg.

Aucun événement indésirable vasodilatateur n'a été observé lorsque le tadalafil a été administré avec la tamsulosine ou l'alfuzosine. Des étourdissements, des vertiges et des syncopes ont été rapportés après administration concomitante de tadalafil et de doxazosine.

Effets sur d'autres paramètres cardiaques/hémodynamiques

Chez des patients présentant une coronaropathie stable et une ischémie d'effort démontrable, le tadalafil à 10 mg n'a pas été inférieur au placebo pour ce qui est de l'effet sur le délai de survenue de l'ischémie. Au cours d'une autre étude à double insu et contrôlée par placebo visant à évaluer les effets de tadalafil sur la perfusion du myocarde chez des patients présentant une coronaropathie, le tadalafil à 20 mg n'a pas eu d'effet significatif sur le débit sanguin myocardique, tant au repos que pendant une épreuve d'effort pharmacologique avec la dobutamine.

Le tadalafil administré à des doses allant jusqu'à 500 mg n'a pas modifié de façon significative le débit cardiaque ni la réponse hémodynamique des patients à l'effort.

On n'a pas observé de changements liés au tadalafil des mesures électrocardiographiques, y compris de l'intervalle QTc, après l'administration de doses uniques de tadalafil allant jusqu'à 500 mg et après l'administration de doses multiples allant jusqu'à 100 mg une fois par jour pendant 21 jours, à des sujets en santé ou à des patients atteints de dysfonction érectile. On a effectué des électrocardiogrammes avant et après la prise du médicament entre le moment prévu de l'obtention du T_{max} du tadalafil (2 heures) et le moment prévu de l'obtention du T_{max} du principal métabolite (le méthylcatéchol glucuronide; 24 heures).

L'effet d'une dose unique de 100 mg de tadalafil (2,5 fois la dose recommandée) sur l'intervalle QT a été évalué au moment de l'obtention de la concentration maximale de tadalafil dans le cadre d'une étude randomisée, croisée, à double insu, contrôlée par placebo et par un médicament actif (ibutilide par voie intraveineuse) menée auprès de 90 hommes en santé âgés de 18 à 53 ans. Le changement moyen de l'intervalle QTc (correction de Fridericia de l'intervalle QT) pour le tadalafil, par rapport au placebo, était de 3,5 millisecondes (IC bilatéral à 90 % = 1,9 à 5,1). Le changement moyen de l'intervalle QTc (correction individuelle de l'intervalle QT) pour le tadalafil par rapport au placebo était de 2,8 millisecondes (IC bilatéral à 90 % = 1,2 à 4,4). Dans cette étude, l'augmentation moyenne de la fréquence cardiaque associée à une dose de 100 mg de tadalafil par comparaison à un placebo était de 3,1 battements par minute.

Au cours des études de pharmacologie clinique, les comprimés de tadalafil à 10 et 20 mg n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'allongement du temps de saignement induite par l'acide acétylsalicylique ni sur les modifications du temps de Quick induites par la warfarine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Effets sur la vision

Au cours d'une étude évaluant les effets d'une dose unique de 40 mg de tadalafil sur la vision, on n'a décelé aucun changement dans la distinction des couleurs (bleu/vert) au test des 100 couleurs de Farnsworth-Munsell. Cette constatation est conforme à la faible affinité du tadalafil pour la PDE6 par comparaison à la PDE5 (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [10.1 Mode d'action](#)). En outre, on n'a pas observé d'effets sur l'acuité visuelle, les électrorétinogrammes, la pression intraoculaire et la pupillométrie. Au cours de toutes les études cliniques portant sur les doses de 10 ou 20 mg de tadalafil, des modifications de la vision des couleurs ont rarement été signalées (< 0,1 % des patients).

Effets sur les caractéristiques du sperme

Trois études ont été menées chez des hommes âgés de 45 à 70 ans pour évaluer l'effet possible du tadalafil administré une fois par jour à raison de 10 mg (étude de 6 mois) et de 20 mg (une étude de 6 mois et une étude de 9 mois) sur la spermatogenèse. Aucun effet indésirable sur la morphologie et la motilité des spermatozoïdes n'a été signalé dans les trois études. Par rapport au placebo, les doses de 10 et 20 mg de tadalafil n'ont pas significativement modifié les concentrations moyennes des hormones de la reproduction (testostérone, hormone lutéinisante ou hormone folliculostimulante). Aucune diminution de la concentration de spermatozoïdes n'a été observée dans l'étude portant sur l'administration de tadalafil à 20 mg pendant 6 mois. Les résultats des études sur l'administration de tadalafil à 10 mg pendant 6 mois et à 20 mg pendant 9 mois ont montré une baisse statistiquement significative de la concentration moyenne de spermatozoïdes par rapport au placebo. La portée clinique de ces résultats sur la fertilité humaine est inconnue. Dans l'étude de 9 mois (tadalafil à 20 mg : n = 125; placebo : n = 128), les baisses des concentrations de spermatozoïdes étaient associées chez quelques patients (mais pas tous) à une fréquence accrue des éjaculations pouvant être attribuée à l'amélioration de la fonction sexuelle liée au tadalafil.

Lien entre l'exposition et la réponse

Une analyse portant sur l'exposition au tadalafil et la distance de marche parcourue en 6 minutes chez des sujets atteints d'HTAP effectuée dans le cadre d'une étude de phase III a révélé une augmentation prévue par le modèle de la distance de marche parcourue en 6 minutes, par rapport aux distances de départ de 35,6 mètres (30,5 à 39,6 mètres) et de 38,09 mètres (33,52 à 43,20 mètres) après 16 semaines de traitement par le tadalafil à raison de 20 mg et de 40 mg par jour, en considérant les expositions médianes (10^e et 90^e percentiles) au tadalafil à l'état d'équilibre.

10.3 Pharmacocinétique

La bioéquivalence du macitentan et du tadalafil a été démontrée à la suite de l'administration d'une dose unique de macitentan à 10 mg et de tadalafil à 40 mg sous la forme du comprimé combiné OPSYNOVI® à dose fixe ou de l'administration concomitante d'une dose unique d'un comprimé OPSUMIT® (macitentan) et d'un comprimé ADCIRCA® (tadalafil) à des sujets sains à jeun (n = 162). Comme OPSYNOVI® contient du macitentan et du tadalafil, les propriétés pharmacocinétiques de chacun de ces composants doivent être prises en compte.

Macitentan

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 sévérité de l'HTAP n'influe pas sur les concentrations plasmatiques minimales du macitentan.

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

Le macitentan atteint la concentration d'équilibre après 3 jours et son métabolite actif après 7 jours. Les concentrations plasmatiques maximales de macitentan sont atteintes 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 par jour). 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 (≥ 99 %), surtout à l'albumine, chez toutes les espèces y compris l'humain.

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 génèrent des dérivés sans activité pharmacologique. Pour ces voies, 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.

Tadalafil

Pour un éventail de doses allant de 2,5 à 20 mg, l'exposition au tadalafil (ASC) augmente proportionnellement à la dose chez les sujets en santé. Entre 20 et 40 mg, on observe une ASC environ 1,5 fois plus importante, ce qui indique une augmentation moins que proportionnelle à la dose de l'exposition pour toutes les doses situées entre 2,5 et 40 mg. Lors d'un traitement par des doses univoitidiennes de 20 et de 40 mg de tadalafil, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 5 jours, et l'exposition est environ 1,3 fois supérieure à celle obtenue après l'administration d'une seule dose.

Les phosphodiéstérases (PDE) sont une famille hétérogène d'enzymes dont la distribution et la fonction dans les différents tissus varient, mais qui toutes finissent par hydrolyser les nucléotides cycliques, ce qui met fin à leurs actions. Il y a onze classes connues de phosphodiéstérases, dont beaucoup ont des sous-types identifiés d'après leur structure et leur fonction. La phosphodiéstérase de type 5 (PDE5) est une enzyme hydrolysante majeure de la GMPc dans le système vasculaire pulmonaire.

Des études *in vitro* ont montré que le tadalafil est un puissant inhibiteur de la PDE5. La PDE5 est une enzyme que l'on retrouve dans les muscles lisses vasculaires pulmonaires, les muscles lisses viscéraux, les muscles lisses des corps caverneux, les muscles squelettiques, les plaquettes, les reins, les poumons, le cervelet et le pancréas. L'effet du tadalafil est plus sélectif sur la PDE5 que sur les autres phosphodiéstérases. Le tadalafil est au moins 10 000 fois plus sélectif sur la PDE5 que sur la PDE1, la PDE2, la PDE4 et la PDE7, enzymes que l'on retrouve dans le cœur, le cerveau, les vaisseaux sanguins, le foie et d'autres organes. Le tadalafil est au moins 10 000 fois plus sélectif sur la PDE5 que sur la PDE3, enzyme que l'on retrouve dans le cœur et les vaisseaux sanguins. Cette plus grande sélectivité pour la PDE5 que pour la PDE3 est importante, car la PDE3 est une enzyme qui joue un rôle dans la contractilité cardiaque. En outre, le tadalafil est environ 700 fois plus puissant sur la PDE5 que sur la PDE6, enzyme que l'on retrouve dans la rétine et qui est responsable de la phototransduction. Le tadalafil est également au moins 9 000 fois plus puissant sur la PDE5 que sur les enzymes PDE8 à PDE10. Il est 14 fois plus puissant sur la PDE5 que sur la PDE11A1 et 40 fois plus puissant sur la PDE5 que sur la PDE11A4, deux des quatre formes connues de la PDE11, enzyme que l'on retrouve dans la prostate, les testicules, les muscles squelettiques et d'autres tissus chez l'humain. *In vitro*, le tadalafil inhibe la PDE11A1 recombinante humaine et, à un moindre degré, la PDE11A4 à des concentrations se situant dans l'intervalle thérapeutique. Le rôle physiologique et les répercussions cliniques de l'inhibition de la PDE11 chez l'humain n'ont pas été définis.

Absorption :

Le tadalafil est rapidement absorbé après l'administration par voie orale, et le délai médian d'obtention de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) moyenne est de 4 heures après l'administration. La biodisponibilité absolue du tadalafil après une administration orale n'a pas été déterminée.

La vitesse et le taux d'absorption du tadalafil n'étant pas modifiés par les aliments, le tadalafil peut être pris avec ou sans aliments.

Distribution :

Le volume de distribution apparent moyen est d'environ 77 L à l'état d'équilibre, ce qui signifie que le tadalafil est distribué dans les tissus. Aux concentrations thérapeutiques, 94 % du tadalafil dans le plasma est lié aux protéines. L'insuffisance rénale n'a pas d'effet sur la liaison aux protéines.

Métabolisme :

Le tadalafil est principalement métabolisé par l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 (CYP). Le principal métabolite circulant est le méthylcatéchol glucuronide. Ce métabolite est au moins 13 000 fois moins puissant que le tadalafil sur la PDE5. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce qu'il soit cliniquement actif aux concentrations de métabolite observées.

Élimination :

La clairance moyenne du tadalafil pris par voie orale est de 3,4 L/h à l'état d'équilibre et sa demi-vie d'élimination terminale moyenne est de 15 heures chez des sujets en santé. Le tadalafil est surtout éliminé sous forme de métabolites inactifs, principalement dans les fèces (environ 61 % de la dose) et dans une moindre mesure dans l'urine (environ 36 % de la dose).

Pharmacocinétique de populations : Chez les patients atteints d'HTAP ne recevant pas de bosentan en concomitance, l'exposition moyenne au tadalafil à l'état d'équilibre après la prise d'une dose de 40 mg était 26 % supérieure à celle des volontaires en santé. On n'a observé aucune différence cliniquement pertinente entre la C_{max} des sujets traités et celle des volontaires en santé. Les résultats semblent indiquer que la clairance du tadalafil chez les patients atteints d'HTAP est inférieure à celle chez les volontaires en santé.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** La pharmacocinétique d'OPSYNVI® chez les enfants n'a pas été étudiée. Toutefois, des données sont disponibles pour le macitentan. Le tadalafil n'a pas été évalué chez les personnes de moins de 18 ans.

Macitentan

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'HTAP. 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_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 du 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.

Tadalafil

Le tadalafil n'a pas été évalué chez les personnes de moins de 18 ans.

- **Personnes âgées** : La pharmacocinétique d'OPSYNVI® n'a pas été étudiée chez les personnes âgées.

Macitentan

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

Tadalafil

L'ASC moyenne (4 881 mcg•h/L pour la dose de 10 mg) chez les sujets de sexe masculin âgés de 65 à 78 ans a été environ 25 % plus élevée que l'ASC (3 896 mcg•h/L) chez les sujets âgés de 19 à 45 ans, tandis que l'âge a eu un effet négligeable sur la C_{max} . L'effet de l'âge n'est pas cliniquement significatif et ne nécessite pas d'ajustement de la dose (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

- **Insuffisance hépatique** : La pharmacocinétique d'OPSYNVI® n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Toutefois, des données sont disponibles pour chaque composant d'OPSYNVI®.

Macitentan

L'exposition au macitentan a diminué de 21 %, 34 % et 6 % et celle du métabolite actif, de 20 %, 25 % et 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.

Tadalafil

Au cours d'une étude de pharmacologie clinique portant sur le tadalafil à 10 mg, l'exposition au tadalafil (ASC) chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh) a été comparable à l'exposition chez les sujets en santé (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Aucune étude n'ayant été menée chez les patients atteints de cirrhose hépatique grave (classe C de Child-Pugh), l'emploi de tadalafil chez ces patients n'est donc pas recommandé.

- **Insuffisance rénale** : La pharmacocinétique d'OPSYNVI® n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Toutefois, des données sont disponibles pour chaque composant d'OPSYNVI®.

Macitentan

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, 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.

Tadalafil

Au cours d'études de pharmacologie clinique portant sur une dose unique de 5 à 20 mg de tadalafil, l'exposition au tadalafil (ASC) a quasi doublé chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 51 à 80 mL/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 31 à 50 mL/min) et chez les sujets sous dialyse atteints d'une insuffisance rénale terminale. Chez les patients sous dialyse, la C_{max} a été 41 % plus élevée que chez les patients en santé. L'hémodialyse a contribué de façon négligeable à l'élimination du tadalafil (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Autres populations** : La pharmacocinétique d'OPSYNVI® n'a pas été étudiée chez d'autres populations. Toutefois, des données sont disponibles pour chaque composant d'OPSYNVI®.

Utilisation du tadalafil chez les patients atteints de diabète

Chez les patients atteints de diabète, l'exposition au tadalafil (ASC de 3 454 mcg•h/L pour la dose de 10 mg) a été 19 % plus faible et la C_{max} moyenne (184 mcg/L) 5 % plus faible que chez les sujets en santé. La différence d'exposition ne nécessite pas d'ajustement de la dose.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15 et 30 °C.

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

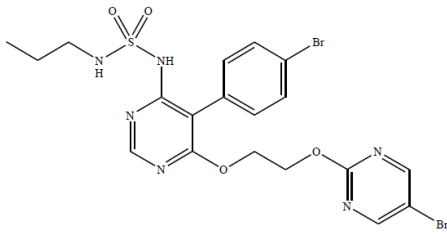
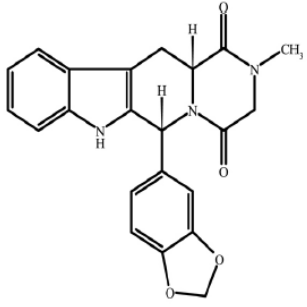
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas de renseignements disponibles pour ce produit.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre	Macitentan	Tadalafil
Nom chimique	N-[5-(4-bromophényle)-6-[2-[(5-bromo-2-pyrimidinyle)oxy]éthoxy]-4-pyrimidinyle]-N'-propylsulfamide	pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione, 6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-méthyl-, (6R,12aR)
Formule moléculaire	C ₁₉ H ₂₀ Br ₂ N ₆ O ₄ S	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₄
Masse moléculaire	588,27	389,41
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.	Le tadalafil est un solide cristallin pratiquement insoluble dans l'eau et très peu soluble dans l'éthanol.

14 ESSAIS CLINIQUES

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

L'efficacité d'OPSYNVI® (macitentan et tadalafil) repose sur l'efficacité établie de chacun des composants. L'efficacité associée à chaque composant doit être prise en compte.

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude : Macitentan

Une étude de phase III multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, en groupes parallèles, axée sur les événements et portant sur les résultats (AC-055-302/SERAPHIN) a été menée auprès de 742 patients atteints d'HTAP symptomatique qui ont été répartis aléatoirement dans trois groupes de traitement (placebo [n = 250], macitentan à 3 mg [n = 250] ou à 10 mg [n = 242] une fois par jour). L'objectif de cette étude était d'évaluer l'effet à long terme sur la morbidité et la mortalité. 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 de l'étude était le temps écoulé avant la survenue du premier événement de morbidité ou de mortalité, jusqu'à la fin du traitement; cet événement était défini comme étant un décès, une septostomie atriale, une greffe du poumon ou l'instauration 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 insuffisance cardiaque droite) et la nécessité d'instaurer un nouveau traitement contre l'HTAP. Tous les événements ont été confirmés par un comité d'adjudication indépendant ne sachant pas quel traitement prenait le patient.

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 par du macitentan, pouvait 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 %]).

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude : Tadalafil

Une étude randomisée, à double insu de 16 semaines contrôlée par placebo a été menée auprès de 405 patients atteints d'HTAP (définie comme une pression artérielle pulmonaire moyenne [PAPm] au repos ≥ 25 mm Hg, une pression artérielle pulmonaire d'occlusion [PAPO] ≤ 15 mm Hg et une résistance vasculaire pulmonaire (RVP) ≥ 3 unités Wood mesurée par cathétérisme du cœur droit). Les patients étaient autorisés à suivre un traitement de fond par le bosentan (dose d'entretien allant jusqu'à 125 mg, deux fois par jour) et un traitement anticoagulant prolongé. En revanche, les patients suivant un traitement comportant la prise de prostacycline ou d'un analogue de la prostacycline, de L-arginine, d'un inhibiteur de la phosphodiesterase ou d'un autre médicament pour le contrôle à long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire étaient exclus de l'étude.

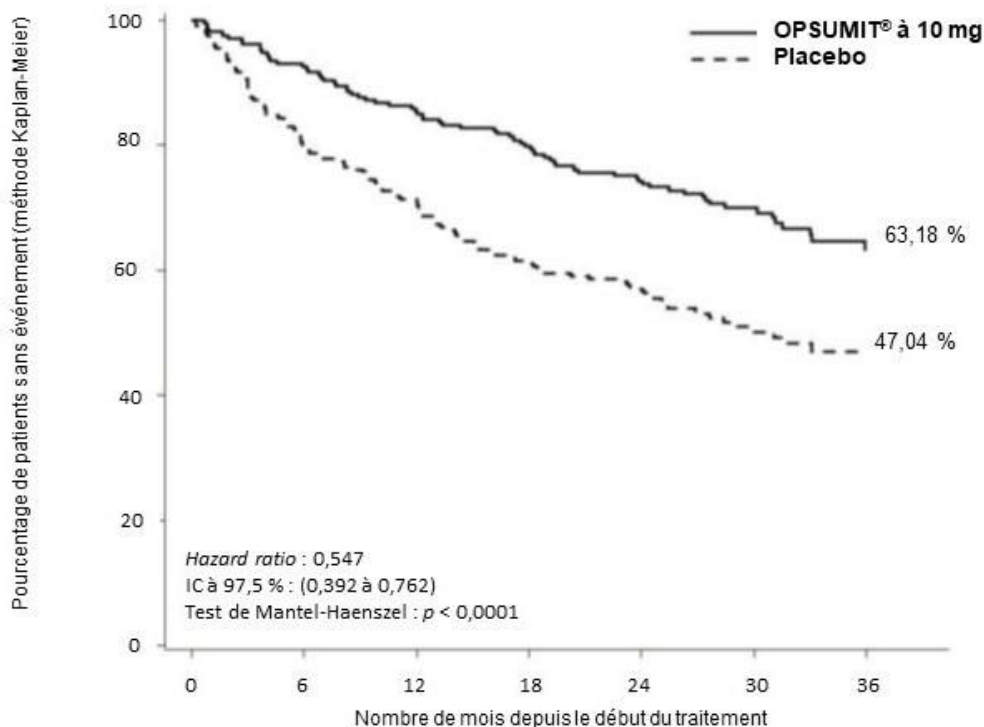
Les sujets étaient répartis de façon aléatoire et en nombre égal dans l'un des cinq groupes de traitement (tadalafil à 2,5 mg, à 10 mg, à 20 mg, à 40 mg ou placebo). Ils étaient âgés d'au moins 12 ans et avaient reçu un diagnostic d'HTAP idiopathique, liée à une connectivite, à l'utilisation d'anorexigènes ou à une infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH), associée à une communication interauriculaire ou à une chirurgie réparatrice d'une anastomose systémico-pulmonaire congénitale (p. ex., communication interventriculaire, persistance du canal artériel) datant d'au moins une année. Les patients ayant des antécédents de cardiopathie gauche, d'insuffisance rénale sévère ou d'hypertension pulmonaire liée à des troubles autres que ceux mentionnés dans les critères d'inclusion n'étaient pas admissibles à l'étude.

La moyenne d'âge de tous les sujets était de 54 ans (fourchette de 14 à 90 ans) et la majorité d'entre eux étaient caucasiens (80,5 %) et de sexe féminin (78,3 %). L'HTAP était principalement idiopathique (61,0 %) et liée à la maladie vasculaire du collagène (23,5 %). Plus de la moitié des sujets de l'étude (53,3 %) recevaient un traitement concomitant par bosentan. La majorité des sujets présentaient une HTAP de classe fonctionnelle III (65,2 %) ou II (32,1 %) de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). La distance de marche moyenne initiale parcourue en 6 minutes, telle que mesurée par le TM6, était de 343,6 mètres. Il n'y avait pas de différence majeure entre les groupes de traitement. Au total, 341 des 405 sujets inscrits ont terminé l'étude. La raison la plus fréquente d'abandon précoce était la survenue d'événements indésirables.

14.2 Résultats de l'étude

Résultats de l'étude : Macitentan

Le traitement par macitentan 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 OPSUMIT® à 10 mg par comparaison à 47,0 % dans le groupe placebo, ce qui correspond à une réduction du risque absolu de 16,2 % à 3 ans (Figure 1). L'effet bénéfique du macitentan 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.



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

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)*

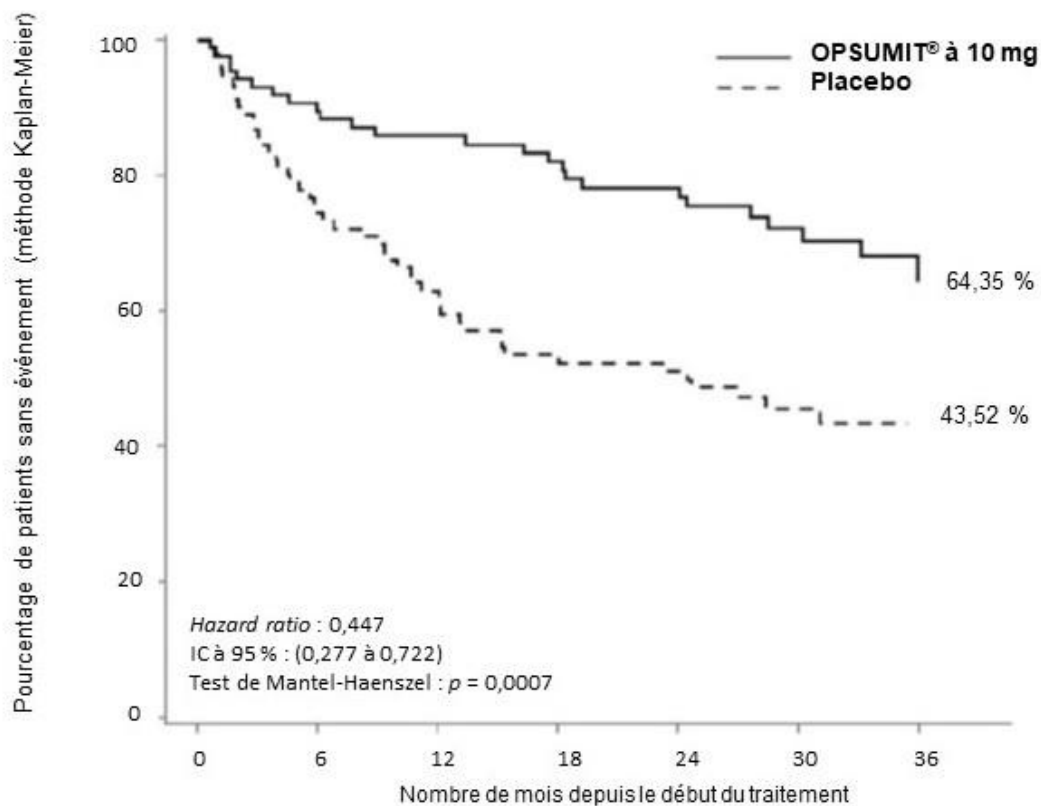
* Remarque : La réponse au traitement pour le critère d'évaluation primaire était presque entièrement attribuable à un effet sur la morbidité.

Pendant le traitement, 46,4 % des patients recevant le placebo et 31,4 % des patients recevant du macitentan à 10 mg ont présenté un événement composant le critère d'évaluation primaire (soit un événement de morbidité ou de mortalité); l'aggravation de l'HTAP était le premier événement le plus fréquent dans le groupe recevant le placebo (37,2 %) et dans celui recevant du macitentan 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 le macitentan à 10 mg) et l'instauration d'un traitement par progestanoïde par voie i.v. ou s.c. (2,4 % pour le placebo et 0,4 % pour le macitentan à 10 mg).

L'efficacité constante du macitentan 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 et de la classe fonctionnelle de l'OMS.

Le traitement par macitentan 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 du macitentan 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).

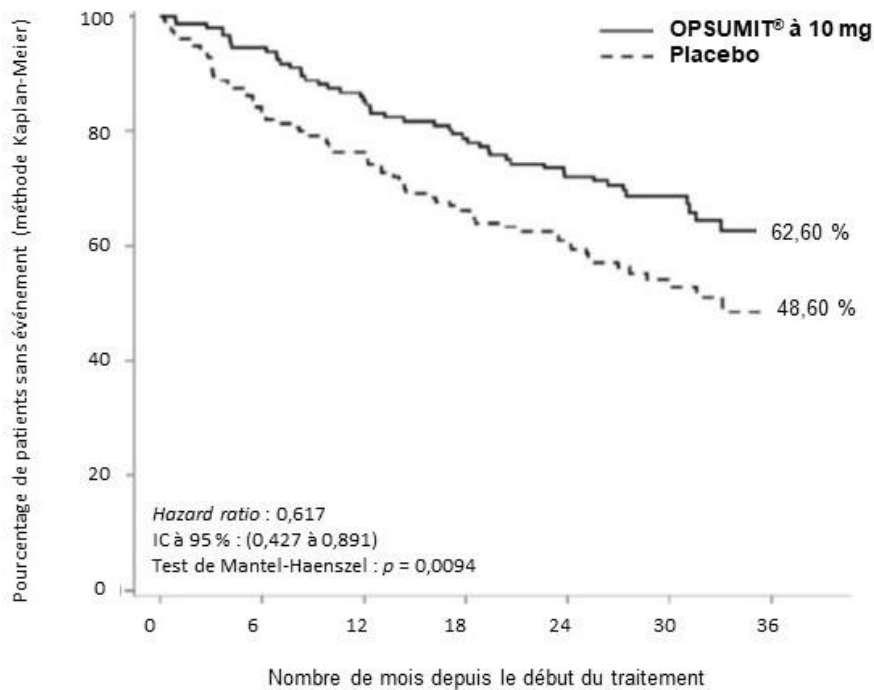


Nombre de patients à risque							
OPSUMIT® à 10 mg	88	74	68	64	58	38	17
Placebo	96	66	54	45	42	24	13

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*

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

Le traitement par macitentan 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 du macitentan 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).



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

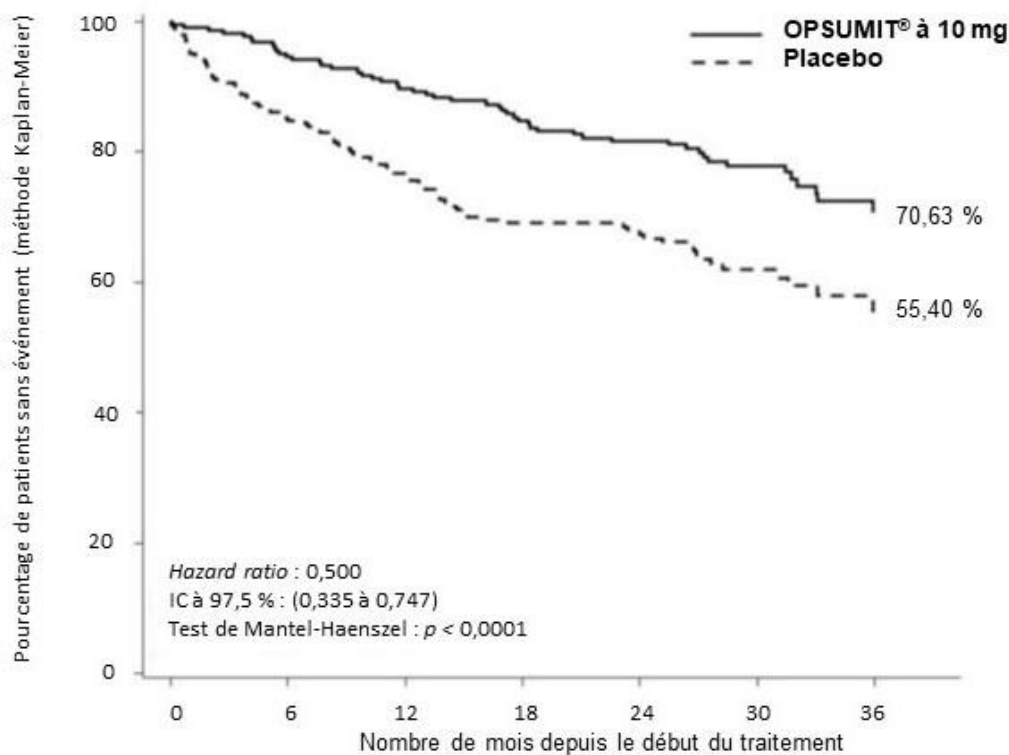
Figure 3 : Événements composant le critère d'évaluation primaire jusqu'à la fin du traitement (estimés selon la méthode de Kaplan-Meier); traitement d'association contre l'HTAP* au début de l'essai SERAPHIN†

* Au début de l'essai, les patients étaient traités par une dose stable d'inhibiteur de la phosphodiesterase 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 macitentan 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 mortalité due à l'HTAP ou d'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 du macitentan 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).

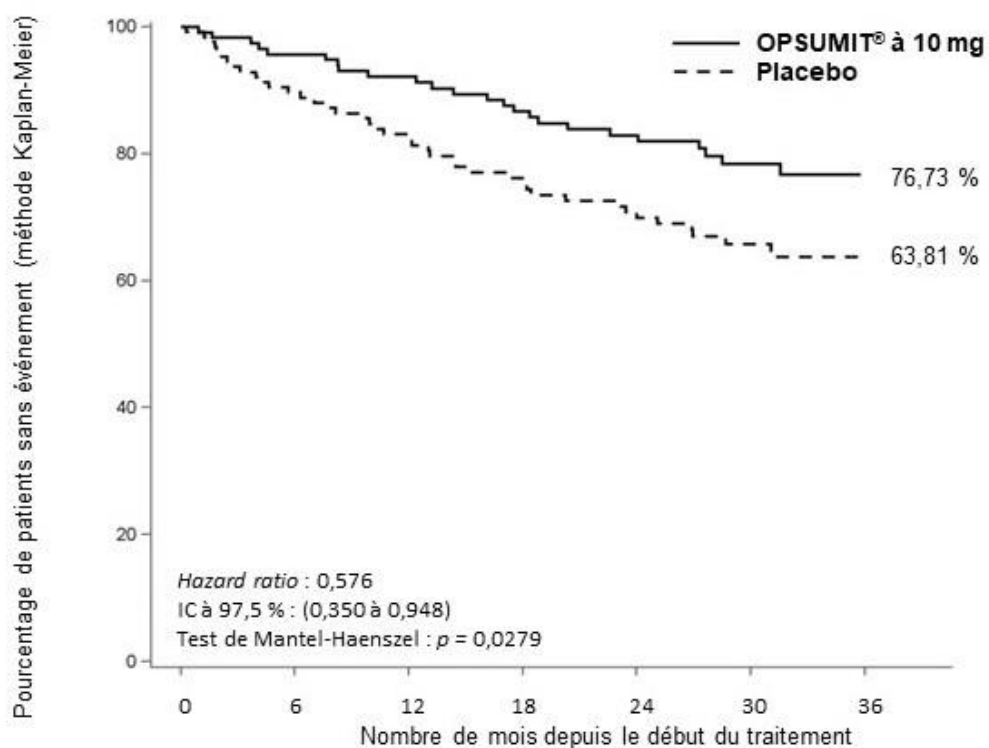
Le traitement par macitentan à 10 mg a conduit à moins d'hospitalisations en raison de l'HTAP par année (0,3 pour le macitentan à 10 mg et 0,7 pour le placebo) et pour toutes causes confondues (0,5 pour le macitentan à 10 mg et 1,0 pour le placebo).



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

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

Le traitement par macitentan à 10 mg a permis d’obtenir une réduction du risque relatif de 36 % (HR : 0,64 ; IC à 97,5 % : 0,29 à 1,42; test de Mantel-Haenszel : $p = 0,2037$) de 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 et de 6,7 % pour le groupe macitentan 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 groupe placebo et de 17,1 % pour le groupe macitentan à 10 mg, ce qui correspond à une réduction du risque absolu de 2,2 %.



Nombre de patients à risque							
OPSUMIT® à 10 mg	121	109	103	94	87	50	20
Placebo	130	111	98	87	79	42	12

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 macitentan 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 le macitentan 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 un traitement par macitentan 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 du macitentan à 10 mg comparativement à 13 % des patients recevant le placebo.

Le traitement par macitentan à 10 mg a amélioré la qualité de vie évaluée à l'aide du

questionnaire SF-36 (*Short-form 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 physique, la douleur physique, la vitalité, le fonctionnement ou bien-être social, les limitations liées à l'état émotionnel et à la santé mentale.

Critères d'évaluation hémodynamiques

Les critères hémodynamiques ont été évalués dans un sous-groupe de patients (placebo : n = 67, macitentan à 10 mg : n = 57) après 6 mois de traitement. Les patients traités par macitentan 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.

Résultats de l'étude : Tadalafil

Le paramètre d'efficacité principal était la variation des résultats obtenus au TM6 entre le début de l'étude et la semaine 16 (voir les résultats à la Figure 6). Dans le groupe recevant une dose de 40 mg de tadalafil, l'augmentation moyenne de la variation ajustée en fonction du placebo de la distance parcourue était de 33 mètres (IC à 95 % : 15 à 50 mètres; $p = 0,0004$).

L'amélioration des résultats obtenus au TM6 était manifeste après 8 semaines de traitement et toujours présente aux semaines 12 et 16 ($p < 0,05$). Une signification statistique des résultats obtenus au TM6 a été démontrée à la semaine 12 lorsqu'on a demandé aux sujets de retarder la prise de leur médicament dans le but de mesurer le nadir des concentrations du médicament.

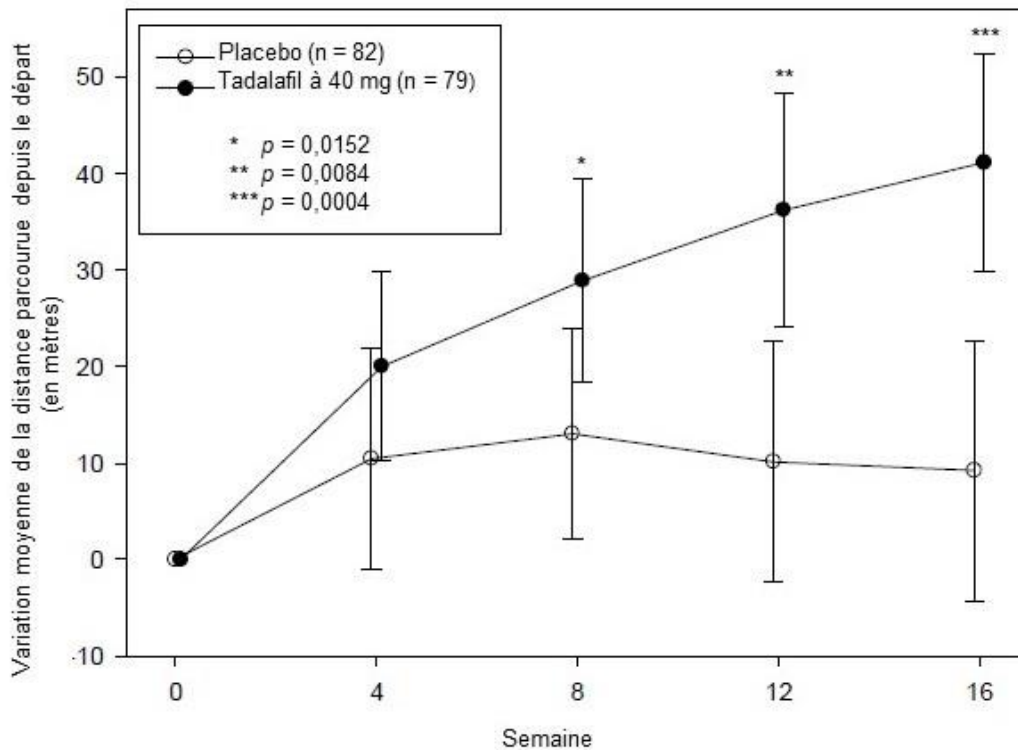
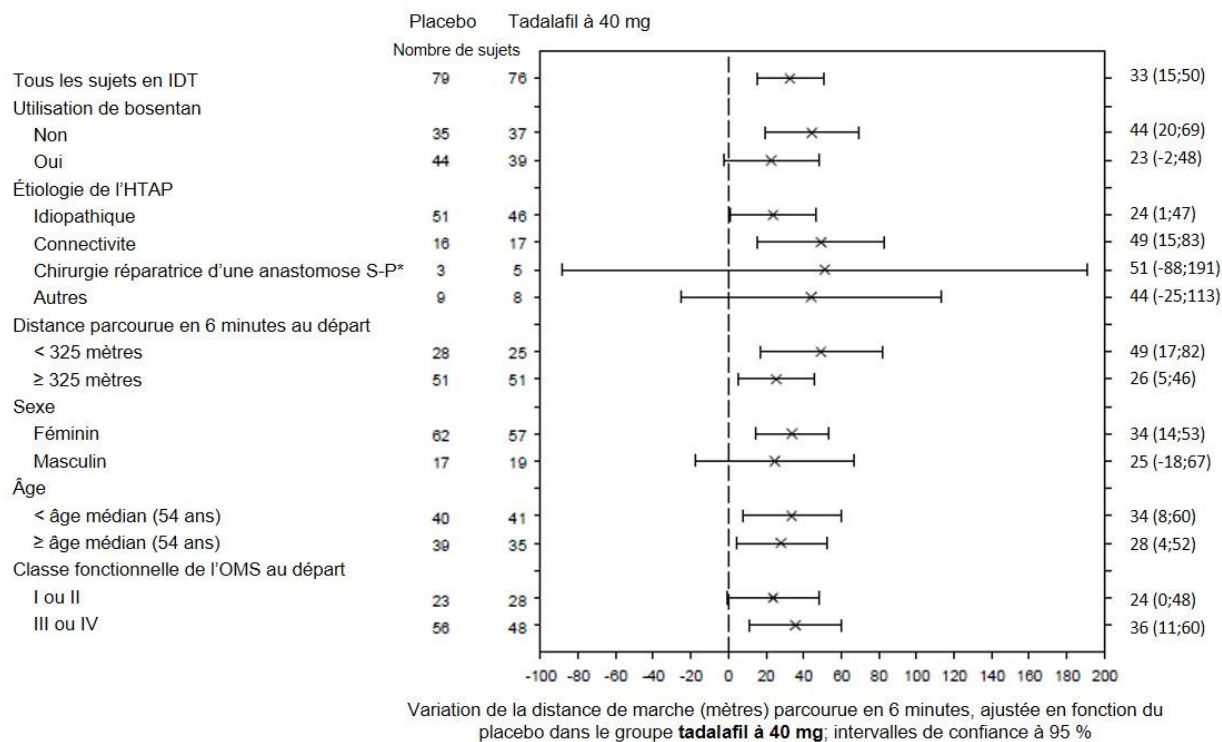


Figure 6 : Variation moyenne de la distance de marche parcourue en 6 minutes (mètres) par rapport aux valeurs de départ, à un intervalle de confiance de 95 %

La variation des résultats obtenus au TM6 à 16 semaines ajustée en fonction du placebo a été évaluée dans des sous-populations prédéfinies (Figure 7). Chez les patients prenant seulement du tadalafil à 40 mg (c.-à-d. sans prise de bosentan en concomitance), la variation de la distance parcourue observée au TM6 et ajustée en fonction du placebo était de 44 mètres ($p < 0,01$). Chez les patients prenant du tadalafil à 40 mg en concomitance avec du bosentan, la variation de la distance parcourue observée au TDM-6 et ajustée en fonction du placebo était de 23 mètres ($p > 0,05$).



*Chirurgie réparatrice d'une anastomose S-P : chirurgie réparatrice d'une anastomose systémico-pulmonaire congénitale

Figure 7 : Variation de la distance de marche parcourue en 6 minutes (mètres) ajustée en fonction du placebo chez les patients prenant le tadalafil à 40 mg, à un intervalle de confiance de 95 %

D'après le protocole, les paramètres secondaires étaient évalués dans l'ordre indiqué dans le Tableau 4, sans autre test d'inférence après l'atteinte d'un résultat statistiquement non significatif. Le test d'inférence n'allait pas au-delà de la classe fonctionnelle de l'OMS, puisque cette comparaison n'était pas statistiquement significative. Dans le groupe traité par tadalafil à 40 mg, la classe fonctionnelle de l'OMS s'est améliorée chez 23 % des sujets, alors qu'elle s'est aggravée chez 10 % d'entre eux. Dans le groupe placebo, la classe fonctionnelle de l'OMS s'est améliorée chez 21 % des sujets, alors qu'elle s'est aggravée chez 16 % d'entre eux. La probabilité de n'observer aucune aggravation clinique était de 94 % pour le groupe tadalafil à 40 mg et de 84 % pour le groupe placebo. Compte tenu du nombre de sujets, cela représente une réduction de 68 % du risque relatif pour l'incidence d'aggravation clinique (IC à 95 % : 6 % à 89 %). Les variations des scores de dyspnée de Borg étaient faibles tant avec le placebo qu'avec la prise de 40 mg de tadalafil.

Tableau 4 : Évaluation des paramètres secondaires chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire lors d'une étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo de 16 semaines

	Tadalafil 40 mg (n = 79)	Placebo (n = 82)
Changement de la classe fonctionnelle de l'OMS (%)		
Amélioration	18 (22,8)	17 (20,7)
Aucun changement	53 (67,1)	52 (63,4)
Aggravation	8 (10,1)	13 (15,9)
Aggravation clinique^a		
Probabilité d'une absence d'aggravation clinique après 16 semaines (IC à 95 %)	0,94 (0,85 à 0,98)	0,84 (0,74 à 0,90)
Nombre de patients (%) présentant une aggravation clinique	4 (5,1)	13 (15,9)
Variation du score de dyspnée de Borg^b		
Moyenne (É-T)	-0,70 (1,75)	0,41 (1,89)

^a L'aggravation clinique était définie comme la mort, la transplantation pulmonaire, la septostomie atriale, l'hospitalisation motivée par une aggravation de l'HTAP, l'instauration d'un nouveau traitement pour l'HTAP et l'aggravation de la classe fonctionnelle de l'OMS.

^b Une variation positive du score de dyspnée de Borg représente une aggravation de l'essoufflement perçue par le patient durant une marche de 6 minutes.

Par comparaison aux patients qui recevaient un placebo, les sujets traités par tadalafil à 40 mg ont connu une amélioration statistiquement significative de leur qualité de vie dans 6 des 8 domaines du questionnaire SF-36 soit : activité physique, limitations liées à la santé physique, douleur physique, état de santé général, vitalité et fonctionnement ou bien-être social ($p < 0,01$). Aucune amélioration n'a été observée dans les domaines du SF-36 évaluant les limitations liées à l'état émotionnel ou à la santé mentale. Par comparaison au placebo, des améliorations ont été constatées avec la prise de tadalafil à 40 mg quant aux scores des indices EuroQoL (EQ-5D) américains et britanniques ($p < 0,001$) comprenant les composantes mobilité, autonomie de la personne, activités courantes, douleurs/inconfort et anxiété/dépression, et aux scores de l'échelle visuelle analogique (EVA) ($p < 0,05$).

Traitement à long terme de l'HTAP

Trois cent cinquante-sept patients de l'étude contrôlée par placebo ont participé à une étude de prolongation à long terme. De ces patients, 266 ont été traités par le tadalafil pendant au moins 6 mois et 125 pendant 1 an (exposition médiane de 279 jours; intervalle de 2 à 400 jours). Le taux de mortalité provisoire dans l'étude de prolongation était de 4,6 par 100 années-patients. De plus, la distance de marche parcourue en 6 minutes et le statut de classe fonctionnelle de l'OMS semblaient stables chez les patients traités par le tadalafil pendant 1 an. Sans groupe témoin, ces données doivent être interprétées avec prudence.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

La bioéquivalence (selon la C_{max} et l' ASC_T) entre OPSYNVI® (10 mg/40 mg) et une dose concomitante d'OPSUMIT® (10 mg de macitentan) et d'ADCIRCA® (2 x 20 mg de tadalafil, médicament fabriqué par Eli Lilly Canada Inc.) a été démontrée chez des sujets sains à jeun.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Aucune étude non clinique sur OPSYNVI® n'a été réalisée en raison de l'expérience clinique à long terme avec l'utilisation concomitante d'ARE et d'inhibiteurs de la PDE5.

Des études pharmacologiques non cliniques avec le macitentan et le tadalafil en association libre ont été réalisées et ont démontré un effet antihypertenseur additif/synergique sur l'hypertension systémique et l'hypertension pulmonaire comparativement à une monothérapie avec l'agent actif individuel dans des modèles d'HTAP chez les rongeurs.

Toxicologie générale :

Études de toxicité aiguë

Macitentan

Le macitentan a une toxicité aiguë relativement 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.

Tadalafil

On a constaté que le tadalafil avait une faible toxicité orale aiguë tant chez les souris que chez les rats, car des doses atteignant 2 000 mg/kg n'ont pas été mortelles et n'ont causé que des effets cliniques minimes.

Études de toxicité liée à l'administration de doses répétées

Macitentan

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 observées 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.

Tadalafil

Des doses orales de tadalafil allant jusqu'à 800 mg/kg/jour ont été administrées chaque jour pendant 3 mois à des souris : aucun animal n'est mort et aucun effet lié au traitement n'a été observé. Chez des rats, au cours d'études de toxicité orale de 1 et 6 mois avec des doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour et d'une étude de 3 mois sur l'administration de doses allant jusqu'à 800 mg/kg/jour, il n'y a pas eu de mortalité liée au traitement ni d'effets cliniques significatifs. Au cours de ces études, les examens macroscopiques et histopathologiques n'ont pas mis en évidence d'effets importants sur le plan toxicologique.

Chez des chiens recevant du tadalafil chaque jour pendant 6 à 12 mois à raison de 25 mg/kg/jour et plus, il y a eu des altérations de l'épithélium des tubes séminifères qui ont réduit la spermatogenèse chez certains chiens. Toutefois, au cours d'études contrôlées par placebo menées auprès d'hommes qui prenaient du tadalafil à 10 ou 20 mg chaque jour pendant une période allant jusqu'à 9 mois, le traitement n'a pas eu d'effets sur la concentration, la numération, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes. Des changements thymiques et hépatiques minimaux ont été observés chez les chiens aux doses plus élevées.

Cancérogénicité :

Macitentan

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.

Tadalafil

Le tadalafil n'a pas été cancérogène chez des rats et des souris qui l'avaient reçu pendant 24 mois.

Génotoxicité :

Macitentan

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*.

Tadalafil

Le tadalafil n'a pas eu de pouvoir mutagène ni génotoxique au cours de tests *in vitro* sur des cellules bactériennes et de mammifères et *in vitro* sur des lymphocytes humains, ainsi qu'au cours de tests du micronoyau *in vivo* chez le rat. Le tadalafil n'entraîne que de légères irritations oculaires et cutanées.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Macitentan

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 gestation 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 souris 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 endométriaux de l'ovaire à des expositions 9 fois et 90 fois supérieures à l'exposition humaine, respectivement.

Tadalafil

Il n'y a pas eu de signes de tératogénicité, d'embryotoxicité ni de fœtotoxicité chez des rates et des souris recevant des doses de tadalafil allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour. Au cours d'une étude sur le développement pré- et postnatal chez la rate, la dose sans effet observé était de 30 mg/kg/jour. Chez des rates gravides, l'ASC de la fraction libre du médicament calculée pour cette dose était d'environ 18 fois l'ASC observée chez l'humain à une dose de 20 mg.

Il n'y a pas eu d'altération de la fertilité chez les rats et les rates.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. **OPSUMIT**[®] (comprimé pelliculé dosé à 10 mg), 221389, Monographie de produit, Janssen Inc. (14 avril 2021).
2. **ADCIRCA**[®] (comprimé de tadalafil, 20 mg), 197483, Monographie de produit, Eli Lilly Canada Inc. (20 mars 2020).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **OPSYNVI**[®]

Comprimés pelliculés de macitentan et de tadalafil

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **OPSYNVI**[®] 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'**OPSYNVI**[®].

Pourquoi OPSYNVI[®] est-il utilisé?

- OPSYNVI[®] est utilisé chez **l'adulte** pour traiter certaines formes d'une condition appelée hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) qui se caractérise par une pression sanguine élevée dans les vaisseaux sanguins qui vont vers les poumons. OPSYNVI[®] peut être pris seul ou avec d'autres médicaments contre l'HTAP selon la prescription du médecin.

Comment OPSYNVI[®] agit-il?

OPSYNVI[®] est un comprimé qui contient 2 médicaments différents appelés macitentan et tadalafil. Les deux médicaments agissent ensemble pour élargir les vaisseaux sanguins allant aux poumons, ce qui permet au cœur de pomper le sang plus facilement à travers eux. Cela entraîne une diminution de la pression sanguine élevée dans les poumons et permet au cœur de mieux pomper le sang.

OPSYNVI[®] peut réduire le risque d'aggravation de l'HTAP.

Quels sont les ingrédients dans OPSYNVI[®]?

Ingrédients médicinaux : macitentan, tadalafil.

Ingrédients non médicinaux : hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polysorbate 80, povidone K30, laurylsulfate de sodium, glycolate d'amidon sodique de type A, talc, dioxyde de titane et triacétine.

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

Comprimés de macitentan à 10 mg et de tadalafil à 40 mg.

Ne prenez pas OPSYNVI[®] si :

- vous êtes allergique au macitentan ou au tadalafil, ou à d'autres ingrédients d'**OPSYNVI**[®] (voir « **Quels sont les ingrédients dans OPSYNVI[®]?** »).
- vous êtes enceinte, pensez l'être, envisagez de le devenir ou si vous pouvez le devenir parce que vous n'utilisez pas de méthode de contraception fiable. OPSYNVI[®] peut causer des anomalies congénitales graves s'il est pris pendant la grossesse.

- vous allaitez ou envisagez de le faire. On ne sait pas si OPSYNVI® passe dans le lait maternel et s'il peut être dangereux pour votre bébé.
- vous prenez des médicaments qui contiennent une forme quelconque de dérivé nitré (par la bouche, sous la langue, grâce à un timbre appliqué sur la peau ou en inhalation). En cas de doute, demandez à votre professionnel de santé.
- vous avez déjà présenté une maladie des yeux appelée neuropathie optique antérieure ischémique non artéritique (NOAINA), une maladie qui entraîne une baisse ou une perte soudaine de la vision dans un œil ou les deux yeux.
- vous prenez des médicaments appelés stimulateurs de la guanylate cyclase, comme le riociguat. En cas de doute, demandez à votre professionnel de la santé.
- vous avez des problèmes rénaux. OPSYNVI® peut entraîner une diminution de la tension artérielle et une baisse du taux d'hémoglobine chez les patients ayant des problèmes rénaux.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre OPSYNVI®, 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 vous avez une maladie veino-occlusive pulmonaire, une maladie entraînant une obstruction des vaisseaux sanguins.
- si vous avez une maladie cardiaque ou avez déjà eu une crise cardiaque.
- si vous présentez une maladie appelée sténose aortique (rétrécissement de la valve aortique).
- si vous avez eu un AVC.
- si vous avez une tension artérielle basse ou une tension artérielle élevée non contrôlée.
- si vous avez des problèmes de foie.
- si vous avez des problèmes rénaux ou si vous êtes sous dialyse.
- si vous êtes atteint de drépanocytose (une anomalie des globules rouges), de myélome multiple (cancer de la moelle osseuse) ou de leucémie (cancer des globules sanguins).
- si vous présentez une déformation du pénis ou si vous êtes à risque de présenter une maladie appelée priapisme.
- si vous êtes à risque de développer une maladie des yeux telles qu'une rétinite pigmentaire (une maladie des yeux rare d'origine héréditaire).
- si vous avez une des maladies héréditaires rares suivantes, car OPSYNVI® contient du lactose :
 - intolérance au lactose
 - déficit en lactase de Lapp
 - malabsorption du glucose-galactose

Autres mises en garde à connaître :

Douleur dans la poitrine : Si vous ressentez une douleur dans la poitrine après avoir pris OPSYNVI®, NE prenez PAS de nitroglycérine ou des dérivés nitrés mais obtenez immédiatement des soins médicaux.

Perte soudaine de l'audition ou de la vision : Certains patients prenant des médicaments comme OPSYNVI® ont présenté une baisse ou une perte soudaine de l'audition ou une perte soudaine de la vision dans un œil ou dans les deux yeux. Obtenez immédiatement des soins médicaux si cela vous arrive.

Grossesse : OPSYNVI® peut être dangereux pour l'enfant à naître. Vous ne devez pas devenir enceinte pendant votre traitement par OPSYNVI® et pendant au moins le mois qui suit l'arrêt de votre traitement. Les femmes qui peuvent devenir enceintes doivent faire un test de grossesse avant de commencer à prendre OPSYNVI®. Votre médecin peut vous recommander de faire un test de grossesse tous les mois pendant votre traitement afin de dépister une grossesse précocement.

Demandez à votre médecin ou à votre gynécologue (un médecin spécialiste de la procréation chez la femme) comment éviter une grossesse. N'ayez pas de relations sexuelles non protégées. Si c'est le cas ou si vous pensez que votre méthode de contraception a échoué, contactez immédiatement votre médecin.

Si vous devenez enceinte, informez-en **immédiatement** votre professionnel de la santé. Arrêtez de prendre OPSYNVI®.

Fertilité chez les hommes : Certains hommes ont présenté une diminution du nombre de spermatozoïdes lors d'un traitement par des médicaments similaires à OPSYNVI®. Discutez avec votre médecin si vous envisagez d'avoir un enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Accordez-vous du temps après avoir pris OPSYNVI® pour voir comment vous vous sentez avant de conduire ou d'utiliser des machines.

Tests pendant le traitement : Certains patients sous macitentan ont présenté des résultats anormaux aux tests évaluant le fonctionnement du foie (augmentation des enzymes hépatiques) et d'autres patients ont présenté une anémie (diminution du nombre de globules rouges). Ces résultats anormaux ne causent pas toujours de symptômes que vous pouvez ressentir ou observer. C'est pourquoi votre médecin vous demandera d'effectuer régulièrement des tests sanguins pour surveiller tout changement du fonctionnement de votre foie et de votre taux d'hémoglobine.

Fonction hépatique (du foie)

Un test sanguin sera effectué :

- avant l'instauration d'un traitement par OPSYNVI®;
- 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 le médecin arrête le traitement par OPSYNVI®.

Lorsque les résultats de vos tests sanguins évaluant la fonction hépatique reviennent à la normale, votre médecin peut décider de vous faire reprendre le traitement par OPSYNVI®.

Anémie

Un test sanguin sera effectué :

- avant l'instauration d'un traitement par OPSYNVI®;
- 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 tests supplémentaires pour en déterminer la cause.

Les tests sanguins réguliers, effectués pour vérifier votre fonction hépatique et la présence d'une anémie, sont une composante importante de votre traitement.

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 ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec OPSYNVI® :

Interactions médicamenteuses graves

NE prenez PAS OPSYNVI® avec :

- du riociguat, un autre médicament contre la pression sanguine élevée dans les poumons;
 - toute forme de dérivé nitré.
-
- rifampicine, clarithromycine, ciprofloxacine, érythromycine (antibiotiques utilisés pour traiter les infections)
 - phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital (médicaments utilisés pour traiter les crises convulsives)
 - ritonavir, saquinavir (médicaments utilisés pour traiter les infections par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH])
 - néfazodone (médicament utilisé pour traiter la dépression)
 - kétoconazole, itraconazole, fluconazole, miconazole, voriconazole (médicaments utilisés contre les infections fongiques [causées par des champignons])
 - amiodarone (médicament utilisé pour contrôler les battements de cœur)
 - cyclosporine (médicament utilisé pour prévenir le rejet d'organe après une greffe)
 - bosentan (autre traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire)
 - théophylline (médicament utilisé pour traiter la maladie pulmonaire)
 - alphabloquants comme la doxazosine (médicaments utilisés pour traiter l'hypertension)
 - diltiazem, vérapamil (médicaments utilisés pour traiter l'hypertension liée à des problèmes cardiaques spécifiques)
 - comprimés pour traiter la dysfonction érectile comme le tadalafil
 - jus de pamplemousse
 - alcool

Comment prendre OPSYNVI® :

- Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a dit. Consultez votre médecin en cas de doute. N'arrêtez pas de prendre OPSYNVI® à moins que votre médecin vous le dise.
- Avalez les comprimés entiers, NE les brisez PAS, NE les écrasez PAS et NE les mâchez PAS.
- OPSYNVI® peut être pris avec ou sans aliments.
- Essayez de prendre OPSYNVI® à la même heure chaque jour.

Dose habituelle :

La dose recommandée d'OPSYNVI® est d'un comprimé, une fois par jour.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'OPSYNVI[®], 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 avez oublié de prendre une dose d'OPSYNVI[®], prenez votre comprimé dès que vous vous en rendez compte. Sinon, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante au moment habituel. Ne prenez pas 2 doses le même jour pour remplacer une dose omise.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à OPSYNVI[®]?

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

- Mal de dos
- Constipation
- Diarrhée
- Douleur dans l'œil
- Fatigue
- Grippe
- Bouffées vasomotrices (rougeurs) au visage
- Mal de tête
- Indigestion
- Douleur, spasme ou raideur musculaire
- Nausée ou vomissements
- Douleur dans les bras ou les jambes
- Éruption cutanée
- Mal de gorge (pharyngite)
- Douleur abdominale
- Nez bouché ou congestionné (rhinopharyngite)
- Maux d'estomac ou brûlures d'estomac

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Anémie (diminution du nombre 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			
Angine de poitrine (douleur dans la poitrine) : gêne dans l'épaule, le bras, le dos, la gorge, la mâchoire ou les dents, essoufflement, douleur ou pression dans la poitrine			✓
Hypotension (tension artérielle basse) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision trouble, nausée, vomissements, fatigue (peut survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout)	✓		
Infection urinaire (infection du système urinaire incluant les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure au moment de la miction (fait d'uriner), mictions fréquentes, sang dans l'urine, douleur dans le bassin, urine qui dégage une odeur forte, urine trouble	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Problèmes de foie : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou enflure de la région supérieure droite de l'estomac, fièvre, nausée ou vomissements, urine anormalement foncée, fatigue inhabituelle		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réaction allergique : fièvre, éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, enflure, essoufflement, respiration sifflante, nez qui coule, yeux qui démangent et qui coulent			✓
Priapisme : érection longue (de plus de 4 heures) et douloureuse du pénis qui, si elle n'est pas traitée immédiatement, peut entraîner des lésions permanentes des tissus du pénis et une dysfonction érectile			✓
Diminution ou perte soudaine de l'audition			✓
Diminution ou perte soudaine de la vision dans un œil ou dans les deux yeux			✓
Perte temporaire de la mémoire (amnésie globale transitoire)		✓	

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 courrier, 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 OPSYNVI® à 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'OPSYNVI® :

- Communiquer avec un 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 1-800-387-8781.

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

Dernière révision : octobre 2021

© 2021 Janssen Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence.

Toutes les autres marques de commerce de tiers appartiennent à leurs propriétaires respectifs.