

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **OPSUMIT**[®]
macitentan

Comprimé pelliculé dosé à 10 mg

Norme reconnue

Antagoniste des récepteurs de l'endothéline

Actelion Pharmaceuticals Ltd.
Allschwil, Suisse
Actelion Pharmaceutiques Canada inc.
Laval (Québec) H7T 0K2

Date de rédaction :
18 novembre 2015

Numéro de contrôle : 186896

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 3 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 6 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 10 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 12 |
| SURDOSAGE..... | 13 |
| MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 14 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 15 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 15 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 17 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 17 |
| ESSAIS CLINIQUES | 17 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 24 |
| TOXICOLOGIE | 24 |
| RÉFÉRENCE..... | 27 |
| | |
| PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR | 28 |

PrOPSUMIT^{MC}
macitentan

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique / dosage | Ingrédients non médicamenteux |
|------------------------------|-----------------------------------|--|
| Orale | Comprimé pelliculé dosé à 10 mg | Monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polysorbate 80, povidone et glycolate d'amidon sodique de type A, alcool polyvinylique, lécithine de soya, talc, dioxyde de titane et gomme de xanthane |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

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

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

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

CONTRE-INDICATIONS

OPSUMIT (macitentan) est contre-indiqué :

- chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation ou composant du contenant. Pour consulter la liste complète des excipients, veuillez-vous reporter à la section intitulée « *FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT* » de la monographie de produit;
- chez les femmes enceintes ou qui peuvent le devenir (*voir la section intitulée « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes »*);

- chez les femmes qui allaitent (*voir la section intitulée « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes qui allaitent »*).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Fonctions hépatique / biliaire / pancréatique

L'augmentation des transaminases hépatiques (AST / ALT) a été associée à l'HTAP et à d'autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE). Dans une étude de phase III à long terme, à double insu et contrôlée par placebo portant sur OPSUMIT, la fréquence de l'augmentation du taux d'ALT de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) était de 3,4 % dans le groupe recevant OPSUMIT à 10 mg et de 1,6 % dans le groupe recevant le placebo. Cependant, OPSUMIT à 10 mg n'a pas été associé à une plus grande fréquence de l'augmentation des taux d'AST et (ou) d'ALT de plus de 3 fois la LSN que celle observée avec le placebo (3,4 % dans le groupe recevant OPSUMIT à 10 mg vs 4,5 % dans le groupe recevant le placebo). Un traitement par OPSUMIT ne doit pas être entrepris chez les patients présentant un taux élevé de transaminases (élévation de plus de 3 fois la LSN) au départ et n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à grave (*voir la section intitulée « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients atteints d'insuffisance hépatique »*).

Il faut mesurer les taux d'enzymes hépatiques avant le début du traitement par OPSUMIT. Par la suite, il est recommandé de faire ces analyses une fois par mois pendant la première année de traitement. On peut ensuite mesurer les taux d'enzymes hépatiques moins fréquemment pendant le traitement selon le tableau clinique (*voir la section intitulée « Surveillance et essais de laboratoire »*).

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

Fonction hématologique

Comme les autres ARE, OPSUMIT a été associé à une diminution de la concentration d'hémoglobine. Les diminutions du taux d'hémoglobine liées à OPSUMIT se sont produites au début du traitement et n'étaient pas progressives; le taux d'hémoglobine s'est stabilisé dans les 12 semaines de traitement et est resté stable pendant le traitement chronique. Des cas d'anémie ayant nécessité une transfusion ont été signalés chez des patients traités par OPSUMIT ou d'autres ARE. Le traitement par OPSUMIT n'est pas recommandé chez les patients présentant une anémie grave.

Il est recommandé de mesurer le taux d'hémoglobine avant le début du traitement, après un mois de traitement, puis de façon périodique selon le tableau clinique (*voir les sections Surveillance et essais de laboratoire et EFFETS INDÉSIRABLES*).

Fonction rénale

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

Maladie veino-occlusive pulmonaire

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

Populations particulières

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

Les femmes en âge de procréer ne doivent être traitées par OPSUMIT que si on a exclu la présence d'une grossesse, que des conseils appropriés sur la contraception leur ont été fournis et qu'elles utilisent une méthode contraceptive fiable. Les femmes doivent laisser s'écouler 1 mois

après l'arrêt du traitement par OPSUMIT avant de devenir enceintes. Il est recommandé d'effectuer un test de grossesse tous les mois pendant le traitement par OPSUMIT pour détecter rapidement une grossesse.

Femmes qui allaitent : On ignore si le macitentan est excrété dans le lait humain. Chez la rate, le macitentan et ses métabolites ont été excrétés dans le lait maternel pendant la lactation. L'allaitement est contre-indiqué pendant un traitement par OPSUMIT.

Fertilité chez l'homme : Dans une étude à répartition aléatoire et contrôlée par placebo menée auprès de sujets en santé, l'administration de macitentan à raison de 10 mg pendant plus de 12 semaines n'a pas été associée à une diminution pertinente sur le plan clinique de la numération moyenne des spermatozoïdes. Les modifications de la morphologie et de la motilité des spermatozoïdes qui ont été observées étaient dans les limites de la variabilité des mesures.

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

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

Gériatrie (65 ans ou plus) : Dans l'étude clinique portant sur OPSUMIT dans le traitement de l'HTAP, sur la totalité des participants, 14 % étaient âgés de 65 ans ou plus. En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients âgés de plus de 75 ans, le macitentan doit être utilisé avec prudence dans cette population (*voir la section intitulée « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Gériatrie »*).

Surveillance et essais de laboratoire

Fonction hématologique : Il est recommandé de mesurer le taux d'hémoglobine avant le début du traitement, après un mois de traitement, puis de façon périodique selon le tableau clinique (*voir les sections intitulées « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hématologique » et « EFFETS INDÉSIRABLES »*).

Fonctions hépatique / biliaire / pancréatique : Le dosage des enzymes hépatiques doit être réalisé avant le début du traitement par OPSUMIT, puis une fois par mois pendant la première année de traitement. Il peut ensuite être réalisé moins souvent pendant le traitement selon le tableau clinique (*voir la section intitulée « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique / biliaire / pancréatique »*).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les données sur l'innocuité de OPSUMIT 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 OPSUMIT ont été administrées une fois par jour. Les données sur l'innocuité de la dose recommandée de 10 mg de OPSUMIT sont présentées ci-dessous. Dans cet essai, la période d'exposition 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'effets indésirables (EI) était de 11 % (26/242 patients) pour OPSUMIT à 10 mg et de 12 % (31/249 patients) pour le placebo. L'incidence globale des EI graves était de 45 % (109/242 patients) pour OPSUMIT à 10 mg et de 55 % (137/249 patients) pour le placebo.

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

Tableau 1 : Effets indésirables apparus sous traitement qui ont été signalés par plus de 3 % des patients recevant OPSUMIT et plus fréquemment qu'avec le placebo par plus de 3 %

| Classe de système organique / Effets indésirables (EI) | OPSUMIT à 10 mg (n = 242) (%) | Placebo (n = 249) (%) |
|---|--|--------------------------------------|
| Maladies du sang 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 |
| Troubles du système nerveux | | |
| Céphalées | 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 ou la rétention hydrique ont été associés à l'utilisation des ARE et sont également la manifestation clinique 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, la fréquence de l'œdème était de 21,9 % dans le groupe recevant du macitentan à 10 mg et de 20,5 % dans celui recevant le placebo, ce qui correspond à 11,0 événements/100 années-patients pour le macitentan à 10 mg et à 12,5 événements/100 années-patients pour le placebo.

Effets indésirables moins fréquents pendant les essais cliniques (survenus chez plus de 1 patient et chez moins de 3 % des patients dans le groupe recevant du macitentan à 10 mg et plus fréquents qu'avec le placebo)

Maladies du sang et du système lymphatique : anémie, éosinophilie, hémorragie, leucopénie, lymphadénite, polyglobulie

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

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : vertige

Troubles oculaires : cataracte, conjonctivite, augmentation de la production de larmes, vision trouble

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, colite, constipation, diverticule intestinal, intoxication alimentaire, gastrite érosive, hémorroïdes, syndrome du côlon irritable, parodontite, mal de dents

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : syndrome pseudo-grippal, douleur thoracique d'origine non cardiaque, mort subite

Troubles hépatobiliaires : cholélithiase, hyperbilirubinémie

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité aux médicaments

Infections et infestations : otite, furoncle, gastro-entérite virale, infection parasitaire, infection des voies respiratoires inférieures, herpès labial, prolifération bactérienne, strongyloïdiose, amygdalite, abcès dentaire, trachéite

Blessures, intoxication et complications liées aux interventions : piqûre d'arthropode, contusion, laceration

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperkaliémie, hyponatrémie

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : arthrite, costochondrite, syndrome algique myofascial, spasmes musculaires, arthrose, ostéochondrose, fasciite plantaire, sclérodémie généralisée

Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris les kystes et les polypes) : fibromyome utérin

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

Troubles psychiatriques : anxiété, diminution de l'activité

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : aménorrhée, gynécomastie, ménorragie, métrorragie, kyste de l'ovaire, érosion du col utérin

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

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : dermite allergique, eczéma, érythème, réaction de photosensibilité, prurit, enflure du visage, urticaire

Troubles vasculaires : rougeur du visage, hématome, bouffées de chaleur, hypotension orthostatique, thrombophlébite, varice

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Transaminases hépatiques : La fréquence de l'augmentation des transaminases (ALT et AST) de plus de 3 fois la LSN était de 3,4 % avec OPSUMIT à 10 mg et de 4,5 % avec le placebo dans une étude à double insu menée auprès de patients atteints d'HTAP. Une augmentation de plus de 5 fois la LSN s'est produite chez 2,5 % des patients recevant OPSUMIT à 10 mg et chez 2 % des patients recevant le placebo (voir la section intitulée « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique / biliaire / pancréatique »).

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

Effets indésirables du médicament après la commercialisation

Outre les effets indésirables signalés dans les études cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis l'homologation de OPSUMIT. Comme ces effets sont rapportés de manière spontanée par une population de patients de taille indéterminée, il est impossible d'estimer leur fréquence.

Troubles du système immunitaire :

Réactions d'hypersensibilité (œdème de Quincke, prurit et éruption cutanée)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :
congestion nasale

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La clairance du macitentan est médiée par plusieurs enzymes de la famille du cytochrome P450 humain, notamment les isoenzymes CYP3A4 et CYP2C9 et dans une moindre mesure les isoenzymes CYP2C8 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 [Pgp], MRP1). À des concentrations pertinentes sur le plan clinique, le métabolite actif du macitentan n'est pas un inhibiteur de la Pgp. À des concentrations pertinentes sur le plan clinique, le macitentan et son métabolite actif ne sont ni des substrats ni des inhibiteurs des polypeptides transporteurs d'anions organiques OATP1B1 et OATP1B3.

À des concentrations pertinentes sur le plan clinique, le macitentan et son métabolite actif ne sont pas des inhibiteurs des transporteurs de cations organiques 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 des sels biliaires produits par le foie, 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*).

Interactions médicament-médicament

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

| Interaction médicamenteuse | Niveau de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|----------------------------|------------------|---|---|
| Sildénafil | Essai clinique | À l'état d'équilibre chez des volontaires en santé, l'exposition au sildénafil à raison de 20 mg 3 fois par jour a été augmentée de 15 % pendant l'administration concomitante de macitentan à raison de 10 mg une fois par jour. Le sildénafil, un substrat de l'isoenzyme CYP3A4, n'a pas modifié la pharmacocinétique du macitentan, bien qu'il ait entraîné | Aucun ajustement de la dose nécessaire. |

| Interaction médicamenteuse | Niveau de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|--|------------------|---|---|
| | | <p>une diminution de 15 % de l'exposition au métabolite actif du macitentan. Ces modifications ne sont pas considérées comme étant pertinentes sur le plan clinique.</p> <p>Un essai contrôlé par placebo mené chez des patients atteints d'HTAP a démontré l'efficacité et l'innocuité du macitentan à 10 mg administré en association avec du sildénafil.</p> | |
| 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 éthinyloestradiol à 35 µg). | 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 sur la pharmacocinétique de la warfarine S (substrat du cytochrome 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. | Aucun ajustement de la dose nécessaire. |
| Inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 (kétokonazole) | 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 deux 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 lorsque le macitentan est administré en concomitance avec des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4. |
| Cyclosporine A | Essai clinique | Chez des volontaires en santé, un traitement concomitant par la | Aucun ajustement de la dose nécessaire. |

| Interaction médicamenteuse | Niveau de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|----------------------------|------------------|--|--|
| | | cyclosporine A à raison de 100 mg deux fois par jour, un inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 et des polypeptides transporteurs d'anions organiques, n'a pas modifié, à l'état d'équilibre, l'exposition au macitentan et à son métabolite actif dans une mesure pertinente sur le plan clinique. | |
| 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 le macitentan à des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4. |

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

La posologie recommandée de OPSUMIT est de 10 mg une fois par jour.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

On ne dispose d'aucune expérience clinique sur l'utilisation de OPSUMIT chez les patients atteints d'HTAP qui présentent une insuffisance hépatique modérée ou grave. Par conséquent, l'utilisation de OPSUMIT dans cette population de patients n'est pas recommandée (*voir la section intitulée « MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique »*). Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients atteints d'une légère insuffisance hépatique.

Patient atteints d'insuffisance rénale

Les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave peuvent présenter un plus grand risque d'hypotension et d'anémie au cours d'un traitement par le macitentan. Il faut donc envisager de surveiller la pression artérielle et le taux d'hémoglobine. Puisqu'on ne dispose d'aucune expérience sur l'utilisation de OPSUMIT chez les patients dialysés, OPSUMIT n'est pas recommandé dans cette population (*voir la section intitulée « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale »*).

Gériatrie

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

En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients âgés de plus de 75 ans, le macitentan doit donc être utilisé avec prudence dans cette population (*voir la section intitulée « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie [65 ans ou plus] »*).

Pédiatrie (moins de 18 ans)

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

Dose oubliée

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

Administration

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

SURDOSAGE

Aucune expérience de surdosage de OPSUMIT n'est connue actuellement. Dans une étude clinique menée chez des sujets en santé à qui on a administré une dose unique de macitentan allant jusqu'à 600 mg, les effets indésirables suivants ont été observés : céphalées, nausées et vomissements. En cas de surdose, il faut prendre les mesures de soutien habituelles au besoin.

Puisque le degré de liaison aux protéines du macitentan est élevé, il est peu probable qu'une dialyse soit efficace.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'endothéline-1 (ET-1) et ses récepteurs (ET_A et ET_B) médient divers effets nocifs comme une vasoconstriction, une fibrose, une prolifération, une hypertrophie et une inflammation. Dans des maladies comme l'HTAP, le système de l'endothéline est régulé à la hausse et entraîne une hypertrophie vasculaire et des lésions aux 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 ces récepteurs dans les 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 a été induite que chez les rats normaux.

Dans les études sur des modèles d'hypertension pulmonaire, le macitentan a sélectivement abaissé la pression artérielle pulmonaire moyenne sans modifier la pression 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.

Pharmacodynamique

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

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

Pharmacocinétique

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

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

Absorption : Le macitentan atteint ses concentrations plasmatiques maximales environ 8 heures après l'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.

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

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 litres et 40 litres, 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 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.

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

Populations particulières et états pathologiques

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

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

Insuffisance rénale : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, l'exposition au macitentan a augmenté de 1,3 fois et celle du métabolite actif, de 1,6 fois. Cette augmentation n'est pas considérée comme étant pertinente sur le plan clinique.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température entre 15 et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

OPSUMIT est offert en comprimé pelliculé à prise orale dosé à 10 mg. Chaque comprimé

pelliculé biconvexe est rond et blanc, et porte des deux côtés le chiffre « 10 » marqué en creux. Les comprimés renferment les ingrédients inactifs suivants : monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polysorbate 80, povidone et glycolate d'amidon sodique de type A. Leur pellicule d'enrobage est composée d'alcool polyvinylique, de lécithine de soya, de talc, de dioxyde de titane et de gomme de xanthane.

Les comprimés OPSUMIT sont offerts :

- en plaquettes alvéolées en PVC, PE, PVDC et aluminium contenant 15 ou 30 comprimés dans une boîte.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

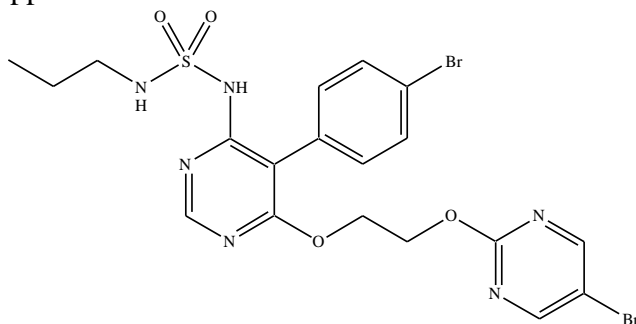
Substance pharmaceutique

Nom propre : macitentan

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₉H₂₀Br₂N₆O₄S, 588,27

Formule développée :



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

ESSAIS CLINIQUES

Hypertension artérielle pulmonaire : Une étude de phase III multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, en groupes parallèles et axée sur les événements (AC-055-302/SERAPHIN) a été menée auprès de 742 patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) symptomatique qui ont été répartis aléatoirement dans trois groupes de traitement (placebo [n = 250], macitentan à 3 mg [n = 250] ou OPSUMIT à 10 mg [n = 242] une fois par jour). Au début de l'étude, la majorité des patients inscrits (64 %) recevaient un traitement 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 paramètre d'évaluation primaire était le temps écoulé avant la première occurrence de morbidité ou de mortalité jusqu'à la fin du traitement à double insu, qui était définie comme étant un décès, une septostomie atriale, une greffe du poumon ou le début d'un traitement par prostanoloïde par voie intraveineuse (i.v.) ou sous-cutanée (s.c.), ou une aggravation autre de l'HTAP. Une aggravation autre de l'HTAP était définie comme étant la présence simultanée des trois éléments suivants : une

diminution soutenue d'au moins 15 %, par rapport au début de l'étude, du périmètre de marche du test de 6 minutes; une aggravation des symptômes de l'HTAP (aggravation de la classe fonctionnelle de l'OMS ou de l'insuffisance cardiaque droite); le besoin d'un nouveau traitement contre l'HTAP. Tous les événements ont été confirmés en aveugle par un comité d'adjudication indépendant.

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

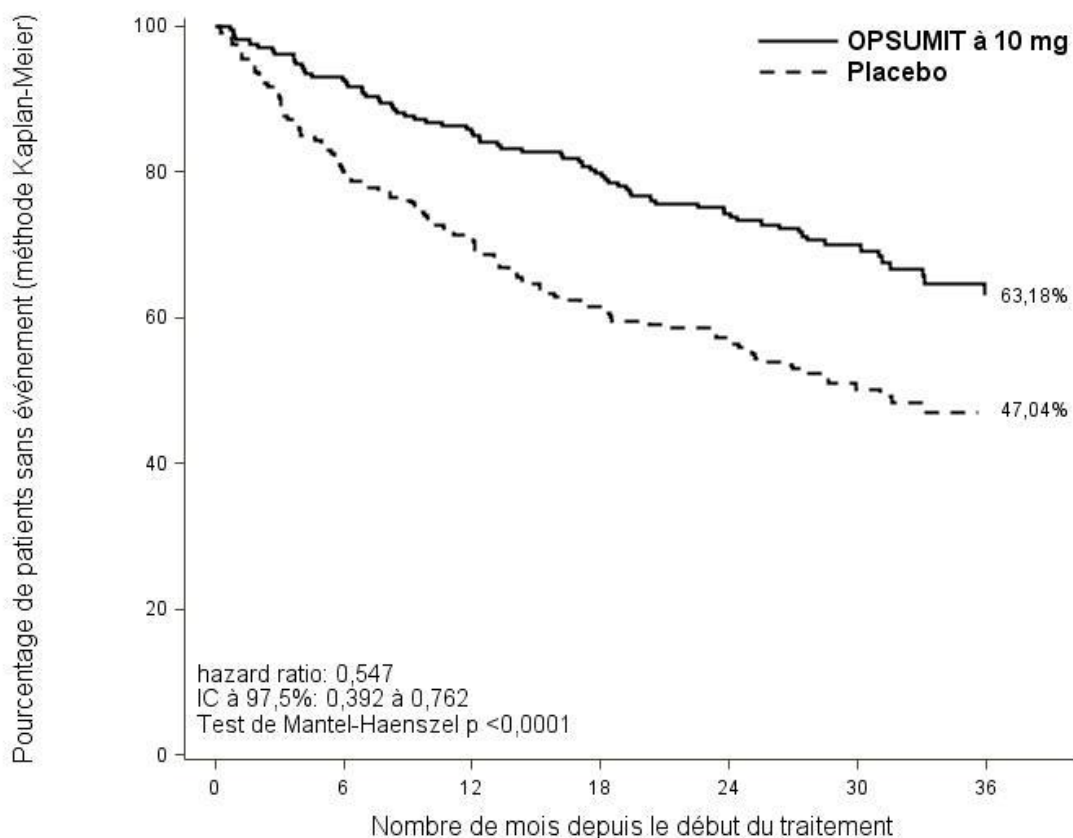
L'efficacité a été évaluée jusqu'à la fin du traitement à double insu. La fin du traitement coïncidait avec la fin de l'étude pour les patients ayant terminé l'étude comme prévu ou survenait plus tôt en cas d'arrêt prématuré du traitement à l'étude. Chez les patients ayant arrêté le traitement avant la fin de l'étude, un traitement contre l'HTAP, y compris OPSUMIT à 10 mg, peut avoir été instauré. Tous les patients faisaient l'objet d'un suivi jusqu'à la fin de l'étude pour déterminer la 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 de race blanche (55 %) et de sexe féminin (77 %). Environ 52 %, 46 % et 2 % des patients étaient de classes fonctionnelles II, III ou IV de l'OMS, respectivement.

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 %]).

Paramètres d'évaluation : Le traitement par OPSUMIT à 10 mg a permis d'obtenir une réduction du risque relatif de 45 % (rapport des risques instantanés ou *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 paramètre d'évaluation primaire jusqu'à la fin du traitement comparativement au placebo. La proportion de patients sans événement à 3 ans était de 63,2 % dans le groupe recevant OPSUMIT à 10 mg et de 47,0 % dans le groupe recevant le placebo, ce qui correspond à une réduction du risque absolu à 3 ans de 16,2 % (figure 1). L'effet bénéfique de OPSUMIT à 10 mg était principalement attribuable à une réduction des aggravations autres de l'HTAP (la présence simultanée d'une diminution soutenue du périmètre de marche du test de 6 minutes, une aggravation des symptômes de l'HTAP et le besoin d'un nouveau traitement contre l'HTAP). L'effet thérapeutique s'est produit rapidement et s'est maintenu pendant une durée médiane de 2 ans.

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



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

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

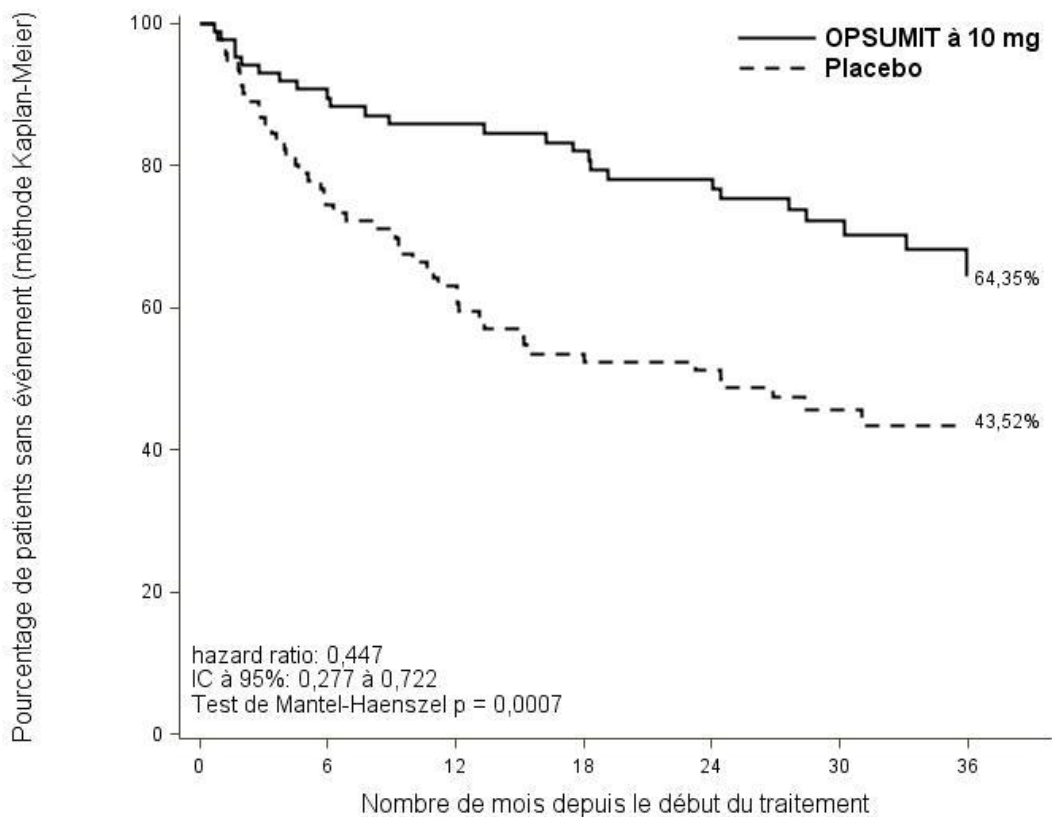
Pendant le traitement, 46,4 % des patients recevant le placebo et 31,4 % des patients recevant OPSUMIT à 10 mg ont présenté un événement composant le paramètre d'évaluation primaire; l'aggravation de l'HTAP était le premier événement le plus fréquent dans le groupe recevant le placebo (37,2 %) et dans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

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

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

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

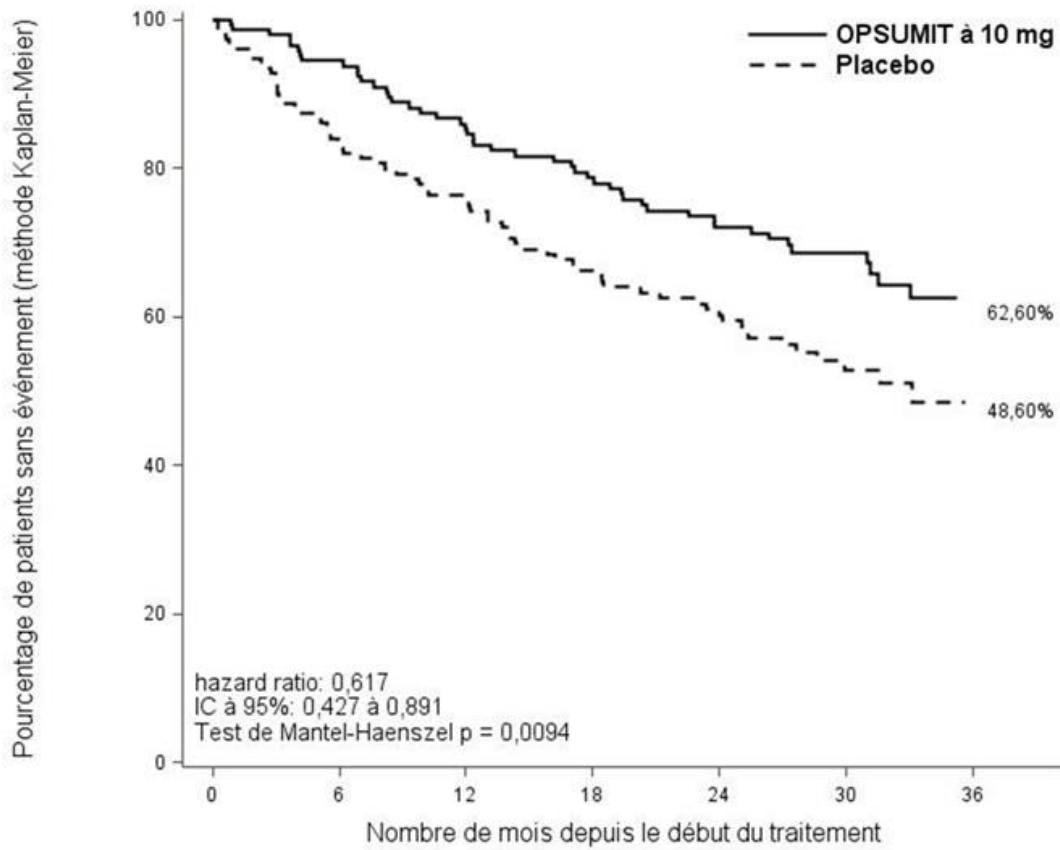
Figure 2 : Événements composant le paramètre d'évaluation primaire jusqu'à la fin du traitement (estimés selon la méthode de Kaplan-Meier); monothérapie au début de l'essai SERAPHIN*



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

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

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



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

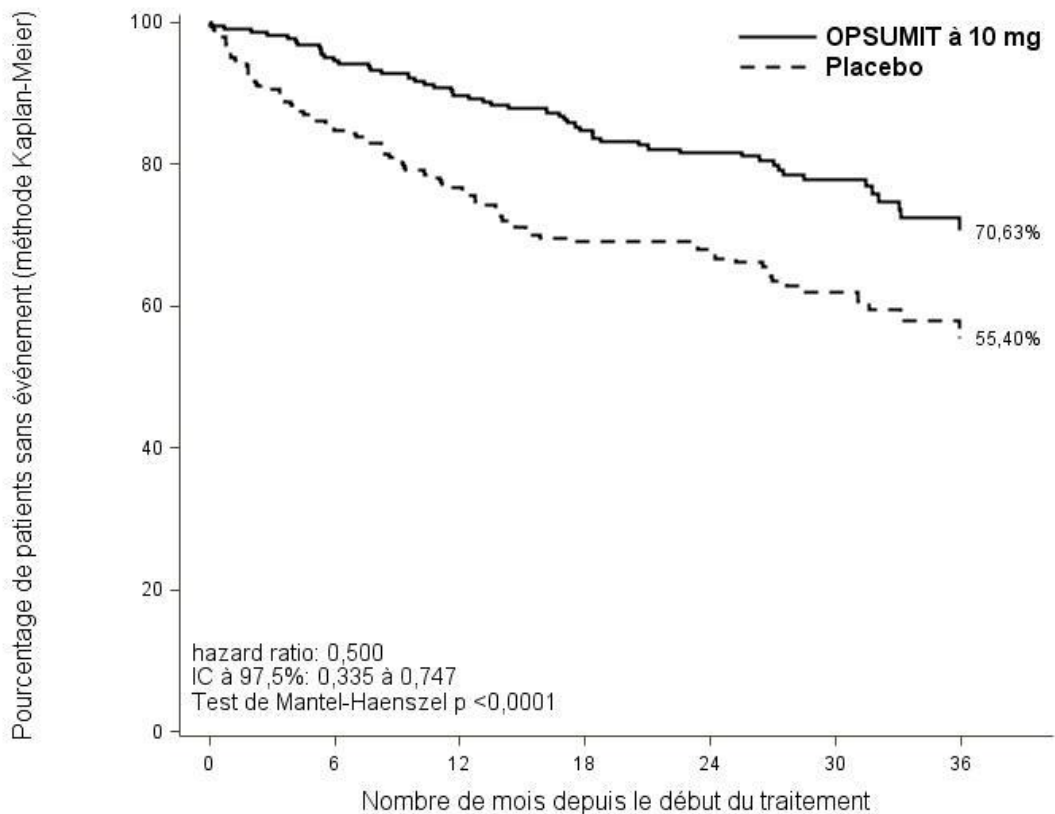
*Note: Au début de l'essai, les patients étaient traités par une dose stable d'inhibiteur de la phosphodiesterase ou de prostanoloïde administré par inhalation ou par voie orale.

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

Le traitement par OPSUMIT à 10 mg a permis d'obtenir une réduction du risque relatif de 50 % (HR : 0,50: IC à 97,5 % : 0,34 à 0,75; test de Mantel-Haenszel $p < 0,0001$) de 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 OPSUMIT à 10 mg et chez 55,4 % des patients recevant le placebo, ce qui correspond à une réduction du risque absolu de 15,2 % (figure 4).

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

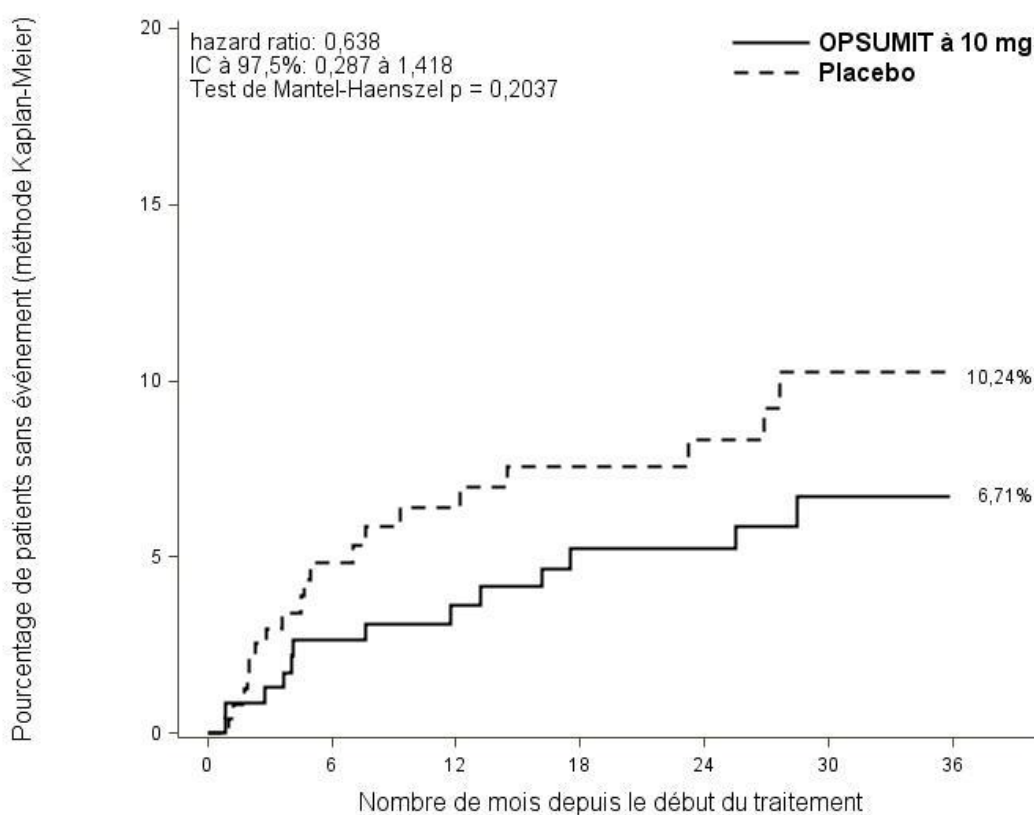
Figure 4 : Mortalité due à l'HTAP ou hospitalisation en raison de l'HTAP jusqu'à la fin du traitement dans l'essai SERAPHIN (estimées selon la méthode de Kaplan-Meier)



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

Le traitement par OPSUMIT à 10 mg a permis d'obtenir une réduction 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 mort toutes causes confondues jusqu'à la fin du traitement. La proportion de morts toutes causes confondues à 3 ans était de 10,2 % pour le placebo et de 6,7 % pour OPSUMIT à 10 mg, ce qui correspond à une réduction du risque absolu de 3,5 % (figure 5). La réduction du risque relatif de mort 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 morts toutes causes confondues à 3 ans était de 19,3 % pour le placebo et de 17,1 % pour OPSUMIT à 10 mg, ce qui correspond à une réduction du risque absolu de 2,2 % .

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



| Nombre de patients à risque | | | | | | | |
|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| OPSUMIT à 10 mg | 242 | 209 | 188 | 172 | 157 | 91 | 41 |
| Placebo | 250 | 198 | 163 | 139 | 123 | 67 | 24 |

Symptômes et classe fonctionnelle : La capacité physique a été évaluée en tant que paramètre d'évaluation secondaire. Le traitement par OPSUMIT à 10 mg à 6 mois a permis d'obtenir une augmentation moyenne de 22 mètres du périmètre de marche du test de 6 minutes, corrigée pour

tenir compte de l'effet placebo (IC à 97,5 % : 3 à 41; $p = 0,0078$). L'évaluation du périmètre de marche du test de 6 minutes en fonction de la classe fonctionnelle, corrigée pour tenir compte de l'effet placebo, a donné une augmentation moyenne 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 du périmètre de marche obtenue avec OPSUMIT s'est maintenue tout au long de l'étude.

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

OPSUMIT à 10 mg a amélioré la qualité de vie évaluée à l'aide du questionnaire SF-36. À 6 mois, des améliorations ont été observées en comparaison du placebo dans 7 des 8 domaines du questionnaire SF-36, soit la fonction physique, les limitations dues à l'état physique, la douleur physique, la vitalité, la vie et la relation avec les autres, les limitations dues à l'état affectif et la santé mentale.

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le macitentan atteint la concentration d'équilibre après 3 jours et son métabolite actif, après 7 jours. La concentration plasmatique maximale de macitentan est atteinte 8 heures après l'administration; l'ASC₀₋₂₄ et la C_{max} du macitentan étaient proportionnelles à la dose pour l'éventail de doses à l'étude (de 1 à 30 mg une fois 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.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité aiguë :

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

Études de toxicité liée à l'administration de doses répétées :

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

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

Généralement, les diminutions de 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 pression artérielle à des expositions semblables à l'exposition thérapeutique humaine. Un épaissement 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 épaissement de l'intima des artères coronaires associé au traitement n'a pas été observé chez le chien à une exposition de 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 de 12 à 116 fois supérieures à l'exposition humaine. La pertinence de l'augmentation des activités des transaminases et de la nécrose des hépatocytes observée chez des souris CD-1 recevant au moins 5 mg/kg/jour n'est pas connue en raison des résultats contradictoires des études.

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

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

Cancérogénicité :

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

respectivement.

Mutagénicité :

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

Toxicité pour la reproduction :

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

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

L'administration de macitentan à des rates à partir de la fin de la grossesse et pendant la lactation a provoqué une diminution de la survie des portées et une altération de la capacité reproductive de la descendance à des expositions 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 une 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 ayant reçu du macitentan pendant 2 ans, le poids de l'utérus a augmenté et la gravité et l'incidence moyennes de kystes endométrioides de l'ovaire ont augmenté à des expositions 9 fois et 90 fois supérieures à l'exposition humaine, respectivement.

RÉFÉRENCE

1. Rubin L, Pulido T, Channick R, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, Jansa P, Le Brun FO, Mehta S, Mittelholzer C, Perchenet L, Sastry BKS, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Simonneau G. Effect of Macitentan on Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Results From the SERAPHIN Trial. *CHEST* 2012;142(4):1026A-1026A

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrOPSUMIT® Comprimés de macitentan

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de OPSUMIT pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de OPSUMIT. Pour toute question sur ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

OPSUMIT est un médicament d'ordonnance utilisé pour traiter les personnes atteintes de certains types d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Les effets de ce médicament :

L'HTAP est caractérisée par une pression sanguine élevée dans les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur vers les poumons. OPSUMIT diminue la pression sanguine élevée dans les poumons et permet au cœur de mieux pomper le sang.

OPSUMIT peut réduire le risque que l'HTAP s'aggrave.

OPSUMIT peut être pris seul ou avec certains autres médicaments contre l'HTAP prescrits par votre médecin.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre OPSUMIT si :

- vous êtes allergique (hypersensible) au macitentan ou à l'un des ingrédients de OPSUMIT (*voir la section intitulée « Les ingrédients non médicamenteux sont »*);
- vous êtes enceinte, vous prévoyez le devenir ou vous pourriez le devenir dans la mesure où vous n'utilisez pas de méthode contraceptive fiable;
- vous allaitez. On ne sait pas si OPSUMIT peut passer dans le lait maternel et être dangereux pour votre bébé. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé.

L'ingrédient médicamenteux est : le macitentan

Les ingrédients non médicamenteux sont les suivants :
monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polysorbate 80, alcool polyvinylique, povidone et glycolate d'amidon sodique de type A, lécithine de soya, talc, dioxyde de titane et gomme de xanthane.

Forme posologique : comprimé dosé à 10 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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

AVANT de commencer à prendre OPSUMIT, vous devez aviser votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.

OPSUMIT peut causer des anomalies congénitales graves s'il est pris pendant la grossesse.

Ne prenez pas OPSUMIT si vous êtes enceinte. Si vous devenez enceinte pendant le traitement, informez-en votre médecin.

Les femmes qui peuvent devenir enceintes doivent subir un test de grossesse avant de commencer à prendre OPSUMIT. Il est recommandé d'effectuer un test de grossesse tous les mois pendant le traitement par OPSUMIT pour détecter rapidement une grossesse.

Ne devenez pas enceinte pendant que vous prenez OPSUMIT. Demandez à votre médecin ou à votre gynécologue (un médecin qui se spécialise dans l'appareil reproducteur de la femme) comment éviter une grossesse.

N'ayez pas de relations sexuelles non protégées. Si vous avez des relations sexuelles non protégées, informez-en immédiatement votre médecin. Si vous pensez que votre méthode contraceptive n'a pas fonctionné, informez-en immédiatement votre médecin.

Si vous devenez enceinte, appelez votre médecin immédiatement. Arrêtez de prendre OPSUMIT.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Médicament pouvant interagir avec OPSUMIT :

- la rifampicine, un antibiotique.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

- Prenez un comprimé une fois par jour avec ou sans nourriture.
- Prenez OPSUMIT exactement comme votre médecin vous l'a indiqué.
- Vous vous rappellerez plus facilement de prendre OPSUMIT si vous le prenez au même moment chaque jour.

- Les comprimés OPSUMIT ne doivent être ni divisés, ni écrasés, ni mâchés.
- Si vous prenez plus que la dose prescrite de OPSUMIT, appelez votre médecin immédiatement.
- N'arrêtez pas de prendre OPSUMIT sauf si votre médecin vous dit de le faire.

Analyses durant le traitement :

Certains patients prenant OPSUMIT ont obtenu des résultats anormaux pour ce qui est de la fonction hépatique (élévation des enzymes hépatiques) et d'autres patients ont été atteints d'anémie (réduction du nombre des globules rouges). Comme ces modifications ne provoquent pas toujours des symptômes que vous pouvez éprouver ou observer vous-même, votre médecin effectuera des analyses sanguines régulièrement afin de surveiller toute modification de votre fonction hépatique ou de votre taux d'hémoglobine.

Fonction hépatique :

Une analyse sanguine sera effectuée :

- tous les mois pendant la première année de traitement ou plus souvent, au besoin.

Si vous présentez une anomalie de la fonction hépatique, il est possible que votre médecin interrompe le traitement par OPSUMIT. Une fois vos résultats d'analyse sanguine relatifs à la fonction hépatique revenus à la normale, votre médecin pourrait vous demander de reprendre votre traitement par OPSUMIT.

Anémie :

Une analyse sanguine sera effectuée :

- un mois après le début du traitement, puis à la fréquence indiquée par votre médecin.

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

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

Surdose :

En cas de surdosage de médicament, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Oubli d'une dose :

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

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

OPSUMIT peut causer des effets secondaires graves, notamment :

- des anomalies congénitales graves (voir la section intitulée « Mises en garde et précautions »),
- une réduction du nombre des globules rouges (anémie),
- un trouble hépatique.

Les effets secondaires les plus fréquents comprennent les suivants :

- congestion nasale (rhinopharyngite),
- mal de tête,
- mal de gorge (pharyngite),
- grippe.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

| Symptôme / effet | | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien |
|------------------|---|--|-------------------|---|
| | | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas | |
| Très fréquent | Réduction du nombre des globules rouges (anémie) | ✓ | | |
| | Irritation des voies aériennes (bronchite) | ✓ | | |
| Fréquent | Infection urinaire | ✓ | | |
| Connu | Réaction allergique (les symptômes comprennent l'enflure de la bouche, de la langue, du visage et de la gorge, des démangeaisons et des éruptions cutanées) | | | ✓ |

| | | | | |
|------|---|--|---|--|
| Rare | Jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse) ou autres symptômes indiquant une atteinte du foie comme des nausées, des vomissements, de la fièvre, une douleur abdominale ou une fatigue inhabituelle | | ✓ | |
|------|---|--|---|--|

l'adresse suivante :
<http://www.actelion.com>
 ou en communiquant avec le promoteur,
 Actelion Pharmaceutiques Canada inc.,
 au numéro suivant :
 1-866-531-4885

Le présent feuillet a été préparé par
 Actelion Pharmaceutiques Canada inc.

Dernière révision : 18 novembre 2015

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous ressentez un effet inattendu pendant que vous prenez OPSUMIT, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

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

Gardez OPSUMIT hors de la portée et de la vue des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable que vous soupçonnez associé à l'utilisation de produits de santé au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone (sans frais) au 1-866-234-2345
- En remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et :
 - en le télécopiant (sans frais) au 1-866-678-6789 ou
 - en le postant à : Programme Canada Vigilance
 Santé Canada
 Indice de l'adresse 0701E
 Ottawa (Ontario)
 K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffet^{MC} Canada à l'adresse <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé peuvent être obtenus à