

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

**PrOPSUMIT®**

comprimés de macitentan

comprimés pelliculés  
10 mg, administration orale

comprimés dispersibles de macitentan pour suspension

comprimés dispersibles pour suspension  
2,5 mg; administration orale

norme reconnue

antagoniste des récepteurs de l'endothéline

Janssen Inc.\*  
19 Green Belt Drive  
Toronto (Ontario)  
M3C 1L9  
[innovativemedicine.inj.com/canada](http://innovativemedicine.inj.com/canada)

Date d'approbation :  
2025-09-12

Numéro de contrôle de la présentation : 282456

Marques de commerce utilisées sous licence.

\* une compagnie Johnson & Johnson

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

<a href="#">1 Indications</a>	2025-09
<a href="#">4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique</a>	2025-09
<a href="#">4 Posologie et administration, 4.4 Administration</a>	2025-09
<a href="#">7 Mises en garde et précautions, 7.1.3 Enfants et adolescents</a>	2025-09

## TABLE DES MATIÈRES

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Pédiatrie .....	4
1.2 Gériatrie .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	5
4.3 Reconstitution .....	6
4.4 Administration .....	6
4.5 Dose oubliée .....	7
<b>5 SURDOSE</b> .....	<b>7</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>8</b>
7.1 Populations particulières .....	9
7.1.1 Femmes enceintes .....	9
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	10
7.1.3 Enfants et adolescents .....	10
7.1.4 Personnes âgées .....	10
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>10</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	10
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....	11
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents .....	12
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques ..	13

8.4	Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	13
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	14
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>14</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	14
9.4	Interactions médicament-médicament .....	15
9.5	Interactions médicament-aliment .....	18
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	18
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	18
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>18</b>
10.1	Mode d'action .....	18
10.2	Pharmacodynamie.....	19
10.3	Pharmacocinétique.....	19
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>20</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>20</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>21</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>21</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>21</b>
14.1	Études cliniques par indication.....	21
14.2	Études de biodisponibilité comparatives .....	32
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>32</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>32</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT E·S .....</b>		<b>35</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S .....</b>		<b>41</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

OPSUMIT® (macitentan) est indiqué pour :

- le traitement à long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP, groupe 1 de la classification de l'OMS) afin de réduire la morbidité chez les patients adultes des classes fonctionnelles II ou III de l'OMS qui présentent une HTAP idiopathique ou héritable, ou associée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale;
- le traitement à long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP, groupe 1 de la classification de l'OMS) chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans des classes fonctionnelles II ou III de l'OMS qui présentent une HTAP idiopathique ou héritable, ou associée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale.

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

#### 1.1 Pédiatrie

##### **Enfants et adolescents (2 à < 18 ans) :**

Après examen des données soumises, Santé Canada a autorisé l'utilisation d'OPSUMIT® dans le traitement à long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP, groupe 1 de la classification de l'OMS) chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans des classes fonctionnelles II ou III de l'OMS qui présentent une HTAP idiopathique ou héritable, ou associée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale ([1 INDICATIONS](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [14.1 Études cliniques par indication](#)).

**Enfants (< 2 ans) :** L'innocuité et l'efficacité d'OPSUMIT® chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies; par conséquent, l'indication d'utilisation dans cette population n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 1.2 Gériatrie

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

### 2 CONTRE-INDICATIONS

OPSUMIT® (macitentan) est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour consulter la liste complète des ingrédients (voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#));
- chez les femmes enceintes ou qui peuvent le devenir (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#));
- chez les femmes qui allaitent (voir [7.1.2 Femmes qui allaitent](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

#### Patients atteints d'insuffisance hépatique

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

#### Patients atteints d'insuffisance rénale

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

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

#### Adultes

##### *Comprimés pelliculés*

La posologie recommandée d'OPSUMIT® chez les adultes est d'un comprimé pelliculé de 10 mg une fois par jour.

#### Enfants et adolescents (2 ans à moins de 18 ans)

##### *Comprimés dispersibles pour suspension*

La dose recommandée d'OPSUMIT® chez les enfants et adolescents âgés de 2 ans à moins de 18 ans est basée sur le poids corporel ([Tableau 1](#)). OPSUMIT® doit être pris une fois par jour.

**Tableau 1 : Schéma posologique selon le poids corporel**

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne	Nombre recommandé de comprimés à disperser
≥ 10 à < 20	5 mg	2 x 2,5 mg
≥ 20 à < 40	7,5 mg	3 x 2,5 mg
≥ 40	10 mg	4 x 2,5 mg

**Enfants (moins de 2 ans) :** L'innocuité et l'efficacité d'OPSUMIT® chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies; par conséquent, l'indication d'utilisation dans cette population n'est pas autorisée par Santé Canada.

### **Personnes âgées (65 ans ou plus)**

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

En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients âgés de plus de 75 ans, le macitentan doit être utilisé avec prudence dans cette population (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

### **4.3 Reconstitution**

#### *Administration à l'aide d'une cuillère à soupe*

La dose quotidienne prescrite de comprimé(s) dispersible(s) doit être ajoutée à de l'eau potable à température ambiante dans une cuillère à soupe afin de former un liquide blanc trouble. Le liquide peut être remué doucement pendant 1 à 3 minutes à l'aide de la pointe d'un couteau afin d'accélérer la dissolution. Administrer immédiatement le médicament au patient ou le mélanger à une petite quantité de compote de pommes ou de yogourt afin de faciliter l'administration. Ajouter un peu plus d'eau, de compote de pommes ou de yogourt à la cuillère à soupe et administrer au patient pour s'assurer que la dose complète de médicament a été prise.

La suspension orale peut également être préparée avec d'autres liquides que de l'eau potable comme du jus d'orange, du jus de pomme ou du lait écrémé.

#### *Administration à l'aide d'un verre*

La dose quotidienne prescrite de comprimé(s) dispersible(s) doit être mise dans un petit verre contenant un petit volume (de 10 mL à 100 mL maximum) d'eau potable à température ambiante afin de former un liquide blanc trouble. Le liquide peut être remué doucement à l'aide d'une cuillère pendant 1 à 2 minutes. Administrer immédiatement le médicament au patient. Ajouter un peu plus d'eau (minimum 5 mL) dans le verre et remuer avec la même cuillère pour remettre en suspension tout médicament restant. Le contenu entier du verre doit être administré au patient afin de s'assurer que tout le médicament a été pris.

### **4.4 Administration**

#### **Comprimés pelliculés**

OPSUMIT® doit être pris par voie orale à une dose de 10 mg une fois par jour, à peu près à la même heure chaque jour, avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être avalés entiers.

#### **Comprimés dispersibles**

OPSUMIT® doit être pris par voie orale une fois par jour, à peu près à la même heure, avec ou sans aliments.

Les comprimés dispersibles OPSUMIT® doivent être dispersés dans un liquide à température ambiante et pris uniquement sous forme de suspension orale. La suspension orale doit être préparée et administrée à l'aide d'une cuillère ou d'un petit verre. Il faut s'assurer que la dose entière du médicament est prise. Si le médicament n'est pas administré immédiatement, il doit être jeté et une nouvelle dose doit être préparée. Les mains doivent être soigneusement lavées et séchées avant et après la préparation du médicament.

#### 4.5 Dose oubliée

Si une dose d'OPSUMIT® est oubliée, elle doit être prise dès que l'oubli est constaté. Sinon, il faut expliquer au patient qu'il doit sauter la dose et prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Le patient doit être avisé qu'il ne doit pas prendre 2 doses le même jour pour compenser la dose oubliée.

### 5 SURDOSE

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

Pour traiter une surdose présumée, contacter le centre antipoison de la région.

### 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 : Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé pelliculé à 10 mg	Lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polysorbate 80, povidone, glycolate d'amidon sodique de type A, alcool polyvinylique, lécithine de soya, talc, dioxyde de titane et gomme de xanthane
Orale	Comprimés dispersibles pour suspension à 2,5 mg	Mannitol, croscarmellose sodique, isomalt, stéarate de magnésium

#### Comprimés pelliculés OPSUMIT®

10 mg – comprimé pelliculé biconvexe, rond et blanc à blanc cassé qui porte des deux côtés le chiffre « 10 » marqué en creux. Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de macitentan.

Les comprimés pelliculés OPSUMIT® sont offerts :

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

## Comprimés dispersibles pour suspension OPSUMIT®

2,5 mg – comprimé rond, blanc à blanc cassé qui porte le chiffre « 2,5 » d'un côté et « Mn » de l'autre côté marqués en creux. Chaque comprimé dispersible contient 2,5 mg de macitentan.

Les comprimés dispersibles pour suspension OPSUMIT® sont offerts :

- en plaquettes avec film en aluminium formé à froid, agent dessiccateur intégré et membrane enfonçable en aluminium contenant 30 comprimés dans une boîte.

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Systeme sanguin et lymphatique**

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

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

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

Des augmentations des transaminases hépatiques (AST/ALT) ont été associées à l'HTAP et à des antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE). Dans une étude de phase III à double insu et contrôlée par placebo portant sur les résultats à long terme obtenus avec OPSUMIT®, l'incidence d'une augmentation des taux d'ALT de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) était de 3,4 % dans le groupe recevant OPSUMIT® à 10 mg et de 1,6 % dans le groupe recevant le placebo. L'incidence de taux élevés de transaminases de plus de 8 fois la LSN était de 2,1 % dans le groupe macitentan à 10 mg et de 0,4 % dans le groupe placebo. Des cas de lésions hépatiques ont été signalés post-commercialisation chez les patients prenant OPSUMIT® (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation, Affections gastro-intestinales](#)). Un traitement par OPSUMIT® ne doit pas être entrepris chez les patients présentant un taux élevé de transaminases (élévation de plus de 3 fois la LSN) au départ et n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (voir [4.1 Considérations posologiques, Patients atteints d'insuffisance hépatique](#)).

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

Si une augmentation inexplicée, mais pertinente sur le plan clinique, des transaminases se produit ou si cette augmentation est accompagnée d'une augmentation du taux de bilirubine de plus de deux fois la LSN ou de symptômes cliniques d'une atteinte hépatique (p. ex. un ictère),

il faut interrompre le traitement par OPSUMIT®. La reprise du traitement par OPSUMIT® peut être envisagée lorsque les taux d'enzymes hépatiques sont revenus dans les limites de la normale chez les patients qui n'ont pas présenté de symptômes cliniques d'une atteinte hépatique (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **Surveillance et examens 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

### **Maladie veino-occlusive pulmonaire**

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

### **Fonction rénale**

**Patients atteints d'insuffisance rénale** : 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 le macitentan. Il faut donc envisager de surveiller la tension artérielle et le taux d'hémoglobine. Puisqu'on ne dispose d'aucune expérience sur l'utilisation d'OPSUMIT® chez les patients sous dialyse, OPSUMIT® n'est pas recommandé dans cette population.

### **Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes**

#### **Fertilité**

D'après les résultats obtenus chez les animaux, OPSUMIT® peut altérer la fertilité chez les mâles ayant un potentiel reproducteur. Des diminutions de la numération des spermatozoïdes ont été observées chez les patients prenant des ARE. OPSUMIT®, comme d'autres ARE, peut avoir un effet indésirable sur la spermatogénèse chez les hommes. On ignore si les effets sur la fertilité seraient réversibles. Il faut conseiller les hommes par rapport aux effets potentiels sur la fertilité.

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

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

L'HTAP est une contre-indication à la grossesse en raison du risque élevé de mortalité pour la mère et le fœtus. Les données sur l'utilisation d'OPSUMIT® chez les femmes enceintes sont

limitées. Le risque chez l'humain est encore inconnu. Dans les études menées chez l'animal, le macitentan était tératogène chez le lapin et le rat entraînant des anomalies cardiovasculaires et de fusion de l'arc mandibulaire à toutes les doses étudiées. Les femmes recevant OPSUMIT® doivent être informées du risque pour le fœtus. OPSUMIT® est contre-indiqué pendant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

### 7.1.2 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® (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### 7.1.3 Enfants et adolescents

**Enfants et adolescents (2 à < 18 ans) :** Après examen des données soumises, Santé Canada a autorisé l'utilisation d'OPSUMIT® dans le traitement à long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP, groupe 1 de la classification de l'OMS) chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans des classes fonctionnelles II ou III de l'OMS qui présentent une HTAP idiopathique ou héritable, ou associée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale (1 [INDICATIONS](#) et [14.1 Études cliniques par indication](#)).

**Enfants (moins de 2 ans) :** L'innocuité et l'efficacité d'OPSUMIT® chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été établies; par conséquent, l'indication d'utilisation dans cette population n'est pas autorisée par Santé Canada.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (65 ans ou plus) :** Dans l'étude clinique portant sur OPSUMIT® dans le traitement de l'HTAP, sur la totalité des participants, 14 % étaient âgés de 65 ans ou plus. En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients âgés de plus de 75 ans, le macitentan doit être utilisé avec prudence dans cette population (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez plus de 3 % des patients comparativement au placebo) sont les suivants : rhinopharyngite (14 %), céphalées (14 %), anémie (13 %), bronchite (12 %), infection urinaire (9 %), augmentation des saignements utérins (7 %), pharyngite (6 %) et grippe (6 %).

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

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

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

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

Classe de système-organe/ Événements indésirables (EI)	OPSUMIT <sup>®</sup> à 10 mg (n = 242) (%)	Placebo (n = 249) (%)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
Anémie	13	3
<b>Infections et infestations</b>		
Rhinopharyngite	14	10
Bronchite	12	6
Infection urinaire	9	6
Pharyngite	6	3
Grippe	6	2
<b>Affections du système nerveux</b>		
Céphalée	14	9
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>		
Augmentation des saignements utérins <sup>1</sup>	7	2

<sup>1</sup> Comprend les termes préférentiels suivants : saignements menstruels abondants, saignements utérins anormaux, saignements intermenstruels, hémorragies utérines/vaginales, polyménorrhée et menstruations irrégulières. La fréquence est basée sur l'exposition chez les femmes.

L'hypotension a été associée à l'utilisation des ARE. Dans l'étude SERAPHIN, 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 l'étude SERAPHIN, une étude à long terme, à double insu menée auprès de patients atteints d'HTAP, l'incidence de l'œdème était de 21,9 % dans le groupe recevant du macitentan à 10 mg et de 20,5 % dans celui recevant le placebo, ce qui correspond à 11,0 événements/100 années-patients pour le macitentan à 10 mg et à 12,5 événements/100 années-patients pour le placebo.

#### *Étude de prolongation ouverte*

Parmi les 742 patients qui ont participé à l'étude pivot SERAPHIN à double insu, 550 ont participé à une étude de prolongation ouverte à long terme (182 patients qui continuaient à prendre OPSUMIT® à 10 mg et 368 patients qui recevaient un placebo ou du macitentan à 3 mg et qui sont passés à OPSUMIT® à 10 mg).

Le suivi à long terme des patients traités par OPSUMIT® à 10 mg dans le cadre des études de prolongation ouvertes à double insu (n = 242) pour une exposition médiane de 4,6 ans et une exposition maximale de 11,8 ans a montré un profil d'innocuité qui concordait avec celui décrit ci-dessus pour la phase à double insu contrôlée par placebo.

### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents**

#### *Population pédiatrique (âgée de ≥ 2 ans à moins de 18 ans)*

L'innocuité du macitentan a été évaluée dans le cadre de l'étude de phase III TOMORROW, menée chez des patients pédiatriques atteints d'HTAP. En tout, 148 patients âgés d'au moins 2 ans à moins de 18 ans ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit OPSUMIT®, soit le traitement de référence. L'âge moyen lors de l'entrée dans l'étude était de 10,5 ans (tranche : 2,1 ans à 17,9 ans). Dans le groupe témoin recevant le traitement de référence, les sujets recevaient les meilleurs soins disponibles; ces soins pouvaient inclure l'administration d'un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) autre que le macitentan. La proportion de sujets sous traitement par un ARE, comme élément du traitement de référence prévu, est limitée à un maximum de 40 % du nombre total de sujets randomisés.

La différence d'exposition aux traitements randomisés (183,36 semaines ou 253,0 patients-années dans le groupe OPSUMIT® contre 130,59 semaines ou 87,7 patients-années dans le groupe du traitement de référence) et le mode ouvert de l'étude doivent être pris en compte lors de l'interprétation des résultats d'innocuité.

Dans l'ensemble, le profil d'innocuité dans cette population pédiatrique était conforme à celui observé dans la population adulte. En plus des effets indésirables présentés dans le [Tableau 3](#) ci-dessus, les effets indésirables pédiatriques suivants ont été signalés : infection des voies respiratoires supérieures (31,9 % dans le groupe OPSUMIT® contre 6 % dans le groupe du traitement de référence), rhinite (8,3 % dans le groupe OPSUMIT® contre 2,7 % dans le groupe du traitement de référence) et gastro-entérite (11,1 % dans le groupe OPSUMIT® contre 1,3 % dans le groupe du traitement de référence). La plupart des effets indésirables étaient légers ou modérés.

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

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

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

**Affections de l'oreille et du labyrinthe** : vertige

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

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

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

**Affections hépatobiliaires** : lithiase biliaire, hyperbilirubinémie

**Affections du système immunitaire** : hypersensibilité médicamenteuse

**Infections et infestations** : infection de l'oreille, furoncle, gastro-entérite virale, infection parasitaire, infection des voies respiratoires inférieures, herpès buccal, pullulation bactérienne, strongyloïdose, amygdalite, abcès dentaire, trachéite

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

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

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : hyperkaliémie, hyponatrémie

**Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : arthrite, chondrite costale, syndrome douloureux myofascial, spasmes musculaires, arthrose, ostéochondrose, fasciite plantaire, 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, kyste de l'ovaire, érosion cervicale utérine

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

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

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

### 8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

**Hémoglobine** : Dans l'étude SERAPHIN, une étude à double insu menée chez des patients atteints d'HTAP, OPSUMIT® à 10 mg a été associé à une diminution moyenne du taux d'hémoglobine de 1,0 g/dL comparativement au placebo. Une diminution du taux d'hémoglobine en dessous de 10 g/dL a été signalée chez 8,7 % des patients recevant

OPSUMIT® à 10 mg et chez 3,4 % des patients recevant le placebo (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique](#)).

**Transaminases hépatiques** : L'incidence de l'augmentation des transaminases (ALT et AST) de plus de 3 fois la LSN était de 3,4 % avec OPSUMIT® à 10 mg et de 4,5 % avec le placebo dans l'étude SERAPHIN, 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. L'incidence de taux élevés d'aminotransférase supérieurs à 8 fois la LSN était de 2,1 % dans le groupe OPSUMIT® à 10 mg comparativement à 0,4 % dans le groupe placebo (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

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

### **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**

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

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

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

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

**Affections des organes de reproduction et du sein** : augmentation des saignements utérins

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : congestion nasale

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

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

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

Le macitentan n'est ni un substrat ni un inhibiteur de la protéine associée à la multirésistance aux médicaments (p-glycoprotéine [P-gp], MRP1). À des concentrations pertinentes sur le plan

clinique, le métabolite actif du macitentan n'est pas un inhibiteur de la 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*).

#### 9.4 Interactions médicament-médicament

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

**Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Nom propre/nom usuel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Sildénafil	EC	<p>À l'état d'équilibre chez des volontaires en santé, l'exposition au sildénafil à raison de 20 mg trois fois par jour a été augmentée de 15 % pendant l'administration concomitante de macitentan à raison de 10 mg une fois par jour. Le sildénafil, un substrat de l'isoenzyme CYP3A4, n'a pas modifié la pharmacocinétique du macitentan, bien qu'il ait entraîné une diminution de 15 % de l'exposition au métabolite actif du macitentan. Ces modifications ne sont pas considérées comme étant pertinentes sur le plan clinique.</p> <p>Un essai contrôlé par placebo mené chez des patients atteints d'HTAP a démontré l'efficacité et l'innocuité du macitentan à 10 mg administré en association avec du sildénafil.</p>	Aucun ajustement de la dose nécessaire.

Nom propre/nom usuel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Contraceptifs hormonaux	T	Le macitentan à raison de 10 mg une fois par jour n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques d'un contraceptif par voie orale (noréthistérone à 1 mg et éthinylestradiol à 35 µg).	Aucun ajustement de la dose nécessaire.
Warfarine	EC	Chez des volontaires en santé recevant de la warfarine à raison de 25 mg, des doses quotidiennes de macitentan n'ont exercé aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la warfarine S (substrat de l'isoenzyme CYP2C9) ou de la warfarine R (substrat de l'isoenzyme CYP3A4). L'effet pharmacodynamique de la warfarine sur le rapport international normalisé (RIN) n'a pas été modifié par le macitentan. La warfarine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du macitentan et de son métabolite actif.	Aucun ajustement de la dose nécessaire.
Inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 (kétoconazole)	EC	En présence de kétoconazole à raison de 400 mg par jour, un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4, l'exposition au macitentan a été multipliée environ par deux chez des volontaires en santé. L'exposition au métabolite actif du macitentan a été diminuée de 26 %. La signification clinique de ces modifications est inconnue.	Faire preuve de prudence lorsque le macitentan est administré en concomitance avec des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex., itraconazole, kétoconazole, voriconazole, clarithromycine, néfazodone, ritonavir, saquinavir).

Nom propre/nom usuel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs modérés doubles ou combinés du CYP3A4 et du CYP2C9 (fluconazole)	T	En présence de fluconazole à raison de 400 mg par jour, un inhibiteur modéré double du CYP3A4 et du CYP2C9, l'exposition au macitentan pourrait être multipliée environ par 3,8 ou plus chez les métaboliseurs lents, d'après une modélisation pharmacocinétique physiologique. Toutefois, il n'y a pas eu de changement pertinent sur le plan clinique dans l'exposition au métabolite actif du macitentan et la signification clinique de ces observations est inconnue. Il convient néanmoins de tenir compte des limites d'un tel modèle.	Faire preuve de prudence lorsque le macitentan est administré en concomitance avec des inhibiteurs doubles et des inhibiteurs modérés doubles du CYP3A4 et du CYP2C9 (p. ex. fluconazole, amiodarone). Il faut aussi faire preuve de prudence lorsque le macitentan est administré en concomitance à la fois avec un inhibiteur modéré du CYP3A4 (p. ex. ciprofloxacine, cyclosporine, diltiazem, érythromycine, vérapamil) et un inhibiteur modéré du CYP2C9 (p. ex. miconazole).
Cyclosporine A	EC	Chez des volontaires en santé, un traitement concomitant par la cyclosporine A à raison de 100 mg deux fois par jour, un inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 et des polypeptides transporteurs d'anions organiques, n'a pas modifié, à l'état d'équilibre, l'exposition au macitentan et à son métabolite actif dans une mesure pertinente sur le plan clinique.	Aucun ajustement de la dose nécessaire.

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

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

### 9.5 Interactions médicament-aliment

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

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

### 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

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

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

## 10.2 Pharmacodynamie

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

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

## 10.3 Pharmacocinétique

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

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

**Absorption :** Les concentrations plasmatiques maximales du macitentan sont atteintes environ 8 à 9 heures après l'administration de comprimés pelliculés et de comprimés dispersibles. 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, l'aprocitentan, sont bien distribués dans les tissus comme l'indiquent 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, l'aprocitentan. Cette réaction dépend du système du

cytochrome P450, principalement de l'isoenzyme CYP3A4 et dans une faible mesure de l'isoenzyme CYP2C19. De très petites quantités du métabolite actif sont également produites par les isoenzymes CYP2C8 et CYP2C9. Le métabolite actif circule dans le plasma humain et peut contribuer à l'effet pharmacologique global.

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

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

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Enfants et adolescents** : Les paramètres pharmacocinétiques du macitentan et de son métabolite actif, l'aprocitentan, ont été caractérisés chez 48 patients pédiatriques âgés de 2 ans ou plus par une analyse et des simulations de pharmacocinétique de population (popPK) selon un modèle qui a été élaboré à partir des données cliniques observées chez des patients pédiatriques. Les schémas posologiques du macitentan en fonction du poids corporel ont entraîné des expositions simulées chez les patients pédiatriques de 2 ans ou plus et de moins de 18 ans (5 mg pour  $\geq 10$  kg à  $< 20$  kg, 7,5 mg pour  $\geq 20$  kg à  $< 40$  kg, et 10 mg pour  $\geq 40$  kg; voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique](#)) qui étaient comparables aux expositions observées chez les adultes atteints d'HTAP qui recevaient 10 mg une fois par jour.

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

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

**Insuffisance rénale** : Chez les patients adultes 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.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

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

Les comprimés dispersibles pour suspension OPSUMIT® doivent être conservés dans leur emballage d'origine.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION DU PRODUIT**

Aucune information n'est disponible pour ce produit pharmaceutique

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

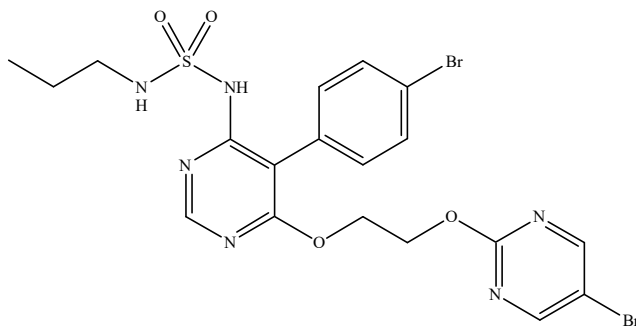
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : macitentan

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, 588,27

Formule développée :



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

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Études cliniques par indication

##### Hypertension artérielle pulmonaire

Une étude de phase III multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, en groupes parallèles et axée sur les événements et portant sur les résultats (AC-055-302/SERAPHIN) a été menée auprès de 742 patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) symptomatique qui ont été répartis aléatoirement dans trois groupes de traitement (placebo [n = 250], macitentan à 3 mg [n = 250] ou OPSUMIT® à 10 mg [n = 242] une fois par jour). Au début de l'étude, la majorité des patients inscrits (64 %) recevaient un traitement spécifique contre l'HTAP à dose constante, un inhibiteur de la phosphodiesterase à prise orale (61 %) et/ou un prostanoloïde à prise orale ou par inhalation (6 %). Le critère d'évaluation primaire de l'étude était le temps écoulé avant la survenue d'un premier événement de morbidité ou de mortalité, jusqu'à la fin du traitement à double insu; cet événement était défini comme étant un décès, une septostomie atriale, une greffe du poumon ou 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 de l'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 ce que 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 OPSUMIT® à 10 mg, peut avoir été instauré. Tous les patients faisaient l'objet d'un suivi jusqu'à la fin de l'étude pour déterminer leur statut vital. Le taux de détermination du statut vital à la fin de l'étude était supérieur à 95 %.

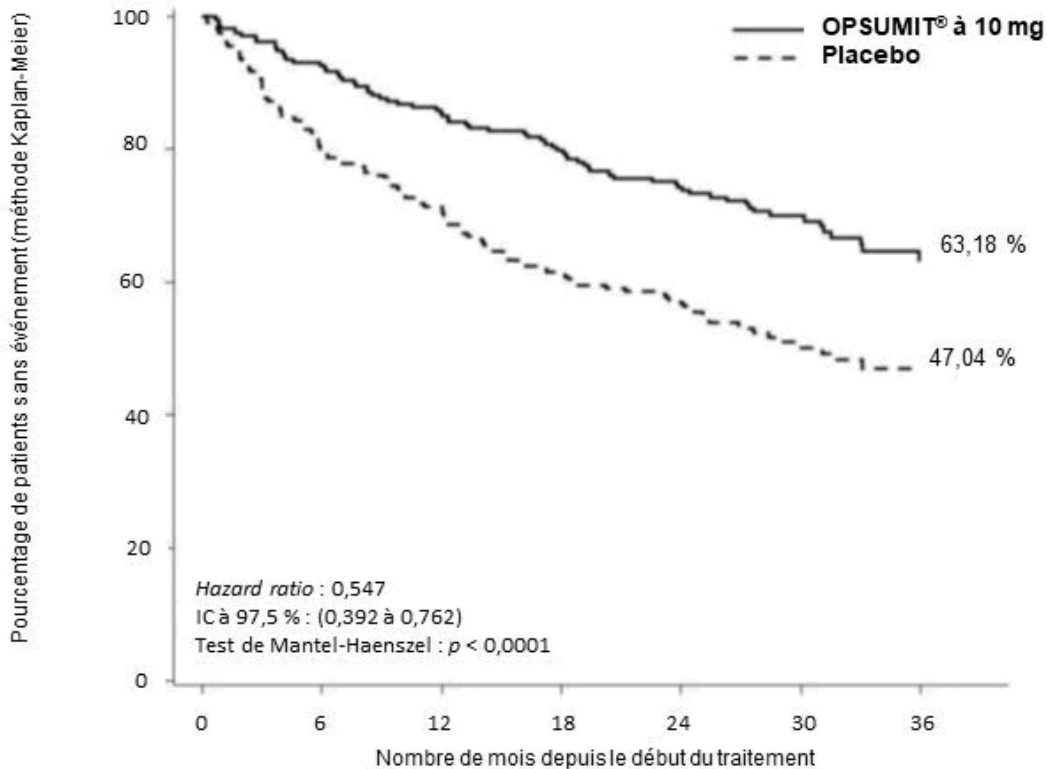
L'âge moyen de tous les patients était 46 ans (allant de 12 à 85 ans); la majorité des patients étaient caucasiens (55 %) et de sexe féminin (77 %). Environ 52 %, 46 % et 2 % des patients présentaient respectivement une HTAP de classe fonctionnelle OMS II, III ou IV.

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

## Résultats de l'étude

### Critères d'évaluation

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



**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)\***

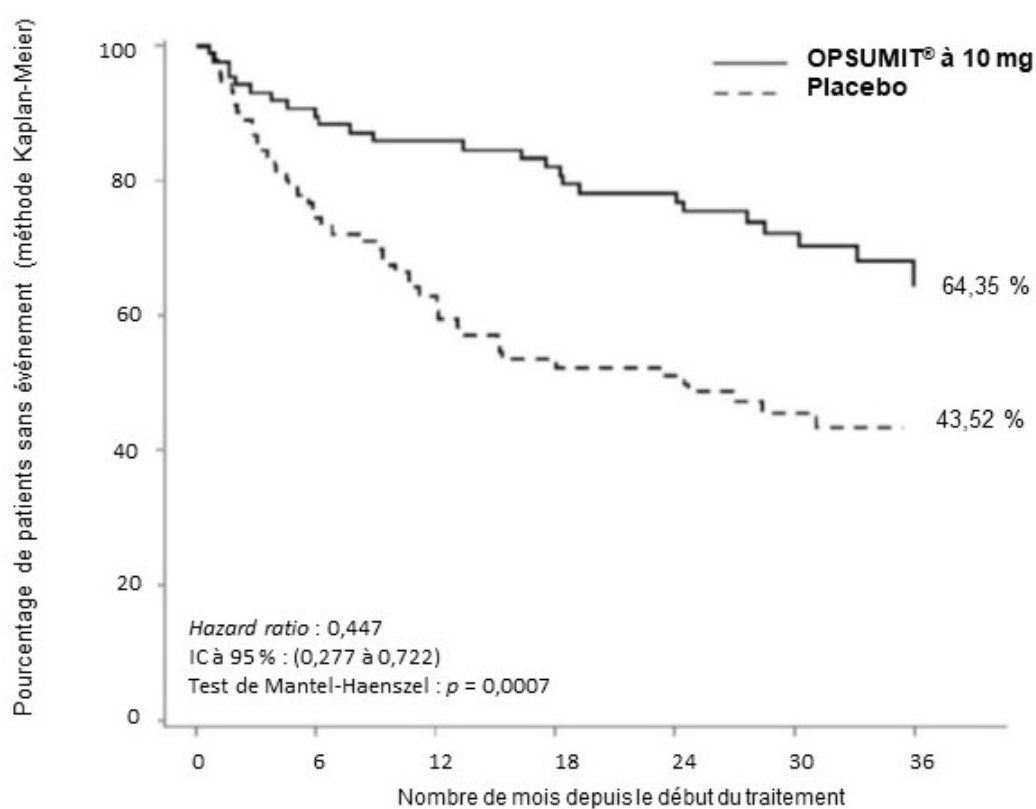
**\* Remarque : La réponse au traitement pour le critère d'évaluation primaire était presque entièrement attribuable à un effet sur la morbidité.**

Pendant le traitement, 46,4 % des patients recevant le placebo et 31,4 % des patients recevant OPSUMIT® à 10 mg ont présenté un événement composant le critère d'évaluation primaire; l'aggravation de l'HTAP était le premier événement le plus fréquent dans le groupe recevant le placebo (37,2 %) et dans celui recevant OPSUMIT® à 10 mg (24,4 %). Les autres événements signalés qui composaient le critère d'évaluation primaire étaient le décès (6,8 % pour le placebo et 6,6 % pour OPSUMIT® à 10 mg) et l'instauration 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 d'OPSUMIT® à 10 mg quant au critère d'évaluation primaire a été observée dans les sous-groupes définis en fonction de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de la région géographique, de l'étiologie, de l'administration en monothérapie ou en association avec un autre traitement contre l'HTAP, du test de marche de 6 minutes et de la classe fonctionnelle de l'OMS.

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

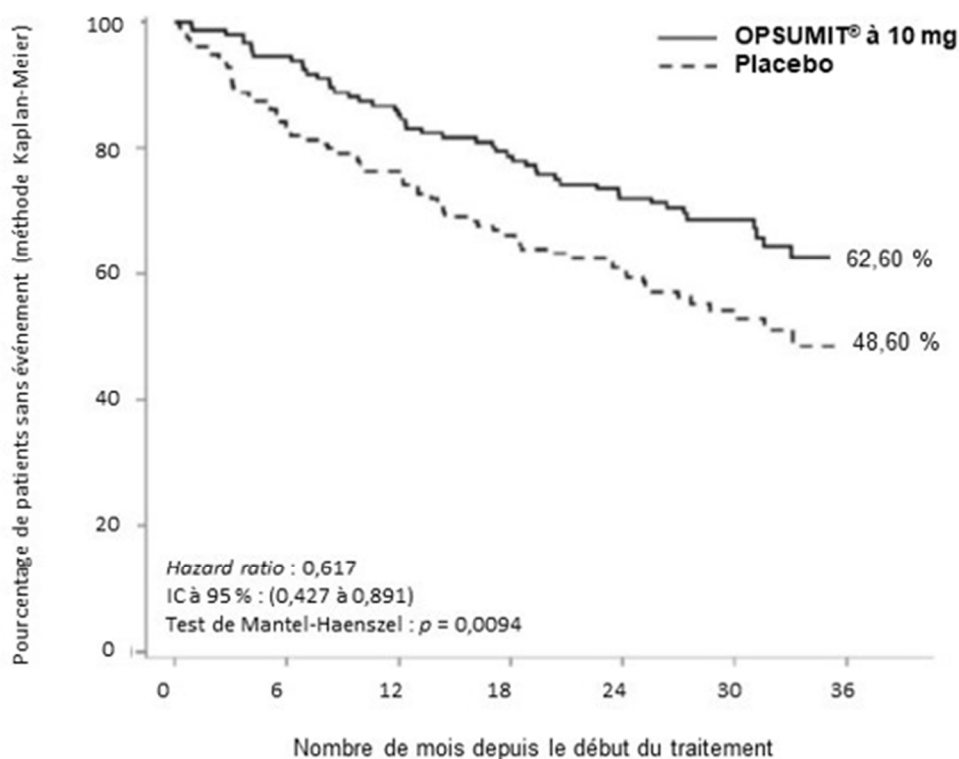
OPSUMIT® à 10 mg administré en association avec un autre médicament contre l'HTAP a permis d'obtenir une réduction du risque relatif de 38 % (HR : 0,62; IC à 95 % : 0,43 à 0,89; test de Mantel-Haenszel :  $p = 0,0094$ ) de survenue d'un événement composant le critère d'évaluation primaire. La proportion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



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.



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

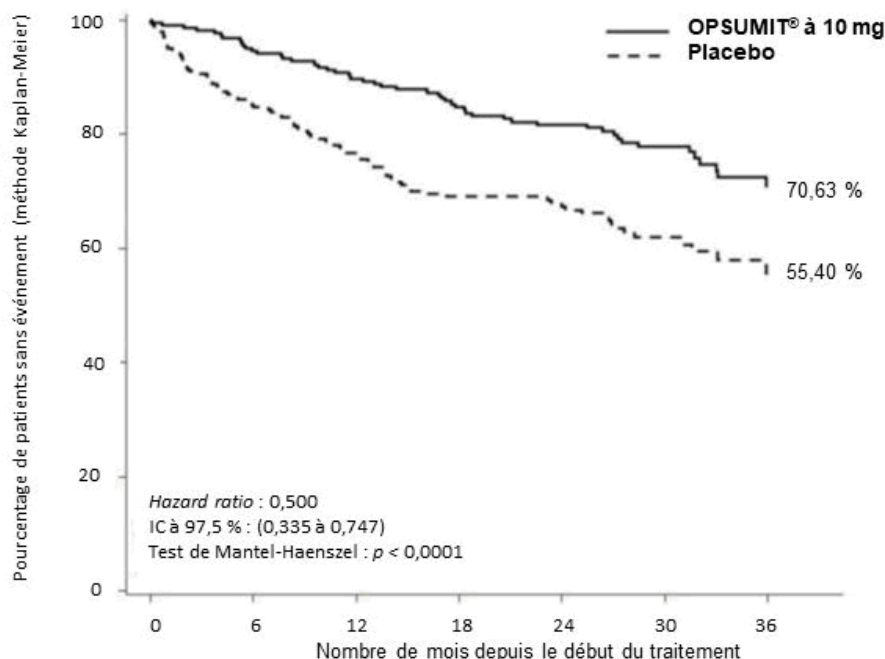
**Figure 3 : Événements composant le critère d'évaluation primaire jusqu'à la fin du traitement (estimés selon la méthode de Kaplan-Meier); traitement d'association contre l'HTAP\* au début de l'essai SERAPHIN†**

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

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

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

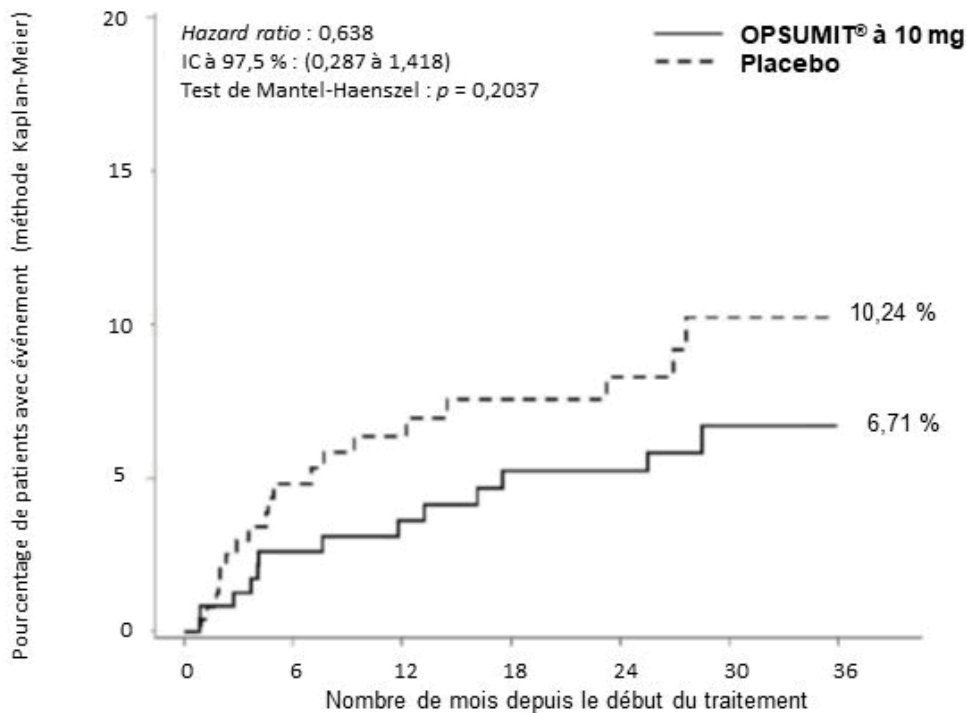
Le traitement par OPSUMIT® à 10 mg a conduit à moins d'hospitalisations en raison de l'HTAP par année (0,3 pour OPSUMIT® à 10 mg et 0,7 pour le placebo) et pour toutes causes confondues (0,5 pour OPSUMIT® à 10 mg et 1,0 pour le placebo).



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 (estimées selon la méthode de Kaplan-Meier)**

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



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

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

### Critères d'évaluation symptomatiques et fonctionnels

La capacité physique a été évaluée en tant que critère d'évaluation secondaire. Le traitement par OPSUMIT® à 10 mg à 6 mois a permis d'obtenir une augmentation moyenne de la distance parcourue de 22 mètres au TM6, corrigée pour tenir compte de l'effet placebo (IC à 97,5 % : 3 à 41;  $p = 0,0078$ ). L'évaluation au TM6 en fonction de la classe fonctionnelle, corrigée pour tenir compte de l'effet placebo, a montré une augmentation moyenne de la distance parcourue de 37 mètres, entre le début de l'étude et 6 mois chez les patients des classes fonctionnelles III et IV (IC à 97,5 % : 5 à 69;  $p = 0,0088$ ), et de 12 mètres chez les patients des classes fonctionnelles I et II (IC à 97,5 % : -8 à 33;  $p = 0,1762$ ). L'augmentation de la distance parcourue au TM6 obtenue avec OPSUMIT® s'est maintenue tout au long de l'étude.

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

OPSUMIT® à 10 mg a amélioré la qualité de vie évaluée à l'aide du questionnaire SF-36. À 6 mois, des améliorations ont été observées par comparaison au placebo dans 7 des

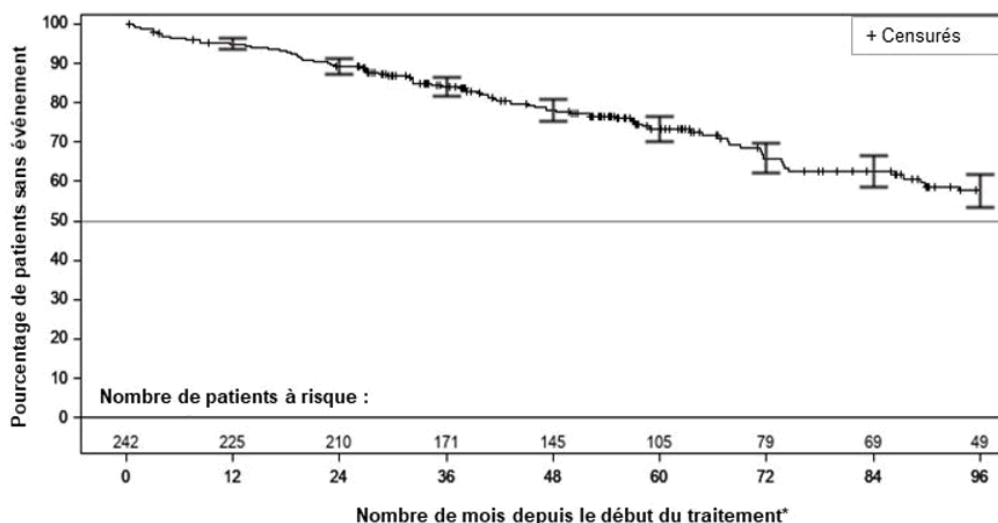
8 domaines du questionnaire SF-36, soit l'activité physique, les limitations liées à la santé, la douleur physique, la vitalité, le fonctionnement ou bien-être social, les limitations liées à l'état émotionnel ou à la santé mentale.

### Critères d'évaluation hémodynamiques

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

### Traitement à long terme de l'hypertension pulmonaire artérielle

Dans le suivi à long terme des patients traités par OPSUMIT® à 10 mg dans le cadre des études de prolongation ouvertes à double insu (n = 242), les estimations de Kaplan-Meier relatives à la survie à 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 et 9 ans étaient respectivement de 95 %, 89 %, 84 %, 78 %, 73 %, 66 %, 63 %, 58 % et 53 % (Figure 6). La durée médiane du suivi était de 5,9 ans. Ces observations non contrôlées ne permettent pas de comparaison avec un groupe qui n'a pas été traité par OPSUMIT® et ne peuvent pas être utilisées pour déterminer l'effet à long terme d'OPSUMIT® sur la mortalité.



**Figure 6 : Délai avant décès (toutes causes) dans le cadre du suivi à long terme des patients traités par OPSUMIT® (estimé selon la méthode de Kaplan-Meier)**

Les courbes de survie sont présentées tant que plus de 10 % des sujets sont encore à risque.

Les barres d'erreur indiquent l'estimation de Kaplan-Meier ± erreur-type.

\*Le début du traitement correspond au début du traitement par macitentan à double insu à 10 mg dans l'étude AC-055-302.

## Hypertension artérielle pulmonaire – Enfants et adolescents (âgés de 2 ans à moins de 18 ans)

**Tableau 5 : Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques sur l'HTAP pédiatrique (patients âgés de 2 ans à moins de 18 ans)**

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
AC-055-312/TOMORROW	Étude multicentrique de phase III ouverte, randomisée, contrôlée par agent actif et à groupes parallèles, menée chez des patients pédiatriques âgés de $\geq 2$ à $< 18$ ans	Macitentan en monothérapie ou en appoint aux iPDE-5 <sup>a</sup> , posologie selon le poids, une fois par jour sous forme dispersée par voie orale	73	10,5 ans (2,1 à 17,9 ans)	F : 68,5 % H : 31,5 %
		Traitement de référence <sup>b</sup>	75	9,0 ans (2,1 à 17,8 ans)	F : 50,7 % H : 49,3 %

<sup>a</sup> Les patients ne recevant aucun traitement contre l'HTAP au moment de la randomisation ont reçu le macitentan en monothérapie. Les patients traités par un iPDE-5 en monothérapie au moment de la randomisation ont reçu le macitentan comme traitement d'appoint. Les patients recevant un ARE ou un prostanoloïde à prise orale ou par inhalation en monothérapie au moment de la randomisation ont reçu le macitentan en monothérapie à la place. Les patients sous iPDE-5 en association avec un autre traitement spécifique contre l'HTAP au moment de la randomisation ont reçu l'association du macitentan et d'un iPDE-5.

<sup>b</sup> Le protocole de l'étude n'impose aucun médicament comparateur prédéfini. Les patients randomisés dans ce groupe reçoivent le traitement de référence selon les pratiques cliniques du centre, qui peut comprendre un traitement non spécifique contre l'HTAP et/ou jusqu'à deux médicaments spécifiques contre l'HTAP, à l'exclusion du macitentan et des prostanoloïdes IV/SC. Les patients qui recevaient uniquement un traitement non spécifique contre l'HTAP au moment de la randomisation ont poursuivi leur traitement. Les patients sous iPDE-5 et/ou sous un autre traitement spécifique contre l'HTAP (comme un ARE ou des prostanoloïdes inhalés/oraux) au moment de la randomisation ont poursuivi leur traitement. Un traitement supplémentaire spécifique contre l'HTAP (à l'exclusion du macitentan et des prostanoloïdes IV/SC) pouvait être instauré chez tous les patients s'il était prescrit pendant la période de sélection.

L'efficacité du macitentan dans la population de patients pédiatriques atteints d'HTAP est corroborée principalement par une extrapolation basée sur l'exposition observée avec les doses thérapeutiques efficaces chez l'adulte compte tenu de la similitude de la maladie chez les enfants, les adolescents et les adultes, ainsi que par les données d'efficacité et d'innocuité tirées de l'étude de phase III TOMORROW.

Une étude multicentrique, ouverte, randomisée, de phase III avec une période de prolongation ouverte à un seul groupe (AC-055-312/TOMORROW) a été menée afin d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et l'innocuité chez les patients pédiatriques atteints d'HTAP symptomatique.

Le critère d'évaluation primaire était la caractérisation de la pharmacocinétique (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Le critère d'évaluation secondaire clé était le temps écoulé avant la première progression de la maladie survenue entre la randomisation et la visite de la fin de la période principale. Cette progression devait être confirmée par le Comité d'évaluation des événements cliniques et était définie comme devant être l'un des événements suivants :

décès (toutes causes confondues); septostomie atriale ou anastomose de Potts, ou inscription sur la liste pour une greffe pulmonaire; hospitalisation due à une aggravation de l'HTAP; et aggravation clinique de l'HTAP (définie comme le besoin ou l'instauration d'un nouveau traitement spécifique contre l'HTAP ou d'un diurétique intraveineux ou l'utilisation continue d'oxygène et au moins l'un des éléments suivants : aggravation de la classe fonctionnelle de l'OMS, nouvelle survenue ou aggravation d'une syncope, nouvelle apparition ou aggravation d'au moins deux symptômes de l'HTAP, ou nouvelle apparition ou aggravation de signes d'insuffisance cardiaque droite ne répondant pas aux diurétiques oraux). Les autres critères d'évaluation secondaires comprenaient : temps écoulé avant la première hospitalisation en raison de l'HTAP confirmée par le Comité d'évaluation des événements cliniques, temps écoulé avant le décès dû à l'HTAP confirmé par le Comité d'évaluation des événements cliniques entre la randomisation et la fin de la période principale, temps écoulé avant le décès toutes causes confondues entre la randomisation et la fin de l'étude et données relatives à la prohormone N-terminale du peptide natriurétique cérébral (NT-proBNP).

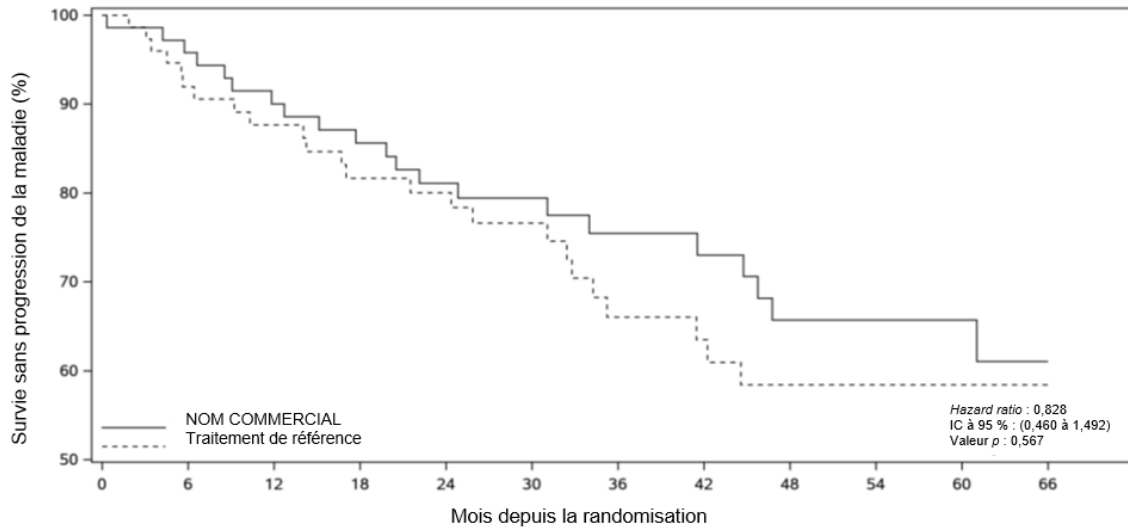
En tout, 148 patients âgés de 2 ans ou plus et de moins de 18 ans ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir soit OPSUMIT<sup>®</sup>, soit le traitement de référence. Au départ, 75 patients (50,7 %) qui recevaient un traitement (OPSUMIT<sup>®</sup> : 53,4 %, traitement de référence : 48 %) prenaient un iPDE-5 en monothérapie, 52 (35,1 %) suivaient un traitement d'association par un iPDE-5 et un ARE (OPSUMIT<sup>®</sup> : 31,5 %, traitement de référence : 38,7 %), et 12 (8,1 %) suivaient un traitement par ARE en monothérapie (OPSUMIT<sup>®</sup> : 9,6 %, traitement de référence : 5 %). Dans le groupe de comparaison, les sujets recevaient les meilleurs soins disponibles qui pouvaient inclure un ARE (autre que le macitentan). La proportion de sujets sous traitement par un ARE comme élément du traitement de référence prévu est limitée à tout au plus 40 % du nombre total de sujets randomisés. L'âge moyen était de 9,8 ans (tranche : 2,1 à 17,9 ans); 35 patients (23,6 %) étaient âgés de 2 ans ou plus et de moins de 6 ans, 61 (41,2 %) étaient âgés de 6 ans ou plus et de moins de 12 ans et 52 (35,1 %) étaient âgés de 12 ans ou plus et de moins de 18 ans. La plupart des patients étaient blancs (51,4 %) et de sexe féminin (59,5 %). L'HTAP des patients appartenait à la classe fonctionnelle I (25,0 %), II (56,1 %) ou III (18,9 %) de l'OMS.

L'HTAP idiopathique était l'étiologie la plus fréquente dans la population de l'étude (48,0 %), suivie de l'HTAP associée à une cardiopathie congénitale postopératoire (28,4 %), de l'HTAP associée à une cardiopathie congénitale concomitante (17,6 %), de l'HTAP héréditaire (4,1 %) et de l'HTAP associée à une connectivité (2,0 %). La durée moyenne du traitement dans l'étude randomisée était de 183,4 semaines dans le groupe OPSUMIT<sup>®</sup> et de 130,6 semaines dans le groupe du traitement de référence.

## **Résultats pour les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité**

### *Enfants et adolescents (âgés de ≥ 2 ans à moins de 18 ans)*

Moins d'événements pour le critère d'évaluation secondaire clé de progression de la maladie confirmée par le Comité d'évaluation des événements cliniques ont été observés dans le groupe macitentan (21 événements/73 patients, 29 %) par rapport au groupe du traitement de référence (24 événements/75 patients, 32 %), soit une réduction du risque absolu de 3 %. Le *hazard ratio* était de 0,828 (IC à 95 % : 0,460 à 1,492; valeur *p* stratifiée bilatérale = 0,567) et s'appuyait essentiellement sur l'aggravation clinique de l'HTAP (Figure 7).



NOM COMMERCIAL													
N <sup>o</sup> de patients à risque	73	68	62	58	51	43	35	30	25	24	18	9	
Événements	0	3	7	10	13	14	16	17	20	20	20	21	
Censurés	0	2	4	5	9	16	22	26	28	29	35	43	
Traitement de référence													
N <sup>o</sup> de patients à risque	75	67	60	54	48	41	28	25	19	17	11	4	
Événements	0	6	9	13	14	16	21	22	24	24	24	24	
Censurés	0	2	6	8	13	18	26	28	32	34	40	47	

**Figure 7 : Courbes de Kaplan-Meier représentant le temps écoulé avant le premier événement de progression de la maladie confirmé par le Comité d'évaluation des événements cliniques chez les sujets âgés de  $\geq 2$  ans (critère d'évaluation secondaire clé)**

### Autres analyses secondaires de l'efficacité

En ce qui concerne le temps écoulé avant les décès dus à l'HTAP et les décès toutes causes confondues (confirmés par le Comité d'évaluation des événements cliniques), un total de 7 décès (dont 6 dus à l'HTAP selon le Comité d'évaluation) ont été observés dans le groupe macitentan contre 6 décès (dont 4 dus à l'HTAP selon le Comité d'évaluation) dans le groupe du traitement de référence. L'interprétation des résultats relatifs à la mortalité est difficile en raison du nombre limité d'événements.

Le traitement par le macitentan a eu tendance à réduire le pourcentage de NT-proBNP (pmol/L) à la semaine 12 par rapport au traitement de référence (rapport de la moyenne géométrique : 0,72; IC à 95 % : 0,49 à 1,05), mais les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs (valeur  $p$  bilatérale de 0,086). La tendance non significative était moins prononcée à la semaine 24 (rapport de la moyenne géométrique : 0,97; IC à 95 % : 0,66 à 1,43; valeur  $p$  bilatérale de 0,884).

Les résultats d'efficacité obtenus chez les patients âgés d'au moins 2 ans à moins de 18 ans étaient semblables à ceux des patients adultes.

## 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

La bioéquivalence du macitentan à 10 mg a été établie entre le comprimé pelliculé et 4 comprimés dispersibles de 2,5 mg dans une étude portant sur 28 sujets en santé.

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Pharmacologie détaillée

Le macitentan atteint la concentration d'équilibre après 3 jours et son métabolite actif, après 7 jours. La concentration plasmatique maximale de macitentan est atteinte 8 heures après l'administration; l'ASC<sub>0-24</sub> et la C<sub>max</sub> du macitentan étaient proportionnelles à la dose pour l'éventail de doses à l'étude (de 1 à 30 mg *die*). Comme le laissait prévoir le t<sub>1/2</sub> 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 générale

#### Études de toxicité aiguë

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.

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

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

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

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

Chez le chien, le macitentan a diminué la tension artérielle à des expositions semblables à l'exposition thérapeutique humaine. Un épaississement de l'intima des artères coronaires,

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

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

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

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

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

### **Cancérogénicité**

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

### **Mutagénicité**

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

### **Toxicité pour la reproduction**

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

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

L'administration de macitentan à des rates à partir de la fin de la 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 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 endométrioides de l'ovaire à des expositions 9 fois et 90 fois supérieures à l'exposition humaine, respectivement.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT E·S

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

Pr **OPSUMIT**<sup>®</sup>

#### Comprimés de macitentan

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **OPSUMIT**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'**OPSUMIT**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

#### À quoi sert OPSUMIT :

OPSUMIT est utilisé pour le traitement de certains types d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) qui se caractérise par une pression sanguine élevée dans les vaisseaux sanguins qui vont vers les poumons. OPSUMIT peut être pris seul ou avec d'autres médicaments pour le traitement de l'HTAP selon la prescription de votre professionnel de la santé.

#### Comment fonctionne OPSUMIT :

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

#### Les ingrédients d'OPSUMIT sont :

Ingrédient médicinal : macitentan

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

#### OPSUMIT se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Comprimés pelliculés : 10 mg de macitentan.

#### N'utilisez pas OPSUMIT dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique au macitentan ou à l'un des ingrédients d'OPSUMIT;
- si vous êtes enceinte, pensez l'être, envisagez de le devenir ou pourriez le devenir dans la mesure où vous n'utilisez pas de méthode contraceptive fiable. OPSUMIT peut causer de graves anomalies congénitales s'il est pris pendant la grossesse. Si vous pensez être enceinte ou devenez enceinte alors que vous prenez OPSUMIT, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé;
- si vous allaitez ou envisagez de le faire. On ne sait pas si OPSUMIT peut passer dans le lait maternel et être dangereux pour votre bébé.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser OPSUMIT, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état de santé actuel et de vos problèmes de santé, notamment :**

- si votre taux de globules rouges est faible (anémie);
- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous avez des problèmes de reins;
- si vous avez une maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP), une maladie entraînant une obstruction des vaisseaux sanguins;
- si vous êtes sous dialyse.

**Autres mises en garde :**

#### **Grossesse**

- Ne prenez pas OPSUMIT si vous êtes enceinte. Si vous devenez enceinte pendant le traitement, informez-en votre professionnel de la santé.
- Si vous pouvez devenir enceinte, vous devez effectuer 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.
- N'ayez pas de relations sexuelles non protégées. Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous avez des relations sexuelles non protégées ou si vous pensez que votre méthode de contraception n'a pas fonctionné.
- Vous NE devez PAS devenir enceinte pendant que vous prenez OPSUMIT ou au cours du mois qui suit l'arrêt de votre traitement. Demandez à votre professionnel de la santé ou à votre gynécologue (un professionnel de la santé qui se spécialise dans l'appareil reproducteur de la femme) comment éviter une grossesse.
- Si vous devenez enceinte alors que vous prenez OPSUMIT ou au cours du mois qui suit l'arrêt de votre traitement, appelez immédiatement votre professionnel de la santé.

#### **Fertilité chez les hommes**

- Des diminutions du nombre de spermatozoïdes ont été observées lors d'un traitement par OPSUMIT et par des médicaments semblables. Parlez avec votre professionnel de la santé si vous envisagez d'avoir un enfant.

#### **Analyses durant le traitement**

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

#### **Fonction hépatique (du foie)**

Une analyse de sang sera effectuée :

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

Si vous présentez une anomalie de la fonction hépatique, il est possible que votre professionnel de la santé interrompe le traitement par OPSUMIT.

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

### **Anémie**

Une analyse de sang sera effectuée :

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

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

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

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.**

### **Les produits suivants pourraient interagir avec OPSUMIT :**

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

### **Comment utiliser OPSUMIT :**

- Prenez toujours OPSUMIT exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé. N'arrêtez pas de prendre OPSUMIT sauf si votre professionnel de la santé vous dit de le faire.
- Avalez les comprimés pelliculés entiers. NE brisez PAS, N'écrasez PAS et NE mâchez PAS les comprimés pelliculés.
- OPSUMIT peut être pris avec ou sans aliments.
- Essayez de prendre OPSUMIT au même moment chaque jour.

### **Dose habituelle :**

La dose recommandée des comprimés pelliculés OPSUMIT est d'un comprimé de 10 mg une fois par jour.

Des comprimés dispersibles pour suspension de teneur plus faible sont disponibles pour les enfants. Veuillez vous référer à la section Renseignements destinés aux patients consacrée aux comprimés dispersibles pour suspension OPSUMIT (2,5 mg).

**Surdose :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'OPSUMIT, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional, ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou symptômes.

**Dose oubliée :**

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

**Effets secondaires possibles de l'utilisation d'OPSUMIT :**

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

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- nez qui démange, qui coule ou qui est bouché et congestion (rhinopharyngite);
- mal de tête;
- mal de gorge (pharyngite);
- grippe;
- infection du nez, des sinus ou de la gorge (infection des voies respiratoires supérieures);
- inflammation de l'estomac ou de l'intestin (gastro-entérite);
- augmentation des saignements menstruels ou saignements menstruels anormaux.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard</b>			
<b>Symptôme/effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale</b>
	<b>Dans les cas sévères seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>Très fréquent</b>			
<b>Anémie</b> (nombre réduit de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, battements cardiaques irréguliers, teint pâle, essoufflement, faiblesse	✓		
<b>Bronchite</b> (irritation des voies respiratoires) : toux, production de mucus, fatigue, essoufflement, légère fièvre et frissons, gêne à la poitrine	✓		

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard</b>			
<b>Symptôme/effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale</b>
	<b>Dans les cas sévères seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>Œdème</b> : gonflement inhabituel des bras, des mains, des jambes, des pieds et des chevilles, du visage ou des voies respiratoires	✓		
<b>Fréquent</b>			
<b>Hypotension</b> (tension artérielle basse) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (peut survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout)	✓		
<b>Infection urinaire</b> (infection du système urinaire comprenant les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure lorsque vous urinez, mictions (fait d'uriner) fréquentes, sang dans l'urine, douleur dans le bassin, urine qui dégage une odeur forte, urine trouble	✓		
<b>Rare</b>			
<b>Problèmes au foie</b> : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou gonflement dans la partie supérieure droite de la région de l'estomac, fièvre, nausées ou vomissements, urine anormalement foncée, fatigue inhabituelle		✓	
<b>Fréquence inconnue</b>			
<b>Réaction allergique</b> : fièvre, éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, gonflement, essoufflement, respiration sifflante, nez qui coule, yeux qui démangent ou qui coulent			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos

occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](http://Canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### **Conservation :**

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

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

#### **Pour en savoir plus sur OPSUMIT :**

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques](http://Base%20de%20donn%C3%A9es%20sur%20les%20produits%20pharmaceutiques) : [Accéder à la base de données](http://Acc%C3%A9der%20%C3%A0%20la%20base%20de%20donn%C3%A9es)) et sur le site Web du fabricant ([innovativemedicine.jnj.com/canada](http://innovativemedicine.jnj.com/canada)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-3331 ou au 1-800-387-8781.

Le présent feuillet a été rédigé par Janssen Inc., une compagnie Johnson & Johnson, Toronto (Ontario) M3C 1L9.

Dernière révision : 2025-09-12

© Johnson & Johnson et ses filiales 2025

Marques de commerce utilisées sous licence.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

Pr **OPSUMIT**<sup>®</sup>

#### Comprimés dispersibles de macitentan pour suspension

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **OPSUMIT**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'**OPSUMIT**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

#### À quoi sert OPSUMIT :

OPSUMIT est utilisé pour le traitement de certains types d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) qui se caractérise par une pression sanguine élevée dans les vaisseaux sanguins qui vont vers les poumons. OPSUMIT peut être pris seul ou avec d'autres médicaments pour le traitement de l'HTAP selon la prescription de votre professionnel de la santé.

#### Comment fonctionne OPSUMIT :

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

#### Les ingrédients d'OPSUMIT sont :

Ingrédient médicamenteux : macitentan.

Ingrédients non médicamenteux : croscarmellose sodique, isomalt, stéarate de magnésium, mannitol.

#### OPSUMIT se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Comprimés dispersibles pour suspension : 2,5 mg de macitentan

#### N'utilisez pas OPSUMIT dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique au macitentan ou à l'un des ingrédients d'OPSUMIT;
- si vous êtes enceinte, pensez l'être, envisagez de le devenir ou pourriez le devenir dans la mesure où vous n'utilisez pas de méthode contraceptive fiable. OPSUMIT peut causer de graves anomalies congénitales s'il est pris pendant la grossesse. Si vous pensez être enceinte ou devenez enceinte alors que vous prenez OPSUMIT, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé;
- si vous allaitez ou envisagez de le faire. On ne sait pas si OPSUMIT peut passer dans le lait maternel et être dangereux pour votre bébé.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser OPSUMIT, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état de santé actuel et de vos problèmes de santé, notamment :**

- si votre taux de globules rouges est faible (anémie);
- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous avez des problèmes de reins;
- si vous avez une maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP), une maladie entraînant une obstruction des vaisseaux sanguins;
- si vous êtes sous dialyse.

**Autres mises en garde :**

#### **Grossesse**

- Ne prenez pas OPSUMIT si vous êtes enceinte. Si vous devenez enceinte pendant le traitement, informez-en votre professionnel de la santé.
- Si vous pouvez devenir enceinte, vous devez effectuer 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.
- N'ayez pas de relations sexuelles non protégées. Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous avez des relations sexuelles non protégées ou si vous pensez que votre méthode de contraception n'a pas fonctionné.
- Vous NE devez PAS devenir enceinte pendant que vous prenez OPSUMIT ou au cours du mois qui suit l'arrêt de votre traitement. Demandez à votre professionnel de la santé ou à votre gynécologue (un professionnel de la santé qui se spécialise dans l'appareil reproducteur de la femme) comment éviter une grossesse.
- Si vous devenez enceinte alors que vous prenez OPSUMIT ou au cours du mois qui suit l'arrêt de votre traitement, appelez immédiatement votre professionnel de la santé.

#### **Fertilité chez les hommes**

- Des diminutions du nombre de spermatozoïdes ont été observées lors d'un traitement par OPSUMIT et par des médicaments semblables. Parlez avec votre professionnel de la santé si vous envisagez d'avoir un enfant.

#### **Analyses durant le traitement**

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

#### **Fonction hépatique (du foie)**

Une analyse de sang sera effectuée :

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

Si vous présentez une anomalie de la fonction hépatique, il est possible que votre professionnel de la santé interrompe le traitement par OPSUMIT.

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

### **Anémie**

Une analyse de sang sera effectuée :

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

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

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

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.**

### **Les produits suivants pourraient interagir avec OPSUMIT :**

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

### **Comment utiliser OPSUMIT :**

- Prenez toujours OPSUMIT exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé. N'arrêtez pas de prendre OPSUMIT sauf si votre professionnel de la santé vous dit de le faire.
- OPSUMIT peut être pris avec ou sans aliments.
- Essayez de prendre OPSUMIT au même moment chaque jour.
- Prenez les comprimés dispersibles pour suspension OPSUMIT uniquement sous forme de suspension orale :
  - Les comprimés dispersibles OPSUMIT doivent être mélangés avec de l'eau potable pour obtenir un liquide blanc trouble (appelé suspension orale).
  - La suspension orale peut être préparée dans une cuillère ou dans un petit verre.
  - Assurez-vous que la dose entière est avalée.
  - Lavez-vous soigneusement les mains et séchez-les avant et après la préparation du médicament.

### **Comment préparer et utiliser la suspension orale à l'aide d'une cuillère :**

1. Comptez le nombre de comprimés dispersibles comme vous l'a indiqué votre professionnel de la santé.
2. Préparez la suspension orale en ajoutant le nombre prescrit de comprimés dispersibles à de l'eau potable à température ambiante dans une cuillère.
3. Remuez doucement le liquide pendant 1 à 3 minutes en utilisant la pointe d'un couteau. Buvez immédiatement le liquide blanc obtenu ou mélangez-le avec un peu de compote de pommes ou de yogourt pour faciliter l'administration.
4. Ajoutez un peu plus d'eau, de compote de pommes ou de yogourt à la cuillère et avalez le tout afin de vous assurer que tout le médicament est pris.
5. Si le médicament n'est pas pris immédiatement, jetez-le et préparez une nouvelle dose.

La suspension orale peut également être préparée avec du jus d'orange, du jus de pomme ou du lait écrémé au lieu d'être préparée avec de l'eau potable.

### **Comment préparer et utiliser la suspension orale à l'aide d'un petit verre :**

1. Comptez le nombre de comprimés dispersibles prescrit par votre professionnel de la santé.
2. Préparez la suspension orale en ajoutant le nombre prescrit de comprimés dispersibles à une petite quantité (de 10 mL à un maximum de 100 mL) d'eau potable à température ambiante dans un petit verre.
3. Remuez doucement avec une cuillère pendant 1 à 2 minutes. Buvez immédiatement le liquide blanc obtenu.
4. Ajoutez un peu plus d'eau (5 mL au minimum) dans le petit verre et remuez avec la même cuillère, puis buvez tout le contenu du verre pour vous assurer que tout le médicament a été pris.
5. Si le médicament n'est pas pris immédiatement, jetez-le et préparez une nouvelle dose.

### **Informations particulières pour les aidants**

Il faut expliquer aux aidants qu'ils doivent éviter tout contact avec les suspensions de comprimés dispersibles OPSUMIT. Il convient de se laver soigneusement les mains avant et après la préparation de la suspension.

### **Dose habituelle :**

Enfants et adolescents âgés de 2 ans à moins de 18 ans :

Votre professionnel de la santé déterminera le nombre de comprimés OPSUMIT en fonction du poids corporel de l'enfant ou de l'adolescent.

### **Surdose :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'OPSUMIT, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional, ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou symptômes.

**Dose oubliée :**

Si une dose d'OPSUMIT n'est pas prise, prenez la 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.

**Effets secondaires possibles de l'utilisation d'OPSUMIT :**

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

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- nez qui démange, qui coule ou qui est bouché et congestion (rhinopharyngite);
- mal de tête;
- mal de gorge (pharyngite);
- grippe;
- infection du nez, des sinus ou de la gorge (infection des voies respiratoires supérieures);
- inflammation de l'estomac ou de l'intestin (gastro-entérite);
- augmentation des saignements menstruels ou saignements menstruels anormaux.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard</b>			
<b>Symptôme/effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale</b>
	<b>Dans les cas sévères seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>Très fréquent</b>			
<b>Anémie</b> (nombre réduit de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, battements cardiaques irréguliers, teint pâle, essoufflement, faiblesse	✓		
<b>Bronchite</b> (irritation des voies respiratoires) : toux, production de mucus, fatigue, essoufflement, légère fièvre et frissons, gêne à la poitrine	✓		
<b>Œdème</b> : gonflement inhabituel des bras, des mains, des jambes, des pieds et des chevilles, du visage ou des voies respiratoires	✓		
<b>Fréquent</b>			
<b>Hypotension</b> (tension artérielle basse) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision trouble,	✓		

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard</b>			
<b>Symptôme/effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale</b>
	<b>Dans les cas sévères seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
nausées, vomissements, fatigue (peut survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout)			
<b>Infection urinaire</b> (infection du système urinaire comprenant les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure lorsque vous urinez, mictions (fait d'uriner) fréquentes, sang dans l'urine, douleur dans le bassin, urine qui dégage une odeur forte, urine trouble	✓		
<b>Rare</b>			
<b>Problèmes au foie :</b> jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou gonflement dans la partie supérieure droite de la région de l'estomac, fièvre, nausées ou vomissements, urine anormalement foncée, fatigue inhabituelle		✓	
<b>Fréquence inconnue</b>			
<b>Réaction allergique :</b> fièvre, éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, gonflement, essoufflement, respiration sifflante, nez qui coule, yeux qui démangent ou qui coulent			✓

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

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](http://Canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Conservation :**

Conserver OPSUMIT à la température ambiante (entre 15 et 30 °C) dans son emballage d'origine.

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

### **Pour en savoir plus sur OPSUMIT :**

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques](http://Base%20de%20donn%C3%A9es%20sur%20les%20produits%20pharmaceutiques) : [Accéder à la base de données](http://Acc%C3%A9der%20%C3%A0%20la%20base%20de%20donn%C3%A9es)) et sur le site Web du fabricant ([innovativemedicine.jnj.com/canada](http://innovativemedicine.jnj.com/canada)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-3331 ou au 1-800-387-8781.

Le présent feuillet a été rédigé par Janssen Inc., une compagnie Johnson & Johnson, Toronto (Ontario) M3C 1L9.

Dernière révision : 2025-09-12

© Johnson & Johnson et ses filiales 2025

Marques de commerce utilisées sous licence.