

Opsumit® 10 mg, boîte de 30 comprimés pelliculés.
DCI : Macitentan

FORMES ET PRESENTATIONS

Opsumit® 10 mg, boîte de 30 comprimés pelliculés.

Les comprimés sont blancs, ronds, biconvexes, gravés «10», conditionnés dans des blistères en PVC-PE-PVDC/ALU.

COMPOSITION

Principe actif : Macitentan.

Excipients: Lactose monohydraté, Cellulose microcristalline, Amidon glyconate sodique type A, Povidone Stéarate dde magnésium, Polysorbate 80, Eau purifiée. Pelliculage (Opadry AMB blanc) : Alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé), Dioxyde de titane, Talc, Lécithine (Soja), Gomme de Xanthane. Excipients à effet notoire : Lactose, Soja

INDICATIONS/POSSIBILITES D'EMPLOI

Traitement à long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients en classes fonctionnelles II à III de l'OMS afin de réduire la morbidité et le risque de mortalité.

POSOLOGIE/MODE D'EMPLOI

Le traitement ne doit être instauré et surveillé que par un médecin expérimenté dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Opsumit est efficace en monothérapie ou en association avec des inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 ou des prostanoides inhalés/oraux.

Les comprimés pelliculés ne sont pas sécables et doivent être avalés entiers.

Posologie usuelle

Opsumit se prend une fois par jour à la dose de 10 mg, au cours ou en dehors des repas.

Instructions posologiques particulières

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

Sur la base des données pharmacocinétiques, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (voir rubrique «Pharmacocinétique»).

Il n'existe aucune expérience clinique de l'utilisation d'Opsumit chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. L'utilisation d'Opsumit n'est donc pas recommandée chez ces patients (voir rubrique «Mises en garde et précautions»).

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Sur la base des données pharmacocinétiques, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale. Il n'existe aucune expérience clinique de l'utilisation d'Opsumit chez des patients atteints d'HTAP et présentant une insuffisance rénale sévère. L'utilisation d'Opsumit n'est donc pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les patients dialysés.

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans (voir rubrique «Pharmacocinétique»).

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité d'Opsumit n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de 12 ans. L'expérience clinique est limitée chez les adolescents de plus de 12 ans. La posologie recommandée est de 10 mg une fois par jour.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au macitentan ou à l'un des excipients.
- Grossesse.
- Femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraceptifs adéquats.
- Augmentation des aminotransférases hépatiques avant le début du traitement, c.-à-d. aspartate aminotransférase (ASAT) et/ou alanine aminotransférase (ALAT) supérieure(s) à trois fois la limite supérieure de la normale (voir rubrique «Mises en garde et précautions»).

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS

Fonction hépatique

Des augmentations des aminotransférases hépatiques (ASAT, ALAT) sont associées à l'HTAP et à d'autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE).

Le traitement par Opsumit ne doit pas être instauré en présence d'une augmentation des aminotransférases hépatiques ($>3 \times$ LSN) avant le début du traitement. En l'absence de données, le traitement par Opsumit n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère.

Les taux d'enzymes hépatiques doivent être dosés avant le début du traitement, puis contrôlés en cas d'indication clinique.

Opsumit doit être arrêté en cas d'augmentation persistante, inexpliquée et cliniquement significative des aminotransférases ou si cette augmentation s'accompagne d'une élévation du taux de bilirubine $>2 \times$ LSN ou en cas de symptômes cliniques d'une atteinte hépatique. Chez les patients ne présentant pas de symptômes cliniques d'une atteinte hépatique, une reprise du traitement peut être envisagée après normalisation des enzymes hépatiques. La consultation d'un hépatologue est recommandée.

Concentration d'hémoglobine

Comme avec d'autres ARE, le traitement par Opsumit peut être associé à une diminution de la concentration d'hémoglobine. Dans les études contrôlées contre placebo, des diminutions de la concentration d'hémoglobine, associées au macitentan, sont survenues au début du traitement et sont restées stables au cours du traitement à long terme.

Des cas d'anémie ayant nécessité une transfusion sanguine ont été rapportés avec Opsumit et d'autres ARE.

Le traitement par Opsumit n'est pas recommandé en présence d'une anémie sévère avant le traitement.

Il est recommandé de vérifier la concentration d'hémoglobine avant le début du traitement, puis de la contrôler au cours du traitement en cas d'indication clinique.

Maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP)

Des cas d'œdème pulmonaire ont été rapportés après l'utilisation de vasodilatateurs (principalement des prostacyclines) chez les patients atteints de maladie veino-occlusive pulmonaire. Si des patients atteints d'HTAP développent des signes d'œdème pulmonaire au cours d'un traitement par Opsumit, la possibilité d'une maladie veino-occlusive pulmonaire associée doit être évoquée.

Fonction rénale

Le traitement par Opsumit peut être associé à un risque accru de chute de la pression artérielle et d'anémie chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère. Une surveillance de la pression artérielle et de l'hémoglobine doit donc être prise en considération. Il n'existe aucune expérience de l'utilisation d'Opsumit chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez des patients dialysés. L'utilisation d'Opsumit n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Hypertension artérielle pulmonaire associée à des infections à VIH, des médicaments et des toxines

L'expérience clinique de l'utilisation d'Opsumit dans le traitement de l'HTAP chez les patients atteints d'infections à VIH ou en association avec des médicaments et des toxines est limitée.

Utilisation chez les femmes en âge de procréer

Voir rubrique «Grossesse, Allaitement».

Fertilité masculine

Après un traitement par le macitentan pendant toute la durée de vie chez le rat, des atrophies tubulaires testiculaires ont été observées chez les animaux mâles. La pertinence de ces données pour l'être humain est inconnue.

Administration simultanée d'autres médicaments

Voir rubrique «Interactions».

Excipients

Opsumit contient du lactose monohydraté. Les patients présentant la rare intolérance héréditaire au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre Opsumit.

INTERACTIONS

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

À des concentrations cliniquement significatives, le macitentan et son métabolite actif ne sont pas des substrats de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3 et le macitentan n'est pas un substrat de la P-gp et du MDR-1.

À des concentrations cliniquement significatives, le macitentan et son métabolite actif n'ont pas d'effet inhibiteur sur les enzymes du cytochrome (CYP) P450, ni d'effet inhibiteur sur la plupart des transporteurs hépatiques ou rénaux de principes actifs, dont la P-gp, MDR-1, MATE1, MATE2-K, BSEP, NTCP, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 et OAT3.

À des concentrations intestinales cliniquement significatives, le macitentan inhibe *in vitro* la BCRP.

Les résultats des études d'interactions médicamenteuses spécifiques sont les suivants:

Warfarine: L'administration multiple de 10 mg de macitentan une fois par jour après une dose unique de 25 mg de warfarine n'a pas eu d'influence sur la disponibilité de la S-warfarine (substrat du CYP2C9) ou de la R-warfarine. Le macitentan n'a pas modifié l'effet pharmacodynamique de la warfarine sur l'INR (*International Normalized Ratio*).

Aucune donnée correspondante n'est disponible pour l'acénocoumarol et le phénprocoumone.

Sildénafil: À l'état d'équilibre (*steady-state*), l'exposition à 20 mg de sildénafil 3 fois par jour a augmenté (augmentation de l'AUC de 15% et augmentation de la C_{max} de 26%) lors de l'utilisation concomitante de 10 mg de macitentan une fois par jour. L'exposition au métabolite actif du sildénafil a augmenté (augmentation de l'AUC de 8% et augmentation de la C_{max} de 10%) lors de l'utilisation concomitante du macitentan. Le sildénafil, un substrat du CYP3A4, n'a pas eu d'influence sur la pharmacocinétique du macitentan (augmentation de l'AUC de 6% et diminution de la C_{max} de 1%), tandis que l'AUC et la C_{max} du métabolite actif du macitentan ont respectivement diminué de 15% et de 18%.

Ces modifications ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. L'efficacité et la sécurité d'Opsumit en association avec le sildénafil ont été établies dans une étude contrôlée contre placebo menée chez des patients atteints d'HTAP.

Kétoconazole: En présence de 400 mg de kétoconazole par jour, un inhibiteur puissant du CYP3A4, l'exposition (AUC) à une dose orale unique de 10 mg de macitentan a environ doublé. La C_{max} a augmenté de 28% en

présence du kétoconazole. L'AUC et la C_{max} du métabolite actif du macitentan ont diminué respectivement de 26% et 51%.

La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de macitentan avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Ciclosporine A: Le traitement concomitant par 100 mg de ciclosporine A deux fois par jour, un inhibiteur combiné du CYP3A4 et de l'OATP, n'a pas entraîné de modifications cliniquement significatives de l'exposition au macitentan (augmentation de l'AUC de 10% et diminution de la C_{max} de 3%) ou de son métabolite actif (diminution de l'AUC de 3% et de la C_{max} de 4%) à l'état d'équilibre.

Rifampicine: Le traitement concomitant par 600 mg de rifampicine par jour, un inducteur puissant du CYP3A4, a réduit l'exposition au macitentan à l'état d'équilibre (diminution de l'AUC de 79% et de la C_{max} de 60%), mais n'a pas eu d'effet sur l'exposition au métabolite actif (aucune modification de l'AUC et augmentation de la C_{max} de 17%).

Une diminution de l'efficacité d'Opsumit doit être prise en considération lors de l'administration concomitante de rifampicine.

Contraceptifs hormonaux:

L'administration de 10 mg de macitentan une fois par jour n'a pas eu d'influence sur la pharmacocinétique d'un contraceptif oral (1 mg de noréthistérone et 35 µg d'éthinylestradiol).

Médicaments qui sont des substrats de la BCRP: le macitentan à la posologie de 10 mg une fois par jour n'a pas eu d'influence sur la pharmacocinétique du riociguat ou de la rosuvastatine administrés par voie orale (riociguat 1 mg; rosuvastatine 10 mg).

GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse

Étant donné le risque élevé de mortalité pour la mère et le fœtus, l'HTAP est une contre-indication à la grossesse. Les données concernant l'emploi d'Opsumit chez la femme enceinte sont très limitées (cas isolés). Le risque potentiel pour l'être humain est encore inconnu. Les expérimentations animales ont révélé une tératogénicité. Les femmes traitées par Opsumit doivent être informées du risque potentiel pour l'enfant à naître.

Opsumit est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique «Contre-indications»).

Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par Opsumit ne peut être instauré que si une grossesse est exclue, si un conseil approprié quant aux méthodes contraceptives fiables a été délivré et si une contraception fiable est utilisée.

Les femmes ne doivent pas non plus commencer une grossesse dans le mois qui suit la fin du traitement par Opsumit. Étant donné l'échec possible d'une contraception hormonale pendant le traitement par Opsumit et le risque de forte aggravation de l'hypertension artérielle pulmonaire provoquée par la grossesse, un test de grossesse est recommandé une fois par mois pendant le traitement par Opsumit afin de dépister précocement une grossesse.

Allaitement

On ignore si le macitentan passe dans le lait maternel chez l'être humain. Chez le rat, le macitentan et ses métabolites ont été excrétés dans le lait maternel. L'utilisation d'Opsumit n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

EFFET SUR L'APTITUDE A LA CONDUITE ET L'UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude correspondante n'a été effectuée.

EFFETS INDESIRABLES

Expérience issue des études cliniques: La sécurité du macitentan a été évaluée dans une étude à long terme contrôlée contre placebo menée chez 742 patients atteints d'HTAP symptomatique, dans une étude contrôlée contre placebo menée chez 379 patients atteints d'hypertension artérielle essentielle et dans une étude contrôlée contre placebo menée chez 178 patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique.

La détermination de la classe de fréquence ne prend pas en compte d'autres facteurs tels que la durée variable de l'étude, l'existence de pathologies préexistantes et les caractéristiques initiales du patient.

Les effets indésirables sont répertoriés selon les classes d'organes et les catégories de fréquence sont définies comme suit:

Très fréquents (≥1/10), fréquents (≥1/100, <1/10), occasionnels (≥1/1000, <1/100), rares (≥1/10'000, <1/1000), très rares (<1/10'000)

Tableau 1: Effets indésirables

	HTAP double aveugle (SERAPHIN)		regroupé, double aveugle		Fréquence
Classe d'organes	Macitentan 10 mg (N=242)	Placebo (N=249)	Macitentan 10 mg (N=423)	Placebo (N=370)	
<i>Infections et infestations</i>					
Rhinopharyngite	14%	10%	9%	7%	très fréquent
Bronchite	12%	6%	10%	6%	très fréquent
Pharyngite	6%	3%	4%	2%	fréquent
Influenza	6%	2%	5%	2%	fréquent
Infections des voies urinaires	9%	6%	6%	5%	fréquent
Gastroentérite	3%	1%	2%	1%	fréquent
<i>Circulation sanguine et lymphatique</i>					
Anémie	13%	3%	11%	2%	très fréquent
<i>Système nerveux</i>					
Céphalées	14%	9%	11%	10%	très fréquent
<i>Organes de reproduction et seins*</i>	N=194 Femmes	N=184 Femmes	N=249 Femmes	N=230 Femmes	
Troubles menstruels En premier lieu saignements	5%	1%	4%	1%	fréquent
Kyste ovarien	1.5%	0%	1%	9%	fréquent

*Incidence chez les patientes traitées.

Effets indésirables après commercialisation

Affections du système immunitaire: réactions d'hypersensibilité (angio-œdème, prurit et éruption).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: nez bouché.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration: œdèmes, rétention hydrique.

Description de certains effets indésirables

Des œdèmes/une rétention hydrique ont été associés à l'administration d'ARE et sont en outre une manifestation clinique d'insuffisance cardiaque droite et d'HTPA sous-jacente. Dans une étude à long terme en double aveugle, menée chez des patients atteints d'HTAP, l'incidence des œdèmes rapportés comme effets indésirables a été de 11,0 événements/100 années-patients sous 10 mg de macitentan versus 12,5 événements/100 années-patients sous placebo. L'incidence des œdèmes/de la rétention hydrique chez les personnes âgées a été de 15,3 événements/100 années-patients sous 10 mg de macitentan versus 17,7 événements/100 années-patients sous placebo.

Une hypotension a été associée à l'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'endothéline. Dans une étude à long terme en double aveugle menée chez des patients atteints d'HTAP, une hypotension a été rapportée comme effet indésirable chez 7,0% des patients traités par 10 mg de macitentan et chez 4,4% des patients sous placebo. Ceci correspond à 3,5 événements/100 années-patients sous macitentan versus 2,7 événements/100 années-patients sous placebo.

Modifications des paramètres de laboratoire:

Aminotransférases hépatiques: Dans une étude en double aveugle menée chez des patients atteints d'HTAP, l'incidence des élévations des aminotransférases (ALAT/ASAT) >3× LSN a été de 3,4% sous 10 mg de macitentan et de 4,5% sous placebo. Des élévations >5× LSN sont survenues chez 2,5% des patients traités par 10 mg de macitentan versus 2% des patients sous placebo.

Hémoglobine: Dans une étude en double aveugle menée chez des patients atteints d'HTAP, l'administration de 10 mg de macitentan a été associée à une diminution moyenne de l'hémoglobine de 1 g/dl par rapport au placebo. Une diminution de la concentration d'hémoglobine à moins de 10 g/dl par rapport à la valeur initiale a été rapportée chez 8,7% des patients traités par 10 mg de macitentan et chez 3,4% des patients sous placebo.

Leucocytes: Dans une étude en double aveugle menée chez des patients atteints d'HTAP, l'administration de 10 mg de macitentan a été associée à une diminution du nombre moyen de leucocytes de $0,7 \times 10^9/l$ par rapport à la valeur initiale, tandis qu'aucune modification n'a été observée sous placebo.

Thrombocytes: Dans une étude en double aveugle menée chez des patients atteints d'HTAP, l'administration de 10 mg de macitentan a été associée à une diminution du nombre moyen de plaquettes de $17 \times 10^9/l$ versus une diminution de $11 \times 10^9/l$ dans le groupe placebo.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne ELVIS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

SURDOSAGE

Une dose unique de macitentan atteignant jusqu'à 600 mg a été administrée à des volontaires sains.

Signes et symptômes

Les effets indésirables ont été des céphalées, des nausées et des vomissements. Étant donné le mécanisme d'action, une surdose est également susceptible d'entraîner une hypotension.

Traitement

En cas de surdosage, des mesures de soutien standard doivent être prises selon les besoins. Le macitentan étant fortement lié aux protéines, l'efficacité d'une dialyse est minime.

PROPRIETES/EFFETS

Code ATC: C02KX04

Mécanisme d'action

L'endothéline (ET)-1 et ses récepteurs (ET_A et ET_B) provoquent divers effets délétères tels que vasoconstriction, fibrose, prolifération, hypertrophie et inflammation. Dans un état pathologique tel que l'HTAP, le système endothéline local est activé et participe à l'hypertrophie vasculaire et aux lésions organiques.

Le macitentan est un antagoniste double des récepteurs ET_A et ET_B, actif par voie orale, qui inhibe la liaison de l'ET-1 au récepteur. Le macitentan se lie avec une forte affinité et de manière durable aux récepteurs de l'ET des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires chez l'être humain.

Les propriétés physico-chimiques du macitentan favorisent sa pénétration tissulaire, en particulier dans le tissu pulmonaire pathologique.

Un des métabolites du macitentan est également pharmacologiquement actif au niveau des récepteurs ET et on estime que son efficacité *in vitro* représente environ 20% de celle de la substance mère.

Dans des modèles d'hypertension artérielle pulmonaire, le macitentan a diminué sélectivement la pression artérielle pulmonaire moyenne sans influencer la pression artérielle systémique, a prévenu une hypertrophie artérielle pulmonaire et un remodelage du ventricule droit et a augmenté significativement le taux de survie.

Pharmacodynamique

Après administration unique et multiple à des sujets sains, le macitentan a entraîné une augmentation dose-dépendante de la concentration plasmatique d'ET-1.

Dans une étude croisée à 4 permutations, randomisée, contrôlée contre placebo et avec un témoin positif, des sujets sains ont reçu des doses répétées de 10 mg et 30 mg de macitentan. Aucun effet significatif sur l'intervalle QTc n'a été observé.

Efficacité clinique

Une étude de phase 3 multicentrique, en double aveugle, contrôlée contre placebo, guidée par les événements, en groupes parallèles (SERAPHIN) a été réalisée pour évaluer l'efficacité à long terme du macitentan sur la mortalité et la morbidité. 742 patients atteints d'HTAP symptomatique ont été assignés par randomisation à trois groupes de traitement [placebo (n=250), 3 mg de macitentan (n=250) ou 10 mg de macitentan (n=242)]. Au début de l'étude, la majorité des patients inclus (64%) étaient déjà traités par une dose stable d'un médicament spécifique de l'HTAP, soit par des inhibiteurs oraux de la phosphodiesterase (61%) soit par des prostanoides inhalés/oraux (6%). Le principal critère d'évaluation était le délai jusqu'à l'apparition du premier événement de morbidité ou de mortalité, défini comme un décès, une septostomie auriculaire, une transplantation pulmonaire, l'instauration d'un traitement par des prostanoides intraveineux ou sous-cutanés ou un autre motif d'aggravation de l'HTAP.

Un autre motif d'aggravation de la l'HTAP était défini par la présence simultanée des trois composantes suivantes: aggravation durable du test de marche de 6 minutes d'au moins 15% par rapport à la valeur initiale; aggravation des symptômes de l'HTAP (aggravation de la classe fonctionnelle de l'OMS ou insuffisance cardiaque droite); et nécessité d'un traitement supplémentaire de l'HTAP. Tous les événements ont été analysés et classifiés en aveugle par un comité d'évaluation indépendant.

La durée moyenne du traitement a été de 101 semaines dans le groupe placebo, de 116 semaines dans le groupe traité par 3 mg de macitentan et de 118 semaines dans le groupe traité par 10 mg de macitentan. La durée maximale du traitement a été de 188 semaines dans le groupe macitentan. L'état de santé des patients ayant arrêté prématurément le médicament de l'étude a encore été surveillé jusqu'à la fin de l'étude. Le taux de contrôle de ces patients a été supérieur à 95%.

L'âge moyen de l'ensemble des patients était de 46 ans (12–85 ans). La plupart étaient caucasiens (55%) et de sexe féminin (77%). Environ 52%, 46% et 2% des patients étaient en classes fonctionnelles II, III ou IV de l'OMS.

L'HTAP idiopathique ou héréditaire était l'étiologie la plus fréquente dans la population de l'étude (57%), suivie de l'HTAP due à des maladies du tissu conjonctif (31%), l'HTAP liée à des malformations cardiaques congénitales avec shunts (8%) et l'HTAP d'autre origine [médicaments et toxines (3%) et VIH (1%)].

Le macitentan à la dose de 10 mg a permis de diminuer de 45% le risque d'événements de morbidité ou de mortalité au cours du traitement, par rapport au placebo (HR 0.55, IC à 97,5% 0,39-0,76; test du logrank $p < 0,0001$). Cet effet thérapeutique s'est déjà manifesté précocement et s'est amélioré pendant toute la durée de l'étude.

L'efficacité du macitentan à la dose de 10 mg sur le critère d'évaluation principal a été démontrée de manière cohérente dans tous les sous-groupes, répartis selon l'âge, le sexe, l'ethnie, la région géographique, l'étiologie, le traitement en monothérapie ou en association avec un autre traitement de l'HTAP et la classe fonctionnelle de l'OMS.

Le risque de décès liés à l'HTAP (14/250 placebo; 7/242 macitentan) ou d'hospitalisations pour HTAP (82/250 placebo; 49/242 macitentan) a été réduit de 50% par rapport au placebo ($p < 0,001$).

Les autres critères secondaires définis dans le protocole de l'essai étaient les modifications du test de marche de 6 minutes et de la classe fonctionnelle de l'OMS, et le délai jusqu'au décès, toutes causes confondues. Le macitentan a eu des effets favorables et statistiquement significatifs par rapport au placebo. Il n'y a eu aucune différence significative entre le macitentan et le placebo en ce qui concerne la mortalité toutes causes confondues.

Dans un sous-groupe de patients (placebo [N=67], macitentan 10 mg [N=57]), les paramètres hémodynamiques ont été évalués après 6 mois de traitement. Chez les patients traités par 10 mg de macitentan, une réduction médiane de la résistance vasculaire pulmonaire de 36,5% (IC à 97,5%: 21,7 à 49,2%) et une augmentation de l'index cardiaque de 0,58 l/min./m² (IC à 97,5%: 0,28 à 0,93 l/min./m²) ont été obtenues par rapport au placebo.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du macitentan et de son métabolite actif a essentiellement été testée chez des volontaires sains.

L'exposition au macitentan (AUC et C_{max}) de patients atteints d'HTAP a été environ 1,3 fois supérieure à celle observée chez les volontaires sains. L'exposition (exprimée sous forme d'AUC et de C_{max}) au métabolite actif, dont l'efficacité est environ 5 fois plus faible que celle du macitentan, a été environ 1,3 fois plus élevée chez les patients que chez les volontaires sains.

Chez les patients atteints d'HTAP, le degré de sévérité de la maladie n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique du macitentan.

Après administration multiple, la pharmacocinétique du macitentan est proportionnelle à la dose à une dose inférieure ou égale à 10 mg.

Absorption

La concentration plasmatique maximale de macitentan a été atteinte environ 8 heures après l'administration. Puis, la concentration plasmatique du macitentan et de son métabolite actif a diminué lentement. La demi-vie d'élimination apparente a été d'environ 16 à 48 heures.

Chez les volontaires sains, la disponibilité du macitentan et de son métabolite actif reste inchangée lors de la prise concomitante d'aliments. C'est pourquoi le macitentan peut être pris aussi bien pendant qu'en dehors des repas.

Distribution

Le macitentan et son métabolite actif ACT-132577 présentent une bonne distribution tissulaire, comme l'indique un volume de distribution apparent (V_{ss}/F) respectivement d'environ 50 l et 40 l.

Le macitentan et son métabolite actif sont fortement (>99%) liés aux protéines plasmatiques, en premier lieu à l'albumine et dans une plus faible mesure à l'alpha 1-glycoprotéine acide.

Métabolisme

Le macitentan est métabolisé par quatre voies métaboliques principales. La dépropylation oxydative du sulfamide conduit à la formation d'un métabolite pharmacologiquement actif. Cette réaction est dépendante du système du cytochrome P450, principalement du CYP3A4, avec une contribution plus faible du CYP2C8, du CYP2C9 et du CYP2C19. Le métabolite actif circule dans le plasma humain et peut contribuer à l'effet pharmacologique.

D'autres voies métaboliques conduisent à la formation de produits pharmacologiquement inactifs. Plusieurs membres de la famille du CYP2C, à savoir CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C19 ainsi que CYP3A4, sont impliqués dans la formation de ces métabolites.

Élimination

Le macitentan subit un métabolisme important avant l'élimination. L'élimination se fait principalement par voie urinaire, ce qui représente environ 50% de la dose.

Cinétique pour certains groupes de patients

L'âge, l'origine ethnique caucasienne ou asiatique ou le sexe n'ont aucune influence significative sur la pharmacocinétique du macitentan et de son métabolite actif.

Troubles de la fonction hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, les concentrations plasmatiques de macitentan ont été réduites respectivement de 21%, 34% et 6% et celles du métabolite actif de 20%, 25% et 25%. Cette baisse n'est pas considérée comme cliniquement significative.

Troubles de la fonction rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, les concentrations plasmatiques de macitentan et de son métabolite actif ont été augmentées respectivement d'un facteur 1,3 et 1,6. Cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement significative.

DONNEES PRECLINIQUES

Les études de toxicité chez la souris, le rat et le chien sur une période allant jusqu'à 39 semaines, avec administration répétée d'une dose 2 à 6 fois supérieure à la dose thérapeutique humaine de 10 mg par jour, n'ont pas révélé d'effets défavorables.

Chez le chien, à une concentration plasmatique similaire à la concentration plasmatique thérapeutique humaine, le macitentan a diminué la pression artérielle. À une concentration plasmatique 17 fois supérieure à la concentration plasmatique thérapeutique humaine, un épaississement de l'intima des artères coronaires a été observé après 4 à 39 semaines de traitement. En raison de la sensibilité spécifique de l'espèce et de la marge de sécurité, cette observation n'est pas considérée comme cliniquement significative pour l'être humain.

Toxicité à long terme

Au cours des études de toxicité à long terme chez la souris, le rat et le chien, aucune hépatotoxicité n'a été observée à une concentration plasmatique 12 à 116 fois supérieure à la concentration plasmatique thérapeutique humaine.

Carcinogénicité

Des études de carcinogénicité sur 2 ans n'ont montré aucun indice de potentiel carcinogène à une concentration plasmatique 18 fois supérieure chez le rat et 116 fois supérieure chez la souris à la concentration plasmatique thérapeutique humaine.

Une dilatation tubulaire réversible des testicules a été observée dans des études de toxicité chronique à une concentration plasmatique 7 fois supérieure chez le rat et 23 fois supérieure chez le chien à la concentration plasmatique thérapeutique humaine. Après 2 ans de traitement à une concentration plasmatique 4 fois

supérieure à la concentration plasmatique thérapeutique humaine, une atrophie tubulaire des testicules a été observée chez le rat.

Toxicité sur la reproduction

Le macitentan n'a pas eu d'effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles à une concentration plasmatique 18 à 44 fois supérieure à la concentration plasmatique thérapeutique humaine et n'a pas eu d'effets sur le nombre, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes chez le rat mâle.

Chez la souris, aucun effet indésirable sur les testicules n'a été observé après 2 ans de traitement.

Le macitentan s'est révélé tératogène à tous les dosages testés chez le lapin et chez le rat. Des anomalies cardiovasculaires et des anomalies de la fusion maxillaire sont survenues chez ces deux espèces.

L'administration de macitentan à des rats femelles à la fin de la gestation et pendant la lactation, à une concentration plasmatique 5 fois supérieure à la concentration plasmatique thérapeutique humaine, a réduit le taux de survie des jeunes animaux et la capacité de reproduction de ceux-ci.

Le traitement de rats juvéniles du 4^e au 114^e jour postnatal a entraîné une réduction de la prise de poids corporel et une atrophie tubulaire des testicules à une concentration plasmatique 7 fois supérieure à la concentration plasmatique thérapeutique humaine. La fertilité n'a pas été diminuée.

Autres données (toxicité locale, phototoxicité, immunotoxicité)

Dans une série standard d'études *in vitro* et *in vivo*, le macitentan ne s'est pas révélé génotoxique. *In vivo*, le macitentan n'a pas été phototoxique.

INCOMPATIBILITES

Sans objet.

CONSERVATION

60 mois.

Le produit ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

Ne pas conserver au-dessus de 30 °C

Tenir hors de portée des enfants.

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET DE MANIPULATION

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A (Liste I).

TITULAIRE DE L'AMM

Maphar sous licence Actelion a Janssen Pharmaceutical Company. Sur la base du RCP suisse de Janvier 2020. Version 2020/10 V02. Pour toute information complémentaire, s'adresser aux laboratoires Maphar Boulevard ALKIMIA N°6 Quartier Industriel, Sidi Bernoussi, Casablanca, Maroc
Tél : 05 22 34 79 02. Fax : 05 22 34 79 84.