

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tracleer 62,5 mg, comprimés pelliculés

Tracleer 125 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tracleer 62,5 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 62,5 mg de bosentan (sous forme de monohydrate).

Tracleer 125 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 125 mg de bosentan (sous forme de monohydrate).

Excipient à effet notoire

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, il est donc considéré comme « sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés :

Tracleer 62,5 mg, comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés de couleur blanc-orangé, ronds, biconvexes, sur lesquels est gravé “62,5” sur une face.

Tracleer 125 mg, comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés de couleur blanc-orangé, ovales, biconvexes, sur lesquels est gravé “125” sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l’hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) dans le but d’améliorer la tolérance à l’effort et les symptômes chez les patients en classe fonctionnelle OMS III.

L’efficacité a été démontrée dans :

l’hypertension artérielle pulmonaire primitive (idiopathique et héritable)

l’hypertension artérielle pulmonaire associée à une sclérodermie sans pathologie interstitielle significative

l’hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec syndrome d’Eisenmenger.

Certaines améliorations ont été également démontrées chez des patients atteints d’hypertension artérielle pulmonaire en classe fonctionnelle OMS II (voir rubrique 5.1).

Tracleer est également indiqué pour réduire le nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients souffrant de sclérodermie systémique et d’ulcères digitaux évolutifs (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d’administration

Mode d’administration

Les comprimés de Tracleer seront pris par voie orale matin et soir, au cours ou en dehors d'un repas. Les comprimés pelliculés doivent être avalés avec de l'eau.

Il faut informer les patients de ne pas avaler le dessicant présent dans les flacons en polyéthylène haute densité blancs.

Posologie

Hypertension artérielle pulmonaire

Le traitement sera initié et surveillé uniquement par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'HTAP.

La boîte contient une Carte de Signal Patient contenant des informations importantes sur la sécurité d'emploi que les patients doivent connaître avant et pendant le traitement par Tracleer.

Adultes

Chez les adultes, le traitement par Tracleer sera initié à la posologie de 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines, et la posologie sera ensuite augmentée jusqu'à la posologie d'entretien de 125 mg deux fois par jour. Les mêmes recommandations s'appliquent lors de la réintroduction de Tracleer après une interruption de traitement (voir rubrique 4.4)

Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques pédiatriques de bosentan chez des enfants âgés de 1 an à 15 ans présentant une hypertension artérielle pulmonaire ont montré que les concentrations plasmatiques du bosentan étaient en moyenne inférieures à celles observées chez les adultes et qu'elles n'étaient pas augmentées lorsque la dose de Tracleer était supérieure à 2mg/kg de poids corporel ou que le nombre de prises passait de deux par jour à trois par jour (voir rubrique 5.2). Aussi, il n'est pas attendu de bénéfice clinique supplémentaire avec une augmentation de la dose ou du nombre de prises quotidiennes.

Au vu de ces résultats pharmacocinétiques, la posologie recommandée à l'initiation du traitement et celle d'entretien chez les enfants atteints d'HTAP âgés de 1 an et plus est de 2 mg/kg matin et soir.

Chez les nouveau-nés présentant une hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HTPPN), le bénéfice de l'ajout du bosentan dans la prise en charge thérapeutique standard n'a pas été établi. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Conduite à tenir en cas de détérioration clinique de l'HTAP

En cas de détérioration clinique (telle que la diminution du test de marche de 6 minutes d'au moins 10 % par rapport à la mesure avant traitement) et ce malgré un traitement par Tracleer pendant au moins 8 semaines (posologie d'entretien administrée pendant au moins 4 semaines), d'autres traitements devront être envisagés. Cependant, certains patients qui n'ont montré aucune réponse après 8 semaines de traitement par Tracleer, peuvent répondre favorablement après 4 à 8 semaines supplémentaires de traitement.

En cas de détérioration clinique tardive malgré un traitement par Tracleer (après plusieurs mois de traitement), la prise en charge thérapeutique devra être réévaluée. La tolérance à l'effort de certains patients répondant insuffisamment à la dose de 125 mg deux fois par jour de Tracleer, peut parfois être légèrement améliorée après augmentation de la posologie à 250 mg deux fois par jour. Le rapport bénéfice/risque de la conduite thérapeutique envisagée devra alors être soigneusement évalué en tenant compte du fait que la toxicité hépatique du bosentan est dose-dépendante (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Interruption du traitement

Il existe peu de données concernant les conséquences de l'interruption brutale du traitement par Tracleer chez les patients atteints d'HTAP. Aucune observation n'a suggéré un effet rebond. Toutefois, afin d'éviter

une détérioration clinique consécutive d'un potentiel effet rebond, une diminution progressive de la posologie (diminution de moitié de la dose sur 3 à 7 jours) est recommandée. Une surveillance accrue est recommandée pendant cette période.

Si l'arrêt du traitement par Tracleer est envisagé, cet arrêt doit être progressif, parallèlement à l'initiation du nouveau traitement.

Sclérodermie systémique avec ulcères digitaux évolutifs

Le traitement sera initié et surveillé uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement de la sclérodermie systémique.

La boîte contient une Carte de Signal Patient contenant des informations importantes sur la sécurité d'emploi que les patients doivent connaître avant et pendant le traitement par Tracleer.

Adultes

Le traitement par Tracleer sera initié à la posologie de 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines et la posologie sera ensuite augmentée jusqu'à la posologie d'entretien de 125 mg deux fois par jour.

Les mêmes recommandations s'appliquent lors de la réintroduction de Tracleer après une interruption du traitement (voir rubrique 4.4).

L'expérience acquise dans cette indication, dans le cadre des études cliniques contrôlées, est limitée à 6 mois (voir rubrique 5.1).

La réponse du patient au traitement et la nécessité de poursuivre le traitement doivent être réévaluées sur une base régulière. Une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque doit être faite en prenant en considération la toxicité hépatique du bosentan (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Population pédiatrique

Il n'y a pas de données de sécurité d'emploi et d'efficacité chez les patients âgés de moins de 18 ans. La pharmacocinétique de Tracleer n'a pas été étudiée chez les jeunes enfants atteints de cette pathologie.

Populations à risque

Insuffisance hépatique

Tracleer est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de la classification de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients en dialyse (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance hépatique modérée à sévère correspondant à la classe B ou C de la classification de Child-Pugh (voir rubrique 5.2)
- Taux sériques des aminotransférases hépatiques, aspartate aminotransférase (ASAT) et/ou alanine aminotransférase (ALAT), supérieurs à 3 x la limite supérieure de la normale (LNS) avant la mise en route du traitement (voir rubrique 4.4)
- Utilisation concomitante de cyclosporine A (voir rubrique 4.5)

- Grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- Femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes fiables de contraception (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.6)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'efficacité de Tracleer n'a pas été établie chez les patients atteints d'HTAP sévère. En cas de dégradation de l'état clinique, le relais par un autre traitement recommandé dans les stades sévères de la maladie (tel que l'époprosténol) sera envisagé (voir rubrique 4.2).

Le rapport bénéfice/risque du bosentan n'a pas été établi chez les patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle OMS I.

Le traitement par Tracleer ne sera initié que si la pression artérielle systémique systolique est supérieure à 85 mmHg.

Il n'a pas été démontré que Tracleer a un effet bénéfique sur la cicatrisation des ulcères digitaux existants.

Fonctions hépatiques

L'augmentation des taux sériques d'aminotransférases hépatiques, aspartate et alanine aminotransférases (ASAT et/ou ALAT), observée avec le bosentan est dose-dépendante. Ces anomalies du bilan hépatique apparaissent généralement au cours des 26 premières semaines de traitement mais peuvent également apparaître plus tardivement au cours du traitement (voir rubrique 4.8). Cette augmentation de l'activité sérique des transaminases pourrait être en partie liée à une inhibition compétitive de l'élimination des sels biliaires par les hépatocytes. D'autres mécanismes qui n'ont pas encore été clairement déterminés pourraient également être impliqués quand apparaît une perturbation des fonctions hépatiques. Un mécanisme immunologique ou la possibilité d'une accumulation du bosentan dans les hépatocytes entraînant une cytolyse et un risque potentiel d'atteinte hépatique sévère ne peuvent être écartés. De plus, la prise concomitante de médicaments inhibant la BSEP (Bile Salt Export Pump), tels que la rifampicine, le glibenclamide et la cyclosporine A (voir rubriques 4.3 et 4.5), peut augmenter le risque d'atteinte hépatique. Cependant peu de données sont disponibles.

Les aminotransférases hépatiques sériques seront dosées avant le début du traitement puis tous les mois pendant toute la durée du traitement par Tracleer. De plus, un dosage sérique des aminotransférases hépatiques doit être réalisé 2 semaines après toute augmentation de posologie.

Recommandations en cas d'augmentation des taux sériques d'ALAT/ASAT

Taux d'ALAT/ASAT Recommandations pour le traitement et la surveillance

> 3 et ≤ 5 LSN	Le résultat doit être confirmé par un second bilan hépatique ; si l'augmentation est confirmée, une décision doit être prise au cas par cas pour, soit continuer le traitement par Tracleer, éventuellement à une posologie réduite, soit arrêter le traitement par Tracleer (voir rubrique 4.2). Le contrôle des aminotransférases doit être poursuivi au moins toutes les 2 semaines. Si les taux reviennent à leurs valeurs de base, la poursuite ou la réintroduction de Tracleer devra être envisagée selon les modalités décrites ci-dessous.
> 5 et ≤ 8 LSN	Le résultat doit être confirmé par un second bilan hépatique ; si l'augmentation est confirmée, le traitement doit être arrêté et les aminotransférases contrôlées au moins toutes les 2 semaines. Si les taux de transaminases reviennent à leurs valeurs de base, la réintroduction de Tracleer pourra être envisagée en respectant les modalités décrites ci-dessous.
> 8 LSN	Le traitement doit être arrêté et Tracleer ne doit pas être réintroduit.

Dans le cas de signes cliniques évocateurs d'une atteinte hépatique (nausées, vomissements, fièvre, douleurs abdominales, ictère, léthargie ou fatigue inhabituelle, syndrome grippal [arthralgies, myalgies, fièvre]), l'administration de Tracleer doit être interrompue et le traitement ne doit pas être repris.

Réintroduction de Tracleer :

La reprise du traitement par Tracleer après son interruption ne doit être envisagée que si le bénéfice potentiel prévaut sur le risque encouru et lorsque les taux sériques des aminotransférases hépatiques sont revenus à leurs valeurs de base. L'avis d'un hépatologue est recommandé. Lors de la réintroduction de Tracleer, il conviendra de respecter les recommandations détaillées dans la rubrique 4.2.

Les taux d'aminotransférases sériques doivent être vérifiés dans les 3 jours suivant la reprise du traitement, puis après 2 semaines, puis selon les recommandations ci-dessus.

LSN = limite supérieure de la normale

Taux d'hémoglobine

Des cas de diminutions dose-dépendantes du taux d'hémoglobine ont été observés au cours du traitement par bosentan (voir rubrique 4.8). Dans les essais contrôlés contre placebo, les diminutions du taux d'hémoglobine induites par le bosentan n'étaient pas évolutives et se stabilisaient dans les 4 à 12 premières semaines de traitement. Il est recommandé de contrôler les taux d'hémoglobine avant le début du traitement, tous les mois pendant les 4 premiers mois de traitement puis tous les trimestres. Si une diminution cliniquement significative du taux d'hémoglobine est observée, un bilan clinique et des examens complémentaires doivent être réalisés afin d'en préciser la cause et de déterminer la conduite thérapeutique à envisager. Depuis la commercialisation, des cas d'anémie nécessitant des transfusions sanguines ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

Femmes en âge de procréer

Tracleer peut rendre inefficace une contraception hormonale. Compte tenu, d'une part, du risque d'aggravation de l'hypertension artérielle pulmonaire par la grossesse et, d'autre part, des effets tératogènes du bosentan chez l'animal :

- un traitement par Tracleer ne doit pas être initié chez les femmes en âge de procréer sauf si elles utilisent une méthode de contraception fiable et si le résultat du test de grossesse réalisé avant la mise sous traitement est négatif,
- une contraception hormonale ne doit pas être la seule méthode contraceptive utilisée pendant le traitement par Tracleer,
- il est recommandé de réaliser un test de grossesse chaque mois afin de pouvoir détecter une éventuelle grossesse le plus précocement possible.

Pour plus d'informations, se référer aux rubriques 4.5 et 4.6.

Maladie pulmonaire veino-occlusive

Des cas d'œdème pulmonaire ont été rapportés lors de l'administration de médicaments vasodilatateurs (principalement des prostacyclines) chez des patients souffrant de maladie pulmonaire veino-occlusive. Par conséquent, si des signes d'œdème pulmonaire apparaissent au cours de l'administration de Tracleer chez des patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire, la possibilité d'une maladie veino-occlusive associée doit être évoquée. Lors de la période de surveillance ayant suivi la date de première commercialisation, de rares cas d'œdème pulmonaire ont été rapportés chez des patients traités par Tracleer chez qui un diagnostic de maladie pulmonaire veino-occlusive était suspecté.

Patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une insuffisance cardiaque ventriculaire gauche

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez des patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une insuffisance cardiaque ventriculaire gauche. Toutefois, 1 611 patients (804 patients traités par le bosentan et 807 patients traités par placebo) souffrant d'insuffisance cardiaque chronique sévère ont été traités pendant une durée moyenne de 1,5 an dans un essai randomisé contre placebo (Essai AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). Dans cet essai, il a été observé une augmentation de l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chronique au cours des 4 à 8 premières semaines de traitement par bosentan, probablement en raison d'une augmentation de la rétention hydrosodée. Les manifestations signalées dans cet essai témoignant d'une rétention hydrosodée étaient une augmentation de poids à la phase précoce, une diminution du taux d'hémoglobine et une augmentation de l'incidence des œdèmes des membres inférieurs. A la fin de cet essai, il n'a été observé aucune différence sur le nombre total d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou sur la mortalité, entre le groupe de patients traités par le bosentan et le groupe de patients traités par placebo. Par conséquent, il est recommandé de surveiller les signes de rétention hydrosodée (par ex. : prise de poids), en particulier chez les patients présentant une dysfonction systolique sévère. En cas d'apparition de signes évocateurs d'une rétention hydrosodée, l'augmentation ou la mise en route d'un traitement diurétique sont recommandées. Un traitement diurétique doit être envisagé d'emblée chez les patients présentant des signes de rétention hydrosodée avant le début du traitement par Tracleer.

Hypertension artérielle pulmonaire associée à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Il existe des données limitées provenant d'études cliniques sur l'utilisation de Tracleer chez des patients souffrant d'HTAP associée à l'infection par le VIH, traités par des médicaments antirétroviraux (voir rubrique 5.1). Une étude spécifique d'interaction entre le bosentan et l'association lopinavir + ritonavir chez des volontaires sains a mis en évidence une augmentation des concentrations plasmatiques du bosentan, dont les valeurs maximales ont été observées au cours des 4 premiers jours de traitement (voir rubrique 4.5). Lors de l'initiation d'un traitement par Tracleer chez des patients qui nécessitent un traitement par des inhibiteurs de protéase potentialisés par le ritonavir, la tolérance du patient à Tracleer doit être étroitement surveillée avec une vigilance particulière, au début de la phase d'initiation, en ce qui concerne le risque d'hypotension et d'altération du bilan hépatique. Une augmentation du risque de toxicité hépatique à long terme et des événements indésirables hématologiques ne peut être écartée quand le bosentan est utilisé en association avec des médicaments antirétroviraux. En raison de la possibilité d'interactions liées à l'effet inducteur du bosentan sur le CYP450 (voir rubrique 4.5), susceptibles d'affecter l'efficacité du traitement antirétroviral, ces patients doivent également être surveillés attentivement en ce qui concerne le contrôle de leur infection par le VIH.

Hypertension pulmonaire due à une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Une étude exploratoire, non contrôlée, ayant pour objectif l'évaluation de la sécurité du bosentan, a été conduite pendant 12 semaines chez 11 patients atteints d'hypertension pulmonaire due à une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère (stade III de la classification de GOLD). Une augmentation de la ventilation minute et une diminution de la saturation artérielle en oxygène ont été observées, et l'événement indésirable le plus fréquent était la dyspnée régressant à l'arrêt du bosentan.

Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

L'utilisation concomitante de Tracleer et de cyclosporine A est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5). L'utilisation concomitante de Tracleer avec du glibenclamide, du fluconazole et de la rifampicine n'est pas recommandée. Pour plus de détails, se référer à la rubrique 4.5.

L'administration concomitante d'un inhibiteur du CYP3A4 et d'un inhibiteur du CYP2C9 doit être évitée pendant le traitement par Tracleer (voir rubrique 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le bosentan est un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) CYP2C9 et CYP3A4. Les données *in vitro* suggèrent également une induction du CYP2C19. En conséquence, les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par ces isoenzymes peuvent être diminuées quand Tracleer est associé. Il conviendra alors de prendre en considération la possibilité d'une diminution de l'efficacité des médicaments métabolisés par ces isoenzymes. Une adaptation de la posologie de ces médicaments peut être nécessaire après l'initiation, un changement de posologie ou l'arrêt du traitement concomitant par Tracleer.

Le bosentan est métabolisé par les isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4. L'inhibition de ces isoenzymes peut augmenter la concentration plasmatique du bosentan (voir kétoconazole). L'influence des inhibiteurs du CYP2C9 sur les concentrations plasmatiques du bosentan n'a pas été étudiée. La prudence est recommandée en cas d'association de ce type de produits.

Fluconazole et autres inhibiteurs du CYP2C9 et CYP3A4 : L'administration concomitante de fluconazole, qui inhibe principalement le CYP2C9, mais également le CYP3A4 dans une moindre mesure, peut entraîner une augmentation importante des concentrations plasmatiques du bosentan. Cette association n'est pas recommandée. Pour ces mêmes raisons, l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 (tel que le kétoconazole, l'itraconazole ou le ritonavir) et d'un inhibiteur du CYP2C9 (tel que le voriconazole) au cours d'un traitement par Tracleer n'est pas recommandée.

Cyclosporine A : L'administration concomitante de cyclosporine A (un inhibiteur de la calcineurine) et de Tracleer est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Les études réalisées avec cette association ont révélé des taux plasmatiques résiduels du bosentan environ 30 fois supérieurs à ceux mesurés après administration du bosentan seul. A l'état d'équilibre, ces taux étaient 3 à 4 fois supérieurs à ceux mesurés avec le bosentan administré seul. Cette interaction s'explique très probablement par une inhibition des protéines de transport du bosentan dans les hépatocytes par la cyclosporine. Les concentrations plasmatiques de cyclosporine A (un substrat du CYP3A4) étaient diminuées d'environ 50 %. Cette observation est très probablement liée à l'effet inducteur du bosentan sur le CYP3A4.

Tacrolimus, sirolimus : L'administration concomitante de tacrolimus ou de sirolimus et de Tracleer n'a pas été étudiée chez l'homme. Néanmoins, de façon analogue à l'interaction observée avec la cyclosporine A, une augmentation de la concentration plasmatique du bosentan est attendue en cas d'administration concomitante de tacrolimus ou de sirolimus et de Tracleer. De même, une diminution de la concentration plasmatique du tacrolimus et du sirolimus est également attendue. En conséquence, l'administration concomitante de Tracleer et de tacrolimus ou de sirolimus n'est pas recommandée. Chez les patients nécessitant une thérapie associant ces médicaments, il convient de rester particulièrement vigilant quant à la survenue d'effets indésirables liés à Tracleer et de surveiller étroitement les concentrations plasmatiques de tacrolimus ou de sirolimus.

Glibenclamide : L'administration concomitante de bosentan 125 mg deux fois par jour pendant 5 jours diminue de 40 % la concentration plasmatique du glibenclamide (un substrat du CYP3A4), pouvant entraîner une diminution significative de son effet hypoglycémiant. Les concentrations plasmatiques du bosentan sont également diminuées de 29 %. De plus, une augmentation de la fréquence de l'élévation des taux sériques d'aminotransférases est observée chez les patients recevant les deux médicaments associés. Le glibenclamide et le bosentan inhibent tous deux la BSEP (Bile Salt Export Pump), ce qui pourrait expliquer l'élévation des taux sériques d'aminotransférases hépatiques. Cette association ne doit pas être utilisée. Aucune donnée n'est disponible sur l'association de Tracleer avec les autres sulfonylurées.

Rifampicine : L'administration concomitante pendant 7 jours chez 9 volontaires sains de bosentan 125 mg, 2 fois par jour, et de rifampicine, un puissant inducteur du CYP2C9 et du CYP3A4, a entraîné une diminution de 58 % de la concentration plasmatique du bosentan. Cette diminution a atteint près de 90 % chez l'un des sujets. Par conséquent, une diminution significative de l'effet du bosentan est attendue en cas d'administration concomitante avec la rifampicine. L'utilisation concomitante de rifampicine et de Tracleer n'est pas recommandée. Des données concernant l'utilisation concomitante avec d'autres inducteurs du CYP3A4 (par ex. : la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et le millepertuis [*hypericum*])

perforatum]) font défaut, néanmoins une diminution de l'exposition systémique du bosentan est attendue. Une réduction cliniquement significative de son efficacité ne peut être exclue dans ces situations.

Lopinavir + ritonavir (et autres inhibiteurs de protéase potentialisés par le ritonavir) : L'administration concomitante de bosentan 125 mg deux fois par jour et de lopinavir + ritonavir à la dose de 400 mg + 100 mg deux fois par jour pendant 9,5 jours chez des volontaires sains a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques du bosentan environ 48 fois supérieures aux concentrations plasmatiques mesurées après administration du bosentan seul. Au 9^{ème} jour de traitement, les concentrations plasmatiques n'étaient plus qu'environ 5 fois supérieures à celles obtenues avec le bosentan administré seul. Ces résultats s'expliquent très probablement par un effet inhibiteur du ritonavir sur les protéines de transport du bosentan dans les hépatocytes et le CYP3A4 ayant pour conséquence une diminution de la clairance sanguine du bosentan. La tolérance du traitement par Tracleer devra donc être étroitement surveillée en cas de traitement concomitant par Tracleer et l'association lopinavir + ritonavir ou les autres inhibiteurs de protéase utilisés en association avec le ritonavir en tant que potentialisateur de l'effet.

Après administration concomitante de bosentan pendant 9,5 jours, les concentrations plasmatiques de lopinavir et ritonavir ont diminué dans des proportions non cliniquement significatives (diminution d'environ 14 % et 17 %, respectivement). Toutefois, l'effet inducteur du bosentan peut ne pas avoir atteint son maximum, ce qui en pratique ne permet pas d'exclure la possibilité d'une diminution plus importante des concentrations plasmatiques des inhibiteurs de protéase. Par conséquent, il est recommandé de maintenir une étroite surveillance de l'activité antirétrovirale des traitements de l'infection par le VIH. Des effets similaires peuvent être attendus avec les autres inhibiteurs de protéase potentialisés par le ritonavir (voir rubrique 4.4).

Autres médicaments antirétroviraux : En l'absence de données, aucune recommandation spécifique ne peut être formulée pour les autres antirétroviraux. Du fait de l'hépatotoxicité de la nevirapine qui pourrait potentiellement s'ajouter à celle du bosentan, il est recommandé de ne pas associer ces traitements.

Contraceptifs hormonaux : Lors de l'administration concomitante de bosentan 125 mg, 2 fois par jour pendant 7 jours, et d'une dose unique d'un contraceptif oral contenant 1 mg de noréthistérone + 35 µg d'éthinylestradiol, il a été mis en évidence une diminution de l'aire sous la courbe (ASC) de la noréthistérone et de l'éthinylestradiol de respectivement 14 % et 31 %. Les réductions d'exposition allaient respectivement jusqu'à 56 % et 66 %, pour certaines patientes. Par conséquent, une contraception uniquement hormonale, quelle que soit sa voie d'administration (orale, injectable, transdermique ou implantable), ne peut être considérée comme fiable (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Warfarine : L'administration concomitante de bosentan, à la dose de 500 mg deux fois par jour pendant 6 jours, entraîne la diminution des concentrations plasmatiques de S-warfarine (un substrat du CYP2C9) et de R-warfarine (un substrat du CYP3A4) de 29 % et de 38 %, respectivement. Au cours des essais cliniques, l'administration concomitante de bosentan et de warfarine chez des patients atteints d'HTAP n'a pas entraîné de variations cliniquement significatives de l'INR (International Normalized Ratio) ni de modifications de la dose de warfarine (comparaison réalisée entre l'inclusion et la fin de l'essai clinique). En outre, la fréquence des modifications de la dose de warfarine au cours des études cliniques, en raison d'un changement de l'INR ou d'un effet indésirable, était similaire chez les patients traités par bosentan et chez ceux traités par placebo. Aucune adaptation de la posologie de la warfarine ou d'autres anticoagulants oraux n'est nécessaire lors de l'initiation du traitement par bosentan, mais une surveillance accrue de l'INR est recommandée, en particulier pendant les périodes d'initiation et d'augmentation de posologie.

Simvastatine : L'administration concomitante de bosentan 125 mg deux fois par jour pendant 5 jours a entraîné une diminution des concentrations plasmatiques de simvastatine (un substrat du CYP3A4) et de son métabolite actif, l'acide β -hydroxylé, de 34 % et de 46 % respectivement. Les concentrations plasmatiques du bosentan n'ont pas été modifiées par l'administration concomitante de simvastatine. Une surveillance du taux de cholestérol ainsi qu'une adaptation de la posologie, si besoin, doivent être envisagées.

Kétoconazole : L'administration concomitante, pendant 6 jours, de bosentan 62,5 mg deux fois par jour et de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, a augmenté d'un facteur deux environ les concentrations

plasmatiques du bosentan. En conséquence, aucune adaptation de la posologie de Tracleer n'est à prévoir. Bien que non démontrée dans des études *in vivo*, une augmentation similaire des concentrations plasmatiques du bosentan est attendue avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que l'itraconazole ou le ritonavir). Toutefois, l'association à un inhibiteur du CYP3A4 expose les patients faibles métaboliseurs du CYP2C9 à une augmentation du risque d'élévation des concentrations plasmatiques du bosentan pouvant entraîner des événements indésirables sévères.

Epoprosténol : Des données limitées provenant d'un essai (AC-052-356, BREATHE-3) au cours duquel 10 enfants ont reçu du bosentan associé à de l'époprosténol ont révélé des valeurs de concentrations maximales (C_{\max}) et d'aires sous la courbe (ASC), après administrations uniques et répétées, similaires chez les patients ayant reçu ou non de l'époprosténol par voie intraveineuse (voir rubrique 5.1).

Sildénafil : Lors de l'utilisation concomitante de bosentan 125 mg, 2 fois par jour (état d'équilibre), et de sildénafil, 80 mg 3 fois par jour (état d'équilibre), pendant 6 jours chez des volontaires sains, une diminution de 63 % de l'aire sous la courbe du sildénafil et une augmentation de 50 % de l'aire sous la courbe du bosentan ont été observées. La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante.

Tadalafil : Le bosentan (125 mg deux fois par jour) a diminué l'exposition systémique du tadalafil (40 mg une fois par jour) de 42 % et la C_{\max} de 27 % après une administration concomitante de plusieurs doses. Le tadalafil n'a pas eu d'effet sur l'exposition (ASC et C_{\max}) du bosentan ou de ses métabolites.

Digoxine : L'administration concomitante, pendant 7 jours, de bosentan à la dose de 500 mg deux fois par jour et de digoxine diminue l'ASC, la C_{\max} et la C_{\min} de la digoxine de 12 %, 9 % et 23 %, respectivement. Le mécanisme de cette interaction peut être lié à une induction de la P-glycoprotéine. La pertinence clinique de cette interaction est peu probable.

Population pédiatrique

Les études d'interactions médicamenteuses ont été réalisées uniquement dans la population adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études réalisées chez l'animal ont montré une toxicité du bosentan sur les fonctions de reproduction (téragénicité, embryotoxicité, voir rubrique 5.3). Il n'existe pas de données fiables sur l'utilisation de Tracleer chez la femme enceinte. Le risque n'est toujours pas connu dans la population humaine. L'administration de Tracleer est contre-indiquée durant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Femmes en âge de procréer

Avant l'initiation d'un traitement par Tracleer chez la femme en âge de procréer, l'absence de grossesse en cours devra être vérifiée, les conseils et informations appropriés pour le choix des méthodes de contraception devront être apportés aux patientes afin que soit mise en route une contraception fiable et adaptée. Patientes et prescripteurs doivent être informés qu'en raison de potentielles interactions pharmacocinétiques, Tracleer peut rendre inefficace une contraception hormonale (voir rubrique 4.5). Par conséquent, les femmes en âge de procréer traitées par Tracleer ne doivent pas utiliser pour seule contraception la méthode hormonale (incluant les contraceptifs oraux, injectables, implantables ou transdermiques) mais il conviendra de leur recommander d'utiliser une méthode de contraception complémentaire ou d'avoir recours à une autre méthode de contraception fiable. En cas de doute pour le choix du mode de contraception le mieux adapté en fonction de la patiente, l'avis auprès d'un gynécologue est recommandé. Il existe un risque d'échec de la contraception hormonale au cours d'un traitement par Tracleer. De plus, la survenue d'une grossesse constitue un facteur aggravant de l'hypertension artérielle pulmonaire. Par conséquent, afin de détecter la survenue d'une grossesse au stade le plus précoce possible, il est recommandé de réaliser un test de grossesse chaque mois pendant le traitement par Tracleer.

Allaitement

Des données issues d'un cas rapporté décrivent la présence de bosentan dans le lait maternel humain à une faible concentration. Les informations disponibles concernant les effets du bosentan sur le nourrisson allaité sont insuffisantes. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par Tracleer.

Fertilité

Les études chez l'animal ont montré des effets du bosentan sur les testicules (voir rubrique 5.3). Dans une étude clinique évaluant les effets du bosentan sur la fonction testiculaire chez les patients de sexe masculin présentant une HTAP, une diminution de la concentration des spermatozoïdes d'au moins 50% par rapport à la valeur à l'inclusion a été observée à 6 mois de traitement chez 6 des 24 patients (25%) traités par bosentan dans l'essai. Au vu de ces résultats ainsi que des données précliniques, il ne peut être exclu que le bosentan puisse avoir un effet néfaste sur la spermatogenèse chez l'Homme. Chez les enfants de sexe masculin, un impact à long terme sur la fertilité après traitement par bosentan ne peut être exclu.

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

Aucune étude spécifique n'a été conduite pour évaluer l'effet de Tracleer sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Toutefois, Tracleer peut entraîner une hypotension, accompagnée de sensations vertigineuses, de vision trouble ou de syncopes qui peuvent avoir une influence sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Au cours de 20 études contrôlées contre placebo, conduites dans différentes indications thérapeutiques, un total de 2 486 patients ont été traités avec du bosentan à une posologie quotidienne de 100 mg à 2 000 mg, et 1 838 patients ont reçu du placebo. La durée moyenne de traitement a été de 45 semaines. Les effets indésirables étaient définis comme des événements se produisant chez au moins 1 % des patients traités par le bosentan et à une fréquence d'au moins 0,5 % supérieure à celle observée sous placebo. Les effets indésirables les plus fréquents sont des céphalées (11,5 %), des œdèmes/rétentions hydrosodées (13,2 %), des anomalies des tests de la fonction hépatique (10,9 %) et une anémie/diminution de l'hémoglobine (9,9 %).

Le traitement avec le bosentan a été associé à des élévations dose-dépendantes des aminotransférases hépatiques sériques et des diminutions du taux d'hémoglobine (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables rapportés dans 20 études contrôlées étudiant le bosentan comparativement au placebo et depuis la commercialisation du bosentan sont classés par fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence inconnue (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les événements indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité. Il n'apparaît pas de différence cliniquement significative dans la survenue des effets indésirables en fonction de l'indication dans laquelle le bosentan a été utilisé.

Classe organe	Fréquence	Événement indésirable
Troubles hématologique et lymphatique	Fréquent	Anémie, diminution du taux d'hémoglobine (voir rubrique 4.4.)
	Non connu	Anémie ou diminution du taux d'hémoglobine nécessitant une transfusion sanguine ¹

	Peu fréquent	Thrombocytopénie ¹
	Peu fréquent	Neutropénie, leucopénie ¹
Troubles du système immunitaire	Fréquent	Réaction d'hypersensibilité (incluant dermatites, prurit et rash cutané) ²
	Rare	Anaphylaxie et/ou angio-œdème ¹
Troubles du système nerveux	Très fréquent	Céphalées ³
	Fréquent	Syncope ^{1,4}
Affections oculaires	Non connu	Vision trouble ¹
Troubles cardiaques	Fréquent	Palpitations ^{1,4}
Troubles d'origine vasculaire	Fréquent	Bouffées vasomotrices
	Fréquent	Hypotension ^{1,4}
Troubles respiratoires thoraciques et médiastinaux	Fréquent	Congestion nasale ¹
Troubles gastro-intestinaux	Fréquent	Reflux gastro-œsophagien Diarrhée
Troubles hépato-biliaires	Très fréquent	Anomalie du bilan hépatique (voir section 4.4)
	Peu fréquent	Elévation des aminotransférases hépatiques associée à une hépatite (incluant une possible aggravation d'une hépatite sous-jacente) et/ou un ictère ¹ (voir rubrique 4.4)
	Rare	Cirrhose hépatique, insuffisance hépatique ¹
Affection de la peau et du tissu sous-cutanée	Fréquent	Erythème
Troubles généraux et aux sites d'administration	Très fréquent	Œdème, rétention hydrosodée ⁵

¹Données provenant de l'expérience depuis la commercialisation du bosentan, les fréquences sont basées sur le modèle statistique des données des essais cliniques contrôlés *versus* placebo.

² Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez 9,9 % des patients sous bosentan et 9,1 % des patients sous placebo.

³Des céphalées ont été rapportées chez 11,5 % des patients sous bosentan et 9,8 % des patients sous placebo.

⁴ Les types de réactions peuvent être également dus à la pathologie sous-jacente.

⁵ Des œdèmes ou rétention hydrosodée ont été rapportés chez 13,2 % des patients sous bosentan et 10,9 % des patients sous placebo.

Depuis la commercialisation, de rares cas de cirrhose hépatique ont été rapportés après un traitement prolongé par Tracleer chez des patients polymédicamentés et présentant des facteurs de comorbidité multiples. De rares cas d'insuffisance hépatique ont également été rapportés. Ces cas soulignent l'importance de la surveillance mensuelle de la fonction hépatique pendant toute la durée du traitement avec Tracleer (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Études cliniques non contrôlées dans la population pédiatrique

Dans la première étude pédiatrique non contrôlée conduite en ouvert avec le bosentan en comprimés pelliculés (BREATHE-3 : n = 19, âge médian : 10 ans [allant de 3 à 15 ans], dose : 2 mg/kg deux fois par jour ; durée de traitement : 12 semaines), le profil de tolérance a été similaire à celui observé dans les études pivots chez les patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire. Dans l'étude BREATHE-3, les effets indésirables les plus fréquents étaient les bouffées vasomotrices (21 %), céphalées (16 %), et anomalies de la fonction hépatique (16 %).

Une analyse groupée des études pédiatriques non contrôlées menées dans l'HTAP avec le bosentan 32 mg en comprimés dispersibles (FUTURE 1/2, FUTURE 3 / Extension) a inclus un total de 100 enfants traités par le bosentan 2 mg/kg deux fois par jour (n = 33), 2 mg/kg trois fois par jour (n = 31) ou 4 mg/kg deux fois par jour (n = 36). À l'inclusion, 6 enfants étaient âgés de 3 mois à 1 an, 15 enfants avaient entre 1 an et moins de 2 ans, et 79 étaient âgés de 2 à 12 ans. La durée médiane de traitement était de 71,8 semaines (allant de 0,4 à 258 semaines).

Le profil de tolérance, dans cette analyse groupée des études pédiatriques non contrôlées, a été similaire à celui observé dans les études pivots chez les patients adultes atteints d'HTAP, excepté pour les infections qui ont été rapportées plus fréquemment que chez les adultes (69,0 % vs 41,3 %). Cette différence dans la fréquence de survenue des infections peut être due en partie à une exposition médiane au traitement plus longue dans la population pédiatrique (médiane de 71,8 semaines) par rapport à la population adulte (médiane de 17,4 semaines). Les événements indésirables les plus fréquents étaient les infections des voies respiratoires supérieures (25 %), hypertension pulmonaire (artérielle) (20 %), rhinopharyngite (17 %), fièvre (15 %), vomissements (13 %), bronchite (10 %), douleurs abdominales (10 %) et diarrhée (10 %). Il n'y avait pas de différence dans la fréquence de survenue des événements indésirables entre les patients de moins et de plus de 2 ans; cependant ces observations ne reposent que sur 21 enfants de moins de 2 ans, dont 6 patients âgés de 3 mois à 1 an. Les événements indésirables de type anomalie du bilan hépatique et anémie/diminution du taux d'hémoglobine sont survenus chez respectivement 9 % et 5 % des patients.

Dans une étude randomisée contrôlée contre placebo, conduite dans l'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HTPPN) (FUTURE-4), un total de 13 nouveau-nés ont été traités avec le bosentan en comprimés dispersibles à la dose de 2 mg/kg deux fois par jour (contre 8 patients qui ont reçu du placebo). La durée médiane de traitement par bosentan ou par le placebo a été respectivement de 4,5 jours (allant de 0,5 à 10,0 jours) et 4,0 jours (allant de 2,5 à 6,5 jours). Les événements indésirables les plus fréquents dans le groupe des patients traités par le bosentan et le groupe des patients recevant du placebo ont été, respectivement, l'anémie ou la diminution du taux d'hémoglobine (7 et 2 patients), l'œdème généralisé (3 et 0 patients) et les vomissements (2 et 0 patients).

Anomalies biologiques

Anomalies des tests hépatiques

Au cours des essais cliniques, des élévations dose-dépendantes des aminotransférases hépatiques ont été observées généralement au cours des 26 premières semaines de traitement, leur évolution était progressive et elles restaient souvent asymptomatiques. Depuis la commercialisation, de rares cas de cirrhose hépatique et d'insuffisance hépatique ont été rapportés.

Le mécanisme de cet effet indésirable n'est pas clairement établi. Ces augmentations de l'activité sérique des aminotransférases peuvent régresser spontanément malgré la poursuite du traitement par Tracleer à la dose recommandée ou après réduction de la posologie, mais l'interruption ou l'arrêt définitif du traitement peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.4).

Sur l'ensemble des 20 études contrôlées contre placebo, des augmentations des aminotransférases hépatiques $\geq 3 \times$ LSN ont été observées chez 11,2 % des patients traités par le bosentan contre 2,4 % des patients traités par placebo. Des élévations jusqu'à $\geq 8 \times$ LSN ont été observées chez 3,6 % des patients traités par le bosentan et 0,4 % des patients sous placebo. Les élévations des aminotransférases hépatiques

étaient associées avec des augmentations de la bilirubine ($\geq 2 \times \text{LSN}$) sans preuve d'obstruction biliaire chez 0,2 % (5 patients) traités par le bosentan et 0,3 % (6 patients) sous placebo.

Dans l'analyse groupée de 100 enfants atteints d'HTAP inclus dans les études pédiatriques non contrôlées FUTURE 1/2 et FUTURE 3/Extension, des élévations des aminotransférases hépatiques $\geq 3 \times \text{LSN}$ ont été observées chez 2 % des patients.

Dans l'étude FUTURE-4 incluant 13 nouveau-nés avec HTPPN traités par le bosentan à la posologie de 2 mg/kg deux fois par jour pendant moins de 10 jours (allant de 0,5 à 10,0 jours) il n'y a eu aucun cas d'élévation des aminotransférases hépatiques $\geq 3 \times \text{LSN}$ pendant le traitement, mais un cas d'hépatite est survenu 3 jours après la fin du traitement par bosentan.

Hémoglobine

Dans les études contrôlées *versus* placebo chez les patients adultes, une diminution du taux d'hémoglobine à moins de 10 g/dl par rapport à la valeur mesurée en début de traitement a été rapportée chez 8,0 % des patients traités par le bosentan et 3,9 % des patients sous placebo (voir rubrique 4.4).

Dans l'analyse groupée de 100 enfants atteints d'HTAP inclus dans les études pédiatriques non contrôlées FUTURE-1/2 et FUTURE-3 /Extension, une diminution du taux d'hémoglobine en dessous de 10 g/dl par rapport à la valeur initiale a été rapportée chez 10,0 % des patients. Il n'a pas été rapporté de diminution en dessous de 8 g/dl.

Dans l'étude FUTURE-4, 6 des 13 nouveau-nés atteints de HTPPN traités par le bosentan ont montré une diminution du taux d'hémoglobine au cours du traitement allant d'une valeur initiale dans les limites de la normale jusqu'à des valeurs en dessous de la limite inférieure de la normale.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation de mise sur le marché est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les Professionnels de Santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Le bosentan a été administré en dose unique jusqu'à 2 400 mg chez des volontaires sains et jusqu'à 2 000 mg/jour pendant 2 mois à des patients souffrant de maladies autres que l'hypertension artérielle pulmonaire. La survenue de céphalées, d'intensité légère à modérée, a été l'effet indésirable le plus fréquent.

Un surdosage important est susceptible d'entraîner une hypotension prononcée nécessitant une assistance cardio-vasculaire. Depuis la commercialisation, il a été rapporté un cas de surdosage avec 10 000 mg de Tracleer chez un adolescent de sexe masculin. Les symptômes ont été nausées, vomissements, hypotension, vertiges, sudation et troubles visuels. Avec le traitement de l'hypotension artérielle, les symptômes ont régressé totalement dans les 24 heures. Note : le bosentan n'est pas éliminé par la dialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres antihypertenseurs, code ATC : C02KX01

Mécanisme d'action

Le bosentan est un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline (ERA) présentant une affinité pour les deux récepteurs de l'endothéline A et B (ET_A et ET_B). Le bosentan diminue les résistances vasculaires pulmonaires et systémiques, et augmente ainsi le débit cardiaque sans accélérer la fréquence cardiaque.

L'endothéline (ET-1) est une neuro-hormone décrite comme l'un des plus puissants vasoconstricteurs connus et est également impliquée dans les phénomènes de fibrose ainsi que dans l'hypertrophie et le remodelage cardiaque, la prolifération cellulaire et la réponse inflammatoire. Ces effets sont liés à la fixation de l'endothéline aux récepteurs ET_A et ET_B situés sur l'endothélium et sur les cellules musculaires lisses vasculaires. Les concentrations d'ET-1 dans les tissus et dans le plasma sont augmentées dans un certain nombre de pathologies cardio-vasculaires telles que l'HTAP, la sclérodermie, l'insuffisance cardiaque aiguë ou chronique, l'ischémie myocardique, l'hypertension artérielle systémique et l'athérosclérose, suggérant un rôle pathogène de l'ET-1 dans ces affections. En l'absence d'antagoniste des récepteurs de l'endothéline, les concentrations élevées d'ET-1 sont fortement corrélées à la sévérité et au pronostic de HTAP et de l'insuffisance cardiaque.

Le bosentan agit par compétition avec la liaison d'ET-1 et d'autres peptides ET à la fois sur les récepteurs ET_A et ET_B avec une affinité légèrement plus élevée pour les récepteurs ET_A ($K_i = 4,1-43$ nanomolaire) que pour les récepteurs ET_B ($K_i = 38-730$ nanomolaire). Le bosentan est un antagoniste spécifique des récepteurs ET et ne se lie pas à d'autres récepteurs.

Efficacité

Modèles animaux

Dans les modèles animaux d'hypertension pulmonaire, l'administration orale chronique du bosentan induit une diminution des résistances vasculaires pulmonaires et une régression de l'hypertrophie vasculaire pulmonaire et ventriculaire droite. Dans un modèle animal de fibrose pulmonaire, le bosentan a réduit le dépôt de collagène dans les poumons.

Efficacité chez les patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire

Deux études contrôlées contre placebo, multicentriques, en double aveugle, randomisées, ont été réalisées chez 32 patients adultes (essai AC-052-351) et 213 patients adultes (essai AC-052-352 [BREATHE-1]) de classe fonctionnelle III-IV de l'OMS atteints d'HTAP (hypertension pulmonaire primitive ou associée à une sclérodermie principalement). Après 4 semaines de traitement par bosentan à la posologie de 62,5 mg deux fois par jour, la posologie d'entretien étudiée dans ces essais était de 125 mg deux fois par jour dans l'étude AC-052-351 et de 125 et 250 mg deux fois par jour dans l'étude AC-052-352.

Le bosentan était administré en plus des traitements habituels incluant des anticoagulants, des vasodilatateurs (par exemple, des inhibiteurs calciques), des diurétiques, de l'oxygène et de la digoxine. Les patients traités par époprosténol étaient exclus. Dans le groupe contrôle, les patients recevaient leur traitement habituel associé au placebo.

Le critère principal de chaque étude était la modification de la distance de marche de 6 minutes après 12 semaines pour la première étude et après 16 semaines pour la deuxième étude. Les deux études ont montré une augmentation significative de la distance parcourue au cours du test de marche sous bosentan. Les augmentations de la distance de marche par rapport à la valeur initiale corrigées par rapport au placebo ont été respectivement de 76 mètres ($p = 0,02$; test-t) et de 44 mètres ($p = 0,0002$; test de Mann-Whitney U) pour ce qui correspond au critère principal de chaque étude. La différence entre les deux groupes, 125 mg deux fois par jour et 250 mg deux fois par jour, n'a pas été statistiquement significative mais il existe une tendance à une plus grande amélioration de la capacité à l'effort dans le groupe traité à 250 mg deux fois par jour.

L'amélioration de la distance de marche avec Tracleer est apparue dès la quatrième semaine de traitement, a été confirmée à la huitième semaine et s'est maintenue jusqu'à la 28^e semaine de traitement en double aveugle pour un sous-groupe de patients.

Une analyse rétrospective de la réponse au traitement basée sur les modifications de la distance de marche, de la classe fonctionnelle OMS et de la dyspnée a été réalisée sur les 95 patients recevant du bosentan 125 mg deux fois par jour dans les études randomisées contre placebo. Cette analyse a montré qu'à la huitième semaine, 66 patients étaient améliorés, 22 patients étaient stabilisés et 7 patients s'étaient détériorés. Parmi les 22 patients stables à la huitième semaine, 6 patients ont vu leur état s'améliorer entre la douzième et seizième semaine et 4 ont vu leur état se détériorer par rapport à l'évaluation faite avant la mise en route du traitement. Parmi les 7 patients qui se sont détériorés à la huitième semaine, 3 se sont améliorés entre la douzième et seizième semaine et 4 ont vu leur état se détériorer par rapport à leur état initial.

Les paramètres hémodynamiques ont été évalués seulement dans la première étude. Le traitement par bosentan a entraîné une amélioration significative de l'index cardiaque associée à une réduction significative de la pression artérielle pulmonaire, des résistances vasculaires pulmonaires et de la pression moyenne de l'oreillette droite.

Une réduction des symptômes de l'HTAP a été observée chez les patients traités par bosentan. Une amélioration des scores d'intensité de la dyspnée pendant les tests de marche a été observée chez les patients traités par bosentan. Dans l'étude clinique AC-052-352, 92 % des 213 patients étaient initialement classés dans la classe fonctionnelle OMS III et 8 % dans la classe IV. Le traitement par bosentan a conduit à une amélioration de la classe fonctionnelle OMS chez 42,4 % des patients (30,4 % dans le groupe placebo). Le changement global de la classe fonctionnelle OMS au cours des deux études a été significativement meilleur pour les patients traités par bosentan que pour les patients traités par placebo. Le traitement par bosentan a réduit significativement la fréquence des aggravations cliniques à 28 semaines, comparé au groupe placebo (10,7 % contre 37,1 % respectivement ; $p = 0,0015$).

Dans une étude randomisée contrôlée *versus* placebo, en double aveugle, multicentrique (AC-052-364 [EARLY]), 185 patients atteints d'HTAP en classe fonctionnelle OMS II (valeur moyenne initiale de la distance de marche à 6 minutes de 435 mètres) ont reçu du bosentan 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines puis 125 mg deux fois par jour de bosentan ($n = 93$), ou du placebo ($n = 92$) pendant 6 mois. Les patients inclus dans l'étude étaient soit naïfs de traitement pour l'HTAP ($n = 156$) soit en état stable sous sildénafil ($n = 29$). Les deux critères de jugement primaires étaient les changements après 6 mois de traitement par rapport à la valeur initiale à l'inclusion de la mesure des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) et de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes comparés au placebo. Le tableau ci-dessous décrit les analyses réalisées conformément au protocole initial de l'étude.

	RVP (dyn.sec/cm⁵)	Distance de marche à 6 minutes (mètres)
	Placebo ($n = 88$) Bosentan ($n = 80$)	Placebo ($n = 91$) Bosentan ($n = 86$)
Valeur initiale ; moyenne (DS)	802 (365) 851 (535)	431 (92) 443 (83)
Modification par rapport à la valeur initiale ; moyenne (DS)	128 (465) -69 (475)	-8 (79) 11 (74)
Effets traitement	-22,6 %	19
IC à 95 %	-34, -10	-4, 42
Valeur de p	< 0,0001	0,0758

IC : intervalle de confiance ; RVP = résistances vasculaires pulmonaires ; DS : déviation standard.

La fréquence des cas d'aggravation clinique, définie selon le critère composite incluant la survenue d'un épisode de progression des symptômes ou l'hospitalisation pour HTAP ou le décès, était significativement réduite dans le groupe traité par bosentan comparativement au placebo (réduction du risque relatif : 77 %, intervalle de confiance IC à 95 % : 20 -94 %, $p = 0,0114$). Cette réduction résultait d'une moindre progression des symptômes. Le nombre d'hospitalisations pour aggravation de l'HTAP était de une dans le groupe bosentan et de trois dans le groupe placebo. Un seul décès s'est produit dans chacun des 2 groupes

pendant les 6 mois de l'étude en double aveugle, et aucune conclusion ne peut donc en être tirée concernant la survie.

Des données à long terme ont été obtenues à partir des 173 patients qui ont été traités par bosentan durant la phase contrôlée et/ou qui étaient passés du placebo au traitement par bosentan dans l'extension en ouvert de l'étude EARLY. La durée moyenne d'exposition au traitement par bosentan était de 3,6 ans \pm 1,8 an (jusqu'à 6,1 ans), avec 73 % de patients traités au minimum pendant 3 ans et 62 % de patients traités au minimum pendant 4 ans. Les patients pouvaient recevoir d'autres traitements de l'HTAP conformément aux dispositions de l'étude en ouvert. Une HTAP idiopathique ou héritable avait été diagnostiquée chez la majorité des patients (61 %). Au total, 78 % des patients se sont maintenus en classe fonctionnelle OMS II. Le taux de survie estimé selon la méthode de Kaplan-Meier était de 90 % et 85 % respectivement à 3 et 4 ans après l'initiation du traitement. Sur ces mêmes périodes, 88 % et 79 % des patients n'ont pas eu d'aggravation de leur HTAP (définie comme toute cause de décès, transplantation pulmonaire, atrioseptostomie ou mise en place d'un traitement par prostanoïde par voie i.v. ou sous-cutanée). Les contributions respectives du traitement précédent par placebo pendant la période en double aveugle et des autres traitements débutés pendant la période d'extension en ouvert ne sont pas connues.

Dans un essai prospectif, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo (AC-052-405[BREATHE-5]), des patients présentant une HTAP de classe fonctionnelle OMS III, associée à une cardiopathie congénitale avec syndrome d'Eisenmenger ont reçu du bosentan 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines suivi par du bosentan 125 mg deux fois par jour pendant les 12 semaines suivantes (n = 37, dont 31 avait un shunt bidirectionnel prédominant droite-gauche). L'objectif principal était d'établir l'absence d'aggravation de l'hypoxie avec un traitement par bosentan. Après 16 semaines de traitement, la moyenne de la saturation en oxygène était augmentée de 1 % (IC 95 % [-0,7 % - 2,8 %]) comparée au placebo (n = 17), montrant ainsi que le bosentan n'avait pas aggravé l'hypoxémie. Une réduction significative de la moyenne des résistances vasculaires pulmonaires était observée dans le groupe traité par Tracleer (avec un effet prédominant observé dans le sous-groupe de patients avec un shunt intracardiaque bidirectionnel). Après 16 semaines, l'augmentation moyenne de la distance parcourue au cours du test de marche de 6 minutes, corrigée par rapport au placebo, était de 53 mètres (p = 0,0079), traduisant l'amélioration de la tolérance à l'effort. Vingt-six patients ont continué à recevoir du bosentan pendant une phase d'extension en ouvert (AC-052-409) de 24 semaines (durée moyenne de traitement = 24,4 \pm 2,0 semaines) de l'étude BREATHE-5 avec, en général, un maintien de l'effet.

Un essai en ouvert, non comparatif (AC-052-362[BREATHE-4]) a été réalisé chez 16 patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire en classe fonctionnelle OMS III associée à une infection par le VIH. Les patients ont été traités par bosentan 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines puis 125 mg deux fois par jour pendant les 12 semaines suivantes. Après 16 semaines de traitement, une amélioration significative de la tolérance à l'effort a été observée par rapport aux données initiales : l'augmentation moyenne de la distance de marche pendant 6 minutes était de + 91,4 mètres par rapport à la valeur moyenne de 332,6 mètres avant le début du traitement (p < 0,001). Il ne peut être tiré aucune conclusion formelle concernant les effets du bosentan sur l'efficacité des traitements antirétroviraux (voir rubrique 4.4).

Il n'existe pas d'étude démontrant l'effet bénéfique d'un traitement par Tracleer sur la survie. Toutefois la survie à long terme a été évaluée chez les 235 patients qui ont été traités par bosentan dans les 2 études pivots contrôlées contre placebo (essai AC-052-351 et essai AC-052-352) et/ou dans leurs 2 extensions, non contrôlées, en ouvert. La durée moyenne d'exposition au bosentan a été de 1,9 \pm 0,7 an (min : 0,1 an ; max. : 3,3 ans) et les patients ont été suivis en moyenne pendant 2,0 ans (\pm 0,6). La majorité de ces patients présentait une hypertension artérielle pulmonaire primitive (72 %) et étaient en classe fonctionnelle OMS III (84 %). Le taux de survie estimé selon la méthode de Kaplan-Meier sur l'ensemble de cette population était de 93 % et de 84 % après respectivement un et deux ans depuis l'initiation du traitement par bosentan. La survie estimée dans le sous-groupe de patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une sclérodermie systémique était moindre. La valeur de ces taux de survie a pu être influencée par l'initiation d'un traitement par époprosténol chez 43 des 235 patients.

Etudes réalisées chez les enfants atteints d'hypertension artérielle pulmonaire

BREATHE-3 (AC-052-356)

Cet essai, en ouvert et non contrôlé, a été conduit avec le bosentan en comprimés pelliculés chez 19 enfants âgés de 3 à 15 ans présentant une HTAP. Cet essai était essentiellement conçu pour une étude de la pharmacocinétique (voir rubrique 5.2). Les enfants présentaient une HTAP primitive (10 patients) ou une HTAP associée à une cardiopathie congénitale (9 patients) et étaient, à l'inclusion, en classe fonctionnelle OMS II (n = 15, 79 %) ou en classe fonctionnelle OMS III (n = 4, 21 %). Ils étaient répartis en 3 groupes selon leur poids corporel et recevaient le bosentan à une dose d'environ 2 mg/kg deux fois par jour pendant 12 semaines. A l'inclusion dans l'essai, la moitié des patients de chacun des groupes était traitée par époprosténol intraveineux. La dose d'époprosténol n'a pas été modifiée pendant toute la durée de l'étude. Les paramètres hémodynamiques ont été mesurés chez 17 patients. Comparée aux données de base, l'augmentation moyenne de l'index cardiaque était de 0,5 l/min/m², la diminution moyenne de la pression artérielle pulmonaire moyenne était de 8 mmHg, et la diminution moyenne des résistances vasculaires pulmonaires était de 389 dyn·sec·cm⁻⁵. L'amélioration de ces paramètres hémodynamiques par rapport aux valeurs à l'inclusion était du même ordre de grandeur avec ou sans administration concomitante d'époprosténol. Les résultats des tests à l'effort à 12 semaines étaient extrêmement variables et aucune des variations par rapport aux valeurs à l'inclusion n'a été significative.

FUTURE 1/2 (AC-052-365 / AC-052-367)

FUTURE 1 était une étude en ouvert, non contrôlée conduite avec le bosentan en comprimés dispersibles administré à une dose d'entretien de 4 mg/kg deux fois par jour chez 36 patients âgés de 2 à 11 ans. Cette étude a été principalement conçue pour une étude de la pharmacocinétique (voir rubrique 5.2). A l'inclusion, les patients présentaient une HTAP idiopathique (31 patients [86 %]) ou familiale (5 patients [14 %]), et étaient en classe fonctionnelle OMS II (n = 23, 64 %) ou en classe fonctionnelle OMS III (n = 13, 36 %). Dans l'étude FUTURE 1, l'exposition médiane au traitement de l'étude a été de 13,1 semaines (allant de 8,4 à 21,1 semaines). 33 de ces patients ont poursuivi le traitement par bosentan en comprimés dispersibles à la dose de 4 mg/kg deux fois par jour dans l'étude d'extension non contrôlée FUTURE-2 pendant une durée médiane totale de traitement de 2,3 ans (allant de 0,2 à 5,0 ans). A l'inclusion dans l'étude FUTURE-1, 9 patients étaient traités par l'époprosténol. Pendant l'étude, un traitement spécifique de l'HTAP a été initié chez 9 patients. L'estimation par la méthode de Kaplan-Meier de l'absence de survenue d'événement d'aggravation de l'HTAP (décès, transplantation pulmonaire, ou hospitalisation pour aggravation de l'HTAP) était de 78,9 % à 2 ans. L'estimation par la méthode de Kaplan-Meier de la survie globale était de 91,2 % à 2 ans.

FUTURE 3 (AC-052-373)

Dans cette étude randomisée conduite en ouvert avec le bosentan 32 mg en comprimés dispersibles, 64 enfants âgés de 3 mois à 11 ans et présentant une HTAP stable ont été randomisés pour recevoir le bosentan pendant 24 semaines à la dose de 2 mg/kg deux fois par jour (n = 33) ou à la dose 2 mg/kg trois fois par jour (n = 31). 43 patients (67,2 %) étaient âgés de 2 à 11 ans, 15 (23,4 %) étaient âgés de 1 à 2 ans, et 6 (9,4 %) avaient entre 3 mois et 1 an. L'essai a été principalement conçu pour une étude de la pharmacocinétique (voir rubrique 5.2), et l'analyse de l'efficacité était uniquement exploratoire. Les étiologies de l'HTAP, selon la classification de Dana Point, étaient idiopathique (46 %), héritable (3 %), et associée à une cardiopathie congénitale après chirurgie cardiaque réparatrice (38 %), ou avec shunts gauche-droit y compris des cas de syndrome d'Eisenmenger (13 %). Au moment de l'initiation des traitements à l'étude, les patients étaient en classe fonctionnelle OMS I (n = 19, 29 %), II (n = 27, 42 %) ou III (n = 18, 28 %). A l'inclusion, les patients étaient traités par des médicaments spécifiques de l'HTAP (plus fréquemment un inhibiteur de la phosphodiésterase de type 5 (IPDE5)[sildénafil] seul [35,9 %], du bosentan seul [10,9 %], et une association de bosentan, iloprost et sildénafil [10,9 %]) qui ont été maintenus pendant l'étude.

Au début de l'étude, moins de la moitié des patients inclus (45,3 % [29/64]) ont reçu un traitement par bosentan seul, non associé à d'autres médicaments spécifiques de l'HTAP. 40,6 % (26/64) sont restés en monothérapie sous bosentan pendant les 24 semaines de l'étude sans détérioration de leur état clinique. Basée sur l'analyse de la classe fonctionnelle OMS (non spécifique de l'enfant) dans la population entière de l'étude (64 patients), la majorité des patients sont restés au moins stables (c'est-à-dire, sans détérioration) soit 97 % à la posologie de deux fois par jour et 100 % à la posologie de trois fois par jour. Il en était de

même pour le critère « impression globale clinique » des médecins (pour 94 % des patients à la posologie de deux prises par jour, 93 % à la posologie de trois prises par jour) pendant la période de traitement.

L'estimation par la méthode de Kaplan-Meier de l'absence de survenue d'événement d'aggravation de l'HTAP (décès, transplantation pulmonaire, ou hospitalisation pour aggravation de l'HTAP) a été dans les groupes deux fois par jour et trois fois par jour, respectivement de 96,9 % et 96,7 % à 24 semaines.

Il n'y a eu aucune preuve d'un avantage clinique avec l'utilisation d'une dose de 2 mg/kg trois fois par jour par rapport à celle de 2 mg/kg deux fois par jour.

Etude réalisée chez les nouveau-nés présentant une hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTPPN) :

FUTURE 4 (AC-052-391) :

Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, chez des nouveau-nés nés avant terme ou à terme (âge gestationnel de 36 à 42 semaines) avec HTPPN. Les patients n'ayant pas de réponse optimale à l'inhalation de monoxyde d'azote (NO), malgré au moins quatre heures de traitement continu, ont été randomisés pour recevoir le bosentan en comprimés dispersibles comme traitement additionnel au NO, à la dose de 2 mg/kg deux fois par jour (N = 13) ou le placebo (N = 8), par sonde nasogastrique, jusqu'au sevrage complet du NO ou jusqu'à l'échec du traitement (défini comme la nécessité d'oxygénation extra-corporelle par membrane [ECMO] ou l'initiation d'un traitement par vasodilatateur pulmonaire) et ceci pour une durée maximum de 14 jours.

La durée médiane de traitement était de 4,5 jours (allant de 0,5 à 10,0 jours) dans le groupe bosentan et de 4,0 jours (allant de 2,5 à 6,5 jours) dans le groupe placebo.

Les résultats n'ont pas révélé de bénéfice à l'ajout du bosentan dans cette population :

- La médiane de la durée jusqu'au sevrage du NO a été de 3,7 jours (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,17 – 6,95) dans le groupe bosentan et 2,9 jours (IC à 95 % : 1,26 – 4,23) dans le groupe placebo (p = 0,34).
- La médiane de la durée jusqu'au sevrage de la ventilation mécanique a été de 10,8 jours (IC à 95 % : 3,21 – 12,21) dans le groupe bosentan et 8,6 jours (IC à 95 % : 3,71 – 9,66) dans le groupe placebo (p = 0,24).
- Un échec du traitement est survenu chez 1 patient traité par bosentan (nécessité d'ECMO selon la définition prévue dans le protocole), chez qui l'index d'oxygénation a augmenté dans les 8 heures après la première dose de bosentan. Ce patient a récupéré dans la période de suivi de 60 jours.

Association avec l'époprosténol

L'association du bosentan et de l'époprosténol a été étudiée dans deux études : AC-052-355 (BREATHE-2) et AC-052-356 (BREATHE-3). L'étude AC-052-355 était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, évaluant sur deux groupes parallèles un traitement par bosentan *versus* un traitement par placebo chez 33 patients atteints d'HTAP sévère qui recevaient un traitement concomitant par époprosténol. L'étude AC-052-356 était une étude en ouvert, non contrôlée ; 10 parmi les 19 enfants de l'essai ont reçu de l'époprosténol associé au bosentan pendant les 12 semaines de l'étude. Le profil de tolérance de l'association n'a pas été différent de celui attendu avec chacun des médicaments et l'association a été bien tolérée chez les adultes et chez les enfants. Le bénéfice clinique de l'association n'a pas été démontré.

Sclérodémie systémique avec ulcères digitaux

Deux études randomisées, multicentriques, en double aveugle, contrôlées contre placebo, ont été réalisées respectivement chez 122 patients adultes (essai AC-052-401[RAPIDS-1]) et 190 patients adultes (essai AC-052-331[RAPIDS-2]) atteints de sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux (soit des ulcères digitaux évolutifs, soit des antécédents d'ulcères digitaux au cours de l'année précédente). Dans l'essai AC-052-331, les patients devaient avoir au moins un ulcère digital débuté récemment, et au cours des 2 essais 85 % des patients avaient un ulcère digital évolutif à l'état initial. Après 4 semaines de traitement par bosentan à la posologie de 62,5 mg 2 fois par jour, la posologie d'entretien étudiée dans les 2 études était de 125 mg 2 fois

par jour. La durée du traitement en double aveugle était de 16 semaines dans l'essai AC-052-401 et 24 semaines dans l'essai AC-052-331.

Les traitements de fond pour la sclérodémie systémique et les ulcères digitaux étaient autorisés s'ils étaient utilisés avec le même schéma au moins 1 mois avant le début du traitement et pendant toute la période en double aveugle.

Le critère principal pour les 2 essais était le nombre de nouveaux ulcères digitaux survenus entre l'état initial et la fin de l'essai. Le traitement par bosentan a permis de réduire le nombre de nouveaux ulcères digitaux pendant la durée du traitement, comparé au groupe traité par le placebo. Dans l'essai AC-052-401, pendant 16 semaines de traitement en double aveugle, les patients du groupe bosentan ont développé en moyenne 1,4 nouvel ulcère digital vs 2,7 nouveaux ulcères digitaux dans le groupe placebo ($p = 0,0042$). Dans l'essai AC-052-331, pendant les 24 semaines de traitement en double aveugle, les résultats correspondants étaient respectivement à 1,9 vs 2,7 nouveaux ulcères digitaux ($p = 0,0351$).

Dans les 2 études, les patients sous bosentan étaient moins susceptibles de développer de nouveaux ulcères digitaux multiples pendant l'essai, et le délai d'apparition entre 2 ulcères digitaux successifs était plus long que pour les patients traités par le placebo. L'effet du bosentan sur la réduction du nombre de nouveaux ulcères digitaux était plus prononcé chez les patients présentant des ulcères digitaux multiples.

Dans les 2 essais, aucun effet du bosentan sur le temps de cicatrisation des ulcères digitaux n'a été observé.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du bosentan a été principalement documentée chez les volontaires sains. Des données restreintes montrent que l'exposition au bosentan chez les patients adultes présentant une HTAP est approximativement deux fois supérieure à celle observée chez les volontaires sains adultes.

Chez les sujets sains, la pharmacocinétique du bosentan est dose et temps-dépendante. La clairance et le volume de distribution diminuent avec les doses intraveineuses croissantes et augmentent en fonction du temps. Après administration par voie orale, l'exposition systémique est proportionnelle à la dose jusqu'à 500 mg. A des doses supérieures par voie orale, la C_{max} et l'ASC augmentent proportionnellement moins vite que la dose.

Absorption

Chez les sujets sains, la biodisponibilité absolue du bosentan est d'approximativement 50 % et n'est pas modifiée par la prise de nourriture. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 3 à 5 heures.

Distribution

Le bosentan est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 98 %), principalement l'albumine. Le bosentan ne pénètre pas dans les érythrocytes.

Un volume de distribution (V_{ss}) d'environ 18 litres a été déterminé après une administration intraveineuse de 250 mg.

Biotransformation et élimination

Après une administration unique par voie intraveineuse de 250 mg, la clairance est de 8,2 l/h. La demi-vie terminale d'élimination est de 5,4 h.

Après l'administration de doses répétées, les concentrations plasmatiques du bosentan diminuent progressivement à des niveaux correspondant à 50 –65 % des concentrations observées après

l'administration d'une dose unique. Cette diminution est probablement due à une auto-induction des enzymes hépatiques impliqués dans le métabolisme du bosentan. L'équilibre est obtenu en 3 à 5 jours.

Le bosentan est métabolisé au niveau du foie par les isoenzymes CYP3A4 et CYP2C9 du cytochrome P450, puis éliminé par excrétion biliaire. Moins de 3 % de la dose orale administrée sont retrouvés dans les urines.

Le bosentan possède trois métabolites dont un seul est pharmacologiquement actif. Ce métabolite est principalement excrété sous forme inchangée par la bile. Chez les patients adultes, l'exposition au métabolite actif est supérieure à celle observée chez les sujets sains. Chez les patients présentant des signes évocateurs de cholestase, l'exposition au métabolite actif peut être augmentée.

Le bosentan est un inducteur des isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4 et probablement aussi du CYP2C19 et de la P-glycoprotéine. *In vitro*, le bosentan inhibe la BSEP (Bile Salt Export Pump) dans des cultures d'hépatocytes.

In vitro, le bosentan n'a pas d'effet inhibiteur significatif sur les isoenzymes CYP testés (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). En conséquence, il est vraisemblable que le bosentan n'augmente pas les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par ces isoenzymes.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Compte tenu de l'ensemble des valeurs étudiées pour chacune des variables, le profil pharmacocinétique du bosentan ne semble pas être influencé de façon significative par le sexe, le poids, la race ou l'âge dans la population adulte.

Enfants

Les paramètres pharmacocinétiques ont été étudiés dans la population pédiatrique dans quatre études cliniques (études BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 et FUTURE-4, voir rubriques 5.1). En raison de données limitées chez les enfants âgés de moins de 2 ans, la pharmacocinétique dans cette catégorie d'âge n'est pas clairement établie.

L'étude AC-052-356 (BREATHE-3) a évalué la pharmacocinétique après administration orale unique ou répétée du bosentan en comprimés pelliculés chez 19 enfants âgés de 3 à 15 ans, présentant une HTAP et ayant reçu une dose de bosentan de 2 mg/kg deux fois par jour déterminée en fonction de leur poids corporel. Les résultats ont montré une diminution de l'exposition au bosentan en fonction du temps, en relation avec les propriétés connues d'auto-inducteur enzymatique du bosentan. Les valeurs moyennes de la surface sous la courbe (ASC [CV %]) de bosentan chez les enfants traités par 31,25, 62,5 ou 125 mg deux fois par jour étaient respectivement de 3 496 (CV : 49 %), 5 428 (CV : 79 %), et 6 124 (CV : 27 %) ng·h/mL et étaient inférieures à la valeur de la surface sous la courbe (ASC) de 8 149 (47) ng·h/mL observée chez les patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire et recevant 125 mg de bosentan deux fois par jour. A l'état stable, l'exposition systémique mesurée dans chacun des groupes d'enfants pesant 10–20 kg, 20–40 kg et > 40 kg correspondait respectivement à 43 %, 67 %, et 75 % de la valeur observée chez l'adulte.

Dans l'étude AC-052-365 (FUTURE 1), les comprimés dispersibles ont été administrés à 36 enfants âgés de 2 à 11 ans présentant une hypertension artérielle pulmonaire. Aucune linéarité n'était observée à ces posologies dans la mesure où, à l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques et les surfaces sous la courbe (ASC) de bosentan aux doses per os de 2 et 4 mg/kg étaient similaires (ASC : 3577 ng·h/mL pour 2 mg/kg 2 fois par jour et 3 371 ng·h/mL pour 4 mg/kg deux fois par jour. L'exposition moyenne au bosentan mesurée chez ces enfants était d'environ la moitié de l'exposition mesurée chez les adultes à la dose d'entretien de 125 mg deux fois par jour, mais il apparaissait de larges zones de recouvrement avec les résultats de l'exposition obtenus chez les adultes.

Dans l'étude AC-052-373 (FUTURE-3), utilisant des comprimés dispersibles, l'exposition au bosentan chez les patients traités avec 2 mg/kg deux fois par jour était comparable à celle observée dans l'étude FUTURE 1. Dans la population totale de l'étude (n = 31) la posologie de 2 mg/kg deux fois par jour a

entraîné une exposition journalière de 8 535 ng•h/mL ; l'ASC était de 4 268 ng•h/mL (CV : 61 %). Chez les patients âgés de 3 mois à 2 ans, l'exposition quotidienne était de 7 879 ng•h/mL ; l'ASC était de 3 939 ng•h/mL ; (CV : 72 %). Chez les patients âgés de 3 mois à 1 an (n = 2), l'ASC_τ était de 5 914 ng•h/mL (CV : 85 %) et chez les patients âgés de 1 an à 2 ans (n = 7), l'ASC_τ était de 3 507 ng•h/mL (CV : 70 %). Chez les patients de plus de 2 ans (n = 22) l'exposition journalière était de 8 820 ng•h/mL, l'ASC était de 4 410 ng•h/mL (CV : 58 %). Une dose de bosentan de 2 mg/kg trois fois par jour n'a pas augmenté l'exposition systémique (l'exposition journalière était de 7 275 ng•h/mL, CV : 83 % n = 27).

Au vu des résultats des études BREATHE-3 FUTURE-1 et FUTURE3 il semble que l'exposition au bosentan atteigne un plateau chez l'enfant à partir de doses plus faibles que chez l'adulte et que, en conséquence, l'administration de posologies supérieures à 2 mg/kg 2 fois par jour (4 mg/kg deux fois par jour ou 2 mg/kg trois fois par jour) chez l'enfant n'entraînera pas d'augmentation de l'exposition systémique de bosentan.

Dans l'étude AC-052-391 (FUTURE- 4) menée chez les nouveau-nés, les concentrations sanguines en bosentan ont augmenté lentement et de façon continue sur le premier intervalle de dose, résultant en une faible exposition (ASC₀₋₁₂ dans le sang total : 164 ng • h/mL, n = 11). À l'état d'équilibre, l'ASC_τ était de 6 165 ng•h/mL (CV : 133 % n = 7), ce qui correspond à l'exposition observée chez les patients adultes atteints d'HTAP recevant 125 mg deux fois par jour et en tenant compte d'un rapport de distribution sang/plasma de 0,6.

Les conséquences de ces résultats en termes d'hépatotoxicité ne sont pas connues. Le sexe et l'administration intraveineuse concomitante d'époprosténol n'ont pas eu d'effet significatif sur le profil pharmacocinétique du bosentan.

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), aucune modification significative du profil pharmacocinétique n'a été observée. Les ASC à l'état d'équilibre du bosentan et du métabolite actif Ro 48-5033 étaient augmentées de 9 % et de 33 % respectivement, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère par rapport à celles des volontaires sains.

La pharmacocinétique du bosentan et de son métabolite principal Ro 48-5033 en cas d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) a été évaluée au cours d'une étude ayant inclus 5 patients présentant une hypertension pulmonaire associée à une hypertension portale et une insuffisance hépatique de la classe B de Child-Pugh, et chez 3 patients présentant une HTAP d'origine différente et une fonction hépatique normale. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), l'aire sous la courbe moyenne des concentrations plasmatiques du bosentan à l'état d'équilibre était de 360 [IC à 95 % : 212-613] ng.h/mL, soit 4,7 fois supérieure à celle observée dans le groupe de patients ayant une fonction hépatique normale (76,1 [IC à 95 % : 9,07-638] ng.h/mL). L'aire sous la courbe moyenne des concentrations plasmatiques du métabolite actif Ro 48-5053 était de 106 [IC à 95 % : 58,4-192] ng.h/mL dans le groupe de patients atteints d'insuffisance hépatique modérée soit 12,4 fois supérieure à celle observée dans le groupe de patients ayant une fonction hépatique normale (8,57 [IC à 95 % : 1,28 – 57,2] ng.h/mL). Bien que cette étude se rapporte à un nombre limité de patients, avec une importante variabilité, ces données reflètent une augmentation importante de l'exposition systémique au bosentan et à son métabolite principal Ro 48-5033 chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh).

Le profil pharmacocinétique du bosentan n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique de la classe C de Child-Pugh. Tracleer est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (classe B ou C de Child-Pugh) (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 30 mL/min), les concentrations plasmatiques du bosentan diminuent approximativement de 10 %. Les concentrations plasmatiques des métabolites du bosentan augmentent d'environ deux fois chez ces patients, en comparaison avec les sujets présentant une fonction rénale normale. Aucune modification de la posologie n'est nécessaire

chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Il n'existe aucune expérience clinique chez les patients dialysés. Considérant les propriétés physico-chimiques du bosentan et sa forte affinité pour les protéines, l'élimination du bosentan par la dialyse est peu probable (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité précliniques

Une étude de carcinogénicité d'une durée de 2 ans a mis en évidence une augmentation de l'incidence combinée des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles, mais pas chez les femelles, à des concentrations plasmatiques de 2 à 4 fois celles des concentrations plasmatiques obtenues chez l'homme à la dose thérapeutique. Chez les rats mâles, mais pas chez les femelles, traités à des concentrations plasmatiques d'environ 9 à 14 fois les concentrations thérapeutiques, l'administration orale de bosentan pendant 2 ans a montré une légère mais significative augmentation de l'incidence combinée des adénomes folliculaires thyroïdiens et des carcinomes. Le bosentan a donné des résultats négatifs dans les tests de génotoxicité. Il a été observé chez le rat un effet modéré du bosentan sur l'équilibre hormonal thyroïdien. Toutefois, rien n'a laissé suggérer que le bosentan affectait la fonction thyroïdienne chez l'homme (thyroxine, TSH).

L'effet du bosentan sur la fonction mitochondriale n'est pas connu.

Il a été démontré que le bosentan avait un effet tératogène chez le rat à des niveaux de concentration plasmatique supérieurs à 1,5 fois la concentration plasmatique obtenue à la dose thérapeutique chez l'Homme. Des effets tératogènes tels que des malformations de la tête, de la face et des principaux vaisseaux étaient dose-dépendants. La similitude des malformations observées avec les autres antagonistes des récepteurs de l'ET chez la souris déficiente en ET "endothelin knockout", indique qu'il s'agit d'un effet de classe. Des précautions appropriées doivent être prises chez les femmes en âge de procréer (voir rubriques 4.3, 4.4, et 4.6).

Le développement d'une atrophie des tubes séminifères et une altération de la fertilité ont été liés à l'administration chronique d'antagonistes des récepteurs de l'endothéline chez les rongeurs.

Les études de fertilité conduites avec le bosentan chez des rats mâles et femelles n'ont montré aucun effet sur le nombre, sur la mobilité et la viabilité des spermatozoïdes, ni sur l'accouplement ou sur la fertilité à des expositions correspondant à 21 et 43 fois les concentrations thérapeutiques attendues chez l'Homme respectivement ; aucun effet indésirable n'a été rapporté sur le développement de la préimplantation et de l'implantation de l'embryon.

Une légère augmentation de l'incidence de l'atrophie des tubes séminifères a été observée chez les rats ayant reçu du bosentan par voie orale à des doses minimales de 125 mg/kg/jour (correspondant à environ 4 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme et aux plus faibles doses testées) pendant deux ans, mais pas à des doses aussi élevées que 1 500 mg/kg/jour (correspondant à environ 50 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme) pendant 6 mois. Au cours d'une étude de toxicité chez de jeunes rats traités dès le quatrième jour après la naissance et jusqu'à l'âge adulte, une diminution du poids absolu des testicules et de l'épididyme, ainsi qu'une réduction du nombre de spermatozoïdes dans l'épididyme ont été observées après le sevrage. La dose maximale avant la survenue d'un événement indésirable (NOAEL) était respectivement de 21 fois (à 21 jours post-partum) et 2,3 fois (à 69 jours post-partum) le taux d'exposition thérapeutique humain.

Cependant aucun effet sur le développement général, la croissance, les fonctions sensorielles, la fonction cognitive et les performances reproductives n'a été détecté à 7 fois (mâles) et 19 fois (femelles) le taux d'exposition thérapeutique humaine au 21^e jour post-partum. À l'âge adulte (69^e jour post-partum) aucun effet du bosentan n'a été détecté à 1,3 fois (mâles) et 2,6 fois (femelles) le taux d'exposition thérapeutique chez les enfants atteints d'HTAP.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Amidon de maïs
Amidon prégélatinisé
Carboxyméthylamidon sodique de type A
Povidone
Dibéhénate de glycérol
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hypromellose
Triacétate de glycérol
Talc
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Ethylcellulose

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

Pour les flacons en polyéthylène haute densité blancs, à utiliser dans les 30 jours après la première ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pour les plaquettes thermoformées en PVC/PE/PVDC/aluminium :
A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Pour les flacons en polyéthylène haute densité blancs :
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tracleer 62,5 mg, comprimés pelliculés

Plaquettes thermoformées en PVC/PE/PVDC/aluminium contenant 14 comprimés pelliculés.
Etuils contenant 14, 56 ou 112 comprimés pelliculés.

Flacons en polyéthylène haute densité blancs avec dessicant (gel de silice) contenant 56 comprimés pelliculés.
Etuils contenant 56 comprimés pelliculés.

Tracleer 125 mg, comprimés pelliculés

Plaquettes thermoformées en PVC/PE/PVDC/aluminium contenant 14 comprimés pelliculés.
Etuils contenant 56 ou 112 comprimés pelliculés.

Flacons en polyéthylène haute densité blancs avec dessicant (gel de silice) contenant 56 comprimés pelliculés.

Etuïs contenant 56 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Tracleer 62,5 mg, comprimés pelliculés

EU/1/02/220/001

EU/1/02/220/002

EU/1/02/220/003

EU/1/02/220/007

Tracleer 125 mg, comprimés pelliculés

EU/1/02/220/004

EU/1/02/220/005

EU/1/02/220/008

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 mai 2002

Date du dernier renouvellement : 20 avril 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.