



Tracleer 32 mg comprimés dispersibles. 2. FORME ET PRESENTATION : Comprimé dispersible : Jaune pâle à blanc-cassé, comprimé en forme de trèfle, quadrisécable sur une face et gravé de la marque « 32 » sur l'autre face. Le comprimé dispersible peut être divisé en quatre parties égales. Etais contenant 56 comprimés dispersibles sous plaquettes thermoformées Aluminium/Aluminium « peel-push » contenant 14 comprimés dispersibles.

3. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Chaque comprimé dispersible contient 32 mg de bosentan (sous forme de monohydrate). **Excipients :** aspartam (E951) : 3,7 mg par comprimé dispersible, cellulose microcristalline, phosphate d'hydrogène de calcium anhydre, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre. Acide tartrique, arôme tutti frutti, acesulfame potassique, stéarate de magnésium.

4. DONNEES CLINIQUES : **4.1 Indications :**

- 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 associée
 - 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 (HTAP) 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 :

Les comprimés de Tracleer seront pris par voie orale matin et soir, au cours ou en dehors d'un repas. Le comprimé dispersible sera dissout dans une cuillère contenant un peu d'eau. La cuillère d'eau sera bien agitée pour faciliter le mélange dans le liquide avant d'être avalé. Une petite quantité d'eau supplémentaire doit être ajoutée ensuite à la cuillère pour la rincer et sera avalée par le patient, pour s'assurer que la totalité du médicament a bien été administrée. Il est recommandé d'avaler ensuite, si possible, un verre d'eau pour une totale ingestion du produit. Si nécessaire le comprimé dispersible peut être coupé en 4 en le cassant suivant les lignes prédécoupées à sa surface (voir rubrique 6.6). L'administration du comprimé dispersible n'a été étudiée que chez l'enfant. Il n'a pas été réalisé d'étude de comparaison directe de la biodisponibilité entre le comprimé dispersible et le comprimé pelliculé. En conséquence, son utilisation doit être réservée aux patients qui ne peuvent pas prendre de comprimé pelliculé.

Hypertension artérielle pulmonaire : Le traitement sera initié et surveillé uniquement par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire.

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. Chez les enfants âgés de 2 ans ou plus, il n'y a pas d'étude contrôlée bien conduite permettant d'établir la dose optimale d'entretien. Toutefois, des études pharmacocinétiques réalisées chez des enfants ont montré des concentrations plasmatiques du bosentan en moyenne inférieures par rapport à l'adulte ainsi que l'absence d'augmentation lorsque la dose de Tracleer était augmentée au-dessus de 2mg/kg de poids corporel deux fois par jour (voir rubrique 5.2). Au vu de ces résultats pharmacocinétiques, des doses supérieures apparaissent peu susceptibles d'être plus efficaces, et la possibilité d'une augmentation du risque d'effets indésirables ne peut être formellement exclue chez les jeunes enfants si la posologie est augmentée. Aucune étude clinique n'a été conduite pour comparer le rapport bénéfice/risque de 2mg/kg de poids corporel par rapport à 4 mg/kg deux fois par jour chez les enfants. Il n'existe qu'une expérience clinique limitée chez les enfants âgés de moins de 2 ans. 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), un autre traitement devra être envisagé. 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. 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 pendant 3 à 7 jours) est recommandée avant d'interrompre le traitement. Une surveillance accrue est recommandée pendant cette période. Si l'arrêt de traitement de 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. 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. 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 ré-évaluées 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). 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 :** **Posologie chez l'insuffisant hépatique :** 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). Tracleer est contre-indiqué chez les patients présentant une perturbation modérée à sévère des fonctions hépatiques (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). **Posologie chez l'insuffisant rénal :** 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). **Posologie chez les sujets 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. 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 aminotransférases (ASAT) et/ou alanine aminotransférases (ALAT), supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale avant la mise en route du traitement (voir rubrique 4.4). Association à la 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'hypertension artérielle pulmonaire 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'hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle OMS I. Le traitement par Tracleer ne sera initié que si la pression artérielle systolique est supérieure à 85 mmHg. Il n'a pas été démontré que Tracleer ait 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 immuno-allergique ou la possibilité d'une accumulation du bosentan dans les hépatocytes entraînant une cytololyse 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. 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

Taux d'ALAT/ASAT	Recommandations pour le traitement et la surveillance
• >3 et ≤ 5 LSN	Confirmer l'anomalie par un autre bilan hépatique; si l'augmentation est confirmée, une décision doit être prise au cas par cas pour soit continuer le traitement, éventuellement à une posologie réduite, soit arrêter le traitement par Tracleer (voir rubrique 4.2). Poursuivre le contrôle des aminotransférases au moins toutes les 2 semaines. Si les taux reviennent à leurs valeurs de base, la poursuite ou la réintroduction de Tracleer pourront être envisagées selon les modalités décrites ci-dessous.
• > 5 et ≤ 8 LSN	Confirmer l'anomalie par un autre bilan hépatique; si l'augmentation est confirmée, arrêter le traitement et reconstrôler les aminotransférases au moins toutes les 2 semaines. Si les taux de transaminases reviennent à leurs valeurs de base, la réintroduction de Tracleer pourra être envisagée selon 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, asthénie, 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 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-dessous.

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 le bosentan (voir rubrique 4.8). Dans les essais contrôlés contre placebo, les

diminutions du taux d'hémoglobine induites par le bosentan 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 ne doit être administré aux femmes en âge de procréer que si elles utilisent une méthode de contraception fiable (voir rubrique 4.5) et si le test de grossesse réalisé avant la mise en route du traitement est négatif (voir rubrique 4.6). Avant l'initiation d'un traitement par Tracleer chez une 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. Patients 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 ne doivent pas utiliser pour seule contraception la méthode hormonale (incluant les contraceptifs oraux, injectables, transdermiques, et implantables) mais il conviendra de leur recommander une méthode de contraception complémentaire ou d'avoir recours à une autre méthode de contraception fiable. En cas de doute pour le choix de la contraception la mieux adaptée à sa patiente, l'avis auprès du gynécologue est recommandé. Il existe un risque d'échec de la contraception hormonale au cours du traitement par Tracleer. De plus, la survenue d'une grossesse est 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.

Maladie pulmonaire veino-occlusive : Des cas d'œdèmes pulmonaires 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'œdèmes pulmonaires 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, 1611 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 le bosentan, probablement en raison d'une augmentation de la rétention hydrosodée. Les manifestations signalées dans cet essai témoignaient 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 (ex : la 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 recommandés. 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'étude clinique 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 d'interaction entre le bosentan et l'association lopinavir + ritonavir conduite chez des volontaires sains a mis en évidence une augmentation des concentrations plasmatiques du bosentan, dont les valeurs maximums 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 les inhibiteurs de protéase potentialisés par le ritonavir, il convient de rester vigilant tout particulièrement en ce qui concerne le risque éventuel d'hypotension ou 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 Tracleer 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 de 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* : *Glibenclamide* : Tracleer doit pas être associé avec le glibenclamide, en raison d'un risque accru d'augmentation des taux sériques d'aminotransférases hépatiques (voir rubrique 4.5). Un autre médicament antidiabétique sera utilisé chez les patients chez qui un traitement antidiabétique est indiqué. *Fluconazole* : l'utilisation concomitante de Tracleer avec le fluconazole n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Bien que non étudiée, cette association est susceptible d'entraîner une augmentation importante des concentrations plasmatiques du bosentan. *Rifampicine* : l'utilisation concomitante de Tracleer et de rifampicine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). L'administration concomitante d'un inhibiteur de CYP3A4 et d'un inhibiteur de CYP2C9 doit être évitée pendant le traitement par Tracleer (voir rubrique 4.5). Tracleer 32 mg comprimés dispersibles contient une source de phénylalanine (Aspartam-E951). Ceci peut être dangereux pour les sujets atteints de phénylcétonurie.

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. 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'association de cyclosporine A (un inhibiteur de la calcineurine) et de bosentan est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). En effet, 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 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'association de tacrolimus ou de sirolimus avec 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 avec 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 vigilants quant à la survenue d'effets indésirables liés à Tracleer et de surveiller étroitement les concentrations plasmatiques de tacrolimus ou sirolimus. *Glibenclamide* : l'association du 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 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. En conséquence, cette association ne doit pas être utilisée (voir rubrique 4.4.). Aucune donnée n'est disponible sur l'association de Tracleer avec les autres sulfonyles. *Contraceptifs hormonaux* : lors de l'administration concomitante du 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 mcg d'éthinylestradiol, il a été mis en évidence une diminution de l'aire sous la courbe (SSC) 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'association du 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 du bosentan et de la warfarine chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire n'a pas entraîné de variations cliniquement significatives de l'INR ni de modifications de la dose efficace 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'association du 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 b-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'association pendant 6 jours du bosentan 62,5 mg deux fois par jour avec le 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. *Rifampicine* : l'utilisation concomitante pendant 7 jours chez 9 volontaires sains de bosentan 125 mg, 2 fois par jour et de rifampicine, un puissant inducteur de CYP2C9 et CYP3A4, a entraîné une diminution de 58% de la concentration plasmatique du bosentan. Cette diminution a atteint près de 90% chez un des sujets. Par conséquent, une diminution significative de l'effet du bosentan est attendue en cas d'administration concomitante avec la rifampicine. Des données concernant l'utilisation concomitante avec d'autres inducteurs de CYP3A4, 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 pas être exclue dans ces situations. *Époprosténol* : 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 (SSC) 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 du 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'association. *Digoxine* : l'administration pendant 7 jours de bosentan, à la dose de 500 mg deux fois par jour avec de la digoxine, diminue la SSC, 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. Cette interaction n'a a priori aucune incidence clinique. *Lopinavir + ritonavir (et autres inhibiteurs des protéases potentialisés par le ritonavir)* : l'association de bosentan à la dose de 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 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 après 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 sur 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 avec 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 association du bosentan pendant 9,5 jours, l'intensité de la diminution des concentrations plasmatiques de lopinavir et ritonavir est restée dans des proportions faibles pour lesquelles il n'est pas attendu de retentissement clinique (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 protéases. 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 néviparine qui potentiellement pourrait s'ajouter à celle du bosentan, il est recommandé de ne pas associer ces traitements. **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement** : Grossesse : Les études réalisées chez l'animal ont montré une toxicité du bosentan sur les fonctions de reproduction (tératogénicité, embryotoxicité, voir rubrique 5.3). Il n'existe pas de données fiables sur l'utilisation du 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). Utilisation chez les 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. Patients 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 trans-dermiques) 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. *Utilisation durant l'allaitement* : Il n'existe pas de données sur le passage du bosentan dans le lait maternel. En conséquence, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par Tracleer. **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Tracleer peut entraîner des sensations vertigineuses qui peuvent affecter la capacité à conduire un véhicule 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 2486 patients ont été traités avec du bosentan à une posologie quotidienne de 100 mg à 2000mg et 1838 patients ont reçu du placebo. La durée moyenne de traitement a été de 45 semaines. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (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) sont des céphalées (11,5% contre 9,8%), des oedèmes/rétentions hydro-sodées (13,2 % contre 10,9 %), des anomalies des tests de la fonction hépatique (10,9 % contre 4,6 %) et une anémie/diminution de l'hémoglobine (9,9 % contre 4,9 %). 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, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les événements indésirables /effets indésirables rapportés à partir des 20 études contrôlées étudiant le bosentan comparativement au placebo 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 ($< 1/10.000$). Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont mentionnés en caractères *italiques*, selon leur fréquence estimée sur la base des fréquences rapportées avec le bosentan dans les 20 études contrôlées contre placebo. La détermination des fréquences ne prend pas en compte d'autres facteurs tels que la durée variable de l'étude, les conditions pré-existantes, et les caractéristiques du patient à l'initiation du traitement. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets 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 utilisée.

Classe organe	Fréquence	Événements indésirables
Troubles hématologique et lymphatique	Fréquent	Anémie, diminution du taux d'hémoglobine (voir rubrique 4.4.)
	Non connu ¹	<i>Anémie ou diminution du taux d'hémoglobine nécessitant une transfusion sanguine</i>
	Peu fréquent	<i>Thrombocytopénie</i>
	Peu fréquent	<i>Neutropénie, leucopénie</i>
Troubles du système immunitaire	Fréquent	Réaction d'hypersensibilité (incluant dermatites, prurit et rash cutané) ²
	Rare	<i>Anaphylaxie et/ou angioedème.</i>
Troubles du système nerveux	Très fréquent	Céphalées ³
	Fréquent	<i>Syncope⁴</i>
Troubles cardiaques	Fréquent	<i>Palpitations⁴</i>
Troubles d'origine vasculaire	Fréquent	Bouffées vasomotrices
	Fréquent	<i>Hypotension⁴</i>
Troubles gastro-intestinaux	Fréquent	Reflux gastro-œsophagien, diarrhée
Troubles hépato-biliaires	Très fréquent	Anomalie du bilan hépatique (voir section 4.4)
	Peu fréquent	<i>Élévation des aminotransférases hépatiques associée à une hépatite et/ou un ictère (voir rubrique 4.4)</i>
	Rare	<i>Cirrhose hépatique, insuffisance hépatique</i>
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Erythème
Troubles généraux et aux sites d'administration	Très fréquent	Œdème, rétention hydro-sodée ⁵

¹ La fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles.

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

³ Des 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 dûs à la pathologie sous-jacente.

⁵ Œdèmes ou rétention hydro-sodée 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 co-morbidités 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 et la nécessité de se conformer aux recommandations telles qu'elles figurent ci-dessus voir rubrique 4.4.

Etudes pédiatriques non contrôlées chez les patients atteints d'HTAP (AC-052-356 [BREATHE-3] ; AC-052-365[FUTURE 1]) : Le profil de tolérance dans les populations incluses dans chacune des études (BREATHE-3 : n = 19, bosentan 2mg/kg deux fois par jour ; durée de traitement 12 semaines ; FUTURE 1 n=36, bosentan 2mg /kg deux fois par jour pendant 4 semaines suivis par 4 mg / kg deux fois par jour ; durée de traitement 12 semaines) était similaire à celui observé dans les études pivot chez les adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire. Dans l'étude BREATHE-3, les événements indésirables les plus fréquents étaient les bouffées vasomotrices (21%), céphalées, et anomalies de la fonction hépatique (chacun 16%). Dans l'étude FUTURE-1, les événements indésirables les plus fréquents étaient les infections (33%) et les douleurs abdominales/inconfort (19%). Dans cette étude FUTURE-1, il n'a pas été observé de cas d'augmentation des transaminases hépatiques.

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 lente 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 ≥ 3 fois la limite supérieure à la normale (LSN) ont été observées chez 11,2% des patients traités par le bosentan contre 2,4 % des patients traités par placebo. Les élévations jusqu'à $\geq 8x$ 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 ($\geq 2x$ LSN) sans preuve d'obstruction biliaire chez 0,2% (5 patients) traités par le bosentan et 0,3 % (6 patients) sous placebo.

Hémoglobine : 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).

4.9 Surdosage : Le bosentan a été administré en dose unique jusqu'à 2400 mg chez des volontaires sains et jusqu'à 2000 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'événement 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 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. 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'hypertension artérielle pulmonaire, l'insuffisance cardiaque aiguë ou chronique, l'ischémie myocardique, l'hypertension artérielle systémique et l'athérosclérose, ainsi que dans des collagénoses comme la sclérodermie, suggérant un rôle pathogène de l'ET-1 dans ces affections. En l'absence d'antagoniste des récepteurs de l'endothéline, les concentrations d'ET-1 sont fortement corrélées à la sévérité et au pronostic de l'hypertension artérielle pulmonaire et de l'insuffisance cardiaque. Le bosentan agit par compétition avec la liaison d'ET-1 et d'autres 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 spécifique des récepteurs 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'hypertension artérielle pulmonaire (hypertension pulmonaire primitive ou associée à une sclérodermie principalement). Après 4 semaines de

traitement par le 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 corrigées par rapport au placebo ont été de 76 mètres ($p = 0,02$; test-t) et de 44 mètres ($p = 0,0002$; test de Mann-Whitney U) respectivement. 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 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'hypertension artérielle pulmonaire a été observée chez les patients traités par du bosentan. Une amélioration des scores d'intensité de la dyspnée pendant les tests de marche a été observée chez les patients traités par du 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 du bosentan a conduit à une amélioration de la classe fonctionnelle chez 42,4% des patients (30,4% dans le groupe placebo). Le changement global de la classe fonctionnelle au cours des deux études a été significativement meilleur pour les patients traités par du bosentan que pour les patients traités par placebo. Le traitement par du 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 contrôlée versus placebo, en double-aveugle, multicentrique (AC-052-364 [EARLY]), 185 patients souffrant d'HTAP en classe fonctionnelle OMS II (distance de marche moyenne à 6 minute de 435 mètres) ont reçu du bosentan 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines suivis par 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. Le tableau ci-dessous décrit les analyses réalisées conformément au protocole initial de l'étude.

	RVP (dyn.sec/cm ⁵)		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)
Effet traitement		-22,6 %		19
IC 95 %		-34, -10		-4, 42
Valeur de p		<0,0001		0,0758

RVP = résistances vasculaires pulmonaires.

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, étaient significativement réduits dans le groupe traités par bosentan comparativement au placebo : réduction du risque relatif 77%, IC 95 % 20%-94%, $p=0,0114$. Cette réduction résultait d'une moindre progression des symptômes dans le groupe bosentan par rapport au groupe placebo. Le nombre d'hospitalisation pour aggravation de l'HTAP était

de une dans le groupe bosentan et 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 le bosentan durant la phase contrôlée et/ou qui étaient passés du placebo au traitement par le bosentan dans l'extension en ouvert de l'étude EARLY. La durée moyenne d'exposition au traitement par le bosentan était de 3,6 ans \pm 1,8 ans (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 hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou héritable avait été diagnostiquée chez la majorité des patients (61%). Au final, 78% des patients se sont maintenus en classe fonctionnelle OMS II ou ont amélioré leur classe fonctionnelle. 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, atrioseptomie ou mise en place d'un traitement par prostanolide 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 hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle OMS III, associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec syndrome d'Eisenmenger ont reçu du bosentan 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines suivi par bosentan 125 mg deux fois par jour pendant les 12 semaines suivantes (n = 37, dont 31 avaient un shunt bi-directionnel droite-gauche). L'objectif principal était d'établir l'absence d'aggravation de l'hypoxie avec un traitement par le 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 patients), 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. Dans l'étude d'extension en ouvert (AC-052-409) de BREATHE-5, 26 patients ont continué à recevoir du bosentan pendant une période complémentaire de 24 semaines (moyenne 24,4 \pm 2,0 semaines) avec, en général, un maintien de l'effet du traitement. 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 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. 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. Une augmentation de la charge virale VIH a été observée chez 5 patients (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 du 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 ans; (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%) à la mise en route du traitement par bosentan. 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 le bosentan. La survie estimée dans le sous-groupe de patients souffrant 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 l'époprosténol chez 43 des 235 patients traités par le bosentan. Etude réalisée chez les enfants atteints d'hypertension artérielle pulmonaire : Un essai a été conduit chez des enfants présentant une hypertension artérielle pulmonaire. Cet essai, en ouvert et non contrôlé, a été mené chez 19 enfants présentant une hypertension artérielle pulmonaire (essai AC-052-356 [BREATHE-3]) incluant 10 patients avec hypertension artérielle pulmonaire primitive et 9 patients avec hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale. Cet essai était essentiellement conçu comme une étude pharmacocinétique (voir rubrique 5.2). Les patients étaient répartis en 3 groupes selon leur poids corporel et recevaient une dose déterminée en fonction de leur poids corporel 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. L'âge des patients était compris entre 3 et 15 ans. Au moment de leur entrée dans l'essai, les patients étaient soit en classe fonctionnelle OMS II (n = 15 patients, 79%), soit en classe fonctionnelle OMS III (n = 4 patients, 21%). 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-cm⁵. 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. 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 le bosentan versus un traitement par placebo chez 33 patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire 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-052-101- 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 du 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 le 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 correspondant étaient respectivement 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 hypertension artérielle pulmonaire 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 le SSC 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

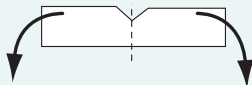
isoenzymes. Pharmacocinétique dans des populations particulières : Compte tenu de l'ensemble des valeurs étudiées pour chacune des variables, le profil pharmacocinétique du bosentan ne semble pas être influencé de façon significative par le sexe, le poids, la race ou l'âge dans la population adulte. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez l'enfant de moins de 2 ans. Enfants : La pharmacocinétique après administration unique ou répétée a été étudiée chez des enfants présentant une hypertension artérielle pulmonaire et ayant reçu une dose de bosentan déterminée en fonction de leur poids corporel (voir rubrique 5.1, AC-052-356 [BREATHE-3]). Les résultats ont montré une diminution de l'exposition au bosentan en fonction du temps, en relation avec les propriétés connues d'autoinducteur enzymatique du bosentan. Les valeurs moyennes de l'aire sous la courbe (SSC (CV%)) de bosentan chez les enfants traités par 31,25, 62,5 ou 125 mg deux fois par jour étaient respectivement de 3496 (49), 5428 (79), et 6124 (27) ng·h/ml et étaient inférieures à la valeur de 8149 (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 une seconde étude pharmacocinétique (AC-052-365 [FUTURE 1]), 36 enfants âgés de 2 à 11 ans présentant une hypertension artérielle pulmonaire ont été traités à la posologie de 2 et 4 mg/kg deux fois par jour avec les comprimés dispersibles. La pharmacocinétique du bosentan n'était pas linéaire à ces posologies. A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de bosentan administré per os aux doses de 2 et 4 mg/kg étaient superposables. La surface sous la courbe (SSC) des concentrations plasmatiques était de 3577 ng·h.ml à la dose de 2 mg/kg deux fois par jour et 3371 ng·h.ml à la dose de 4 mg/kg deux fois par jour. L'exposition moyenne au bosentan chez les enfants était environ la moitié de l'exposition moyenne mesurée chez les adultes qui recevaient 125 mg 2 fois par jour correspondant à la posologie d'entretien préconisée chez l'adulte, mais il apparaissait de larges zones de recouvrement avec les résultats de l'exposition obtenus chez des adultes. Au vu des résultats des études BREATHE-3 et FUTURE 1, il semble que les concentrations plasmatiques de bosentan atteignent un plateau chez l'enfant à partir des doses plus faibles que chez l'adulte et que en conséquence l'administration de posologies supérieures à 2 mg/kg 2 fois par jour chez l'enfant n'entraînera pas d'augmentation des expositions systémiques. Les conséquences de ces résultats en termes d'hépatotoxicité ne sont pas connues. Il n'a pas été retrouvé d'effet significatif en fonction du sexe et de l'administration concomitante d'époprosténol sur le profil pharmacocinétique de 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 SSC à l'état d'équilibre de 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. Le profil pharmacocinétique du bosentan n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique de la classe B ou C de Child-Pugh et Tracleer est contre-indiqué dans cette population de patients (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, comparé aux 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 plasmatiques, 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 du 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 thérapeutique. 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). Les études de fertilité chez le rat mâle et femelle, réalisées à des concentrations plasmatiques respectivement de 21 et 43 fois les concentrations thérapeutiques, n'ont montré aucun effet sur le nombre, sur la mobilité et la viabilité des spermatozoïdes, ni sur l'accouplement ou sur la fertilité; aucun effet indésirable n'a été rapporté sur le développement de la pré-implantation et de l'implantation de l'embryon.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES : 6.1 Durée de conservation 3ans. Les parties restantes du comprimé dispersible divisé peuvent être conservées à température ambiante et doivent être utilisées dans les 7 jours. **6.2 Précautions particulières de**

conservation : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. **6.3 Précautions particulières**

d'élimination et manipulation : Le comprimé dispersible est contenu dans une plaquette thermoformée ne pouvant être ouverte par un enfant. Le comprimé dispersible sera dissout dans une cuillère contenant un peu d'eau pour faire un médicament sous forme liquide. La quantité d'eau devra entièrement recouvrir le comprimé. Le contenu de la cuillère pourra être avalé par le patient quand le comprimé est complètement dissous. Si nécessaire, le comprimé dispersible peut être divisé en le cassant suivant les lignes prédécoupées à sa surface. Tenir le comprimé entre le pouce et l'index sur l'un des bords de l'une des lignes, avec la ligne présentée vers le haut, et casser le comprimé le long de la ligne (voir figure ci-après)



Les parties restantes du comprimé dispersible divisé peuvent être conservées à température ambiante et doivent être utilisées dans les 7 jours. **LISTE I** Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en pneumologie, en cardiologie, en rhumatologie, en dermatologie, ou en médecine interne. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement **AMM** EU/1/02/220/006 ; CIP 3400939935102 comprimés dispersibles à 32 mg. **Mis sur le marché en 2010.**

Date de première autorisation/renouvellement : 15 mai 2002 et 15 mai 2007 respectivement. Agréé aux Collectivités. Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100%. **Prix de cession H.T.** = 2091,60 € (56 comprimés dispersibles à 32mg). **TITULAIRE DE L'AMM** : Actelion Registration Ltd, BSI Building 13th floor, 389 Chiswick high road, Londres W4 4AL, Royaume Uni. Actelion Pharmaceuticals France - 21, boulevard de la Madeleine - 75001 PARIS. Téléphone : 01 58 62 32 32. Information médicale /Pharmaceutique et Pharmacovigilance : N° azur : 0810 811 053. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. **Date d'approbation/Révision** : décembre 2011-V6.

Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document, est déclaré auprès de la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants, de la loi « informatique et liberté » du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de notre laboratoire. Vous pouvez nous faire part de votre appréciation sur la qualité de la visite médicale à l'adresse email suivante : qualite-vm@actelion.com.

