

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 conséquente 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 (LSN) 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 sulfonurées.

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 (tératogénicité, 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 | Evénement 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 | Élévation 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 ($\geq 2 \times$ 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 $\geq 3 \times$ 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 $\geq 3 \times$ 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 :déviat ion 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, atriostomie ou mise en place d'un traitement par prostanoloïde 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.

Etuils 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 MARCHÉ

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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 [http:// www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/).

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tracleer 32 mg comprimés dispersibles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé dispersible contient 32 mg de bosentan (sous forme de monohydrate)

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé dispersible contient 3,7 mg d'aspartam (E951).

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

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.

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 sclérodémie 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 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 sclérodémie 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.

Le comprimé dispersible sera dissous 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'avalier ensuite, si possible, un verre d'eau pour une totale ingestion du produit. Si nécessaire le comprimé dispersible peut être coupé 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. Une étude de comparaison directe de la biodisponibilité entre le comprimé dispersible et le comprimé pelliculé réalisée chez des adultes a montré une exposition systémique inférieure avec le comprimé dispersible (voir rubrique 5.2). En conséquence, son utilisation chez l'adulte doit être réservée aux patients qui ne peuvent pas prendre de comprimé pelliculé.

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 du 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 2 mg/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 conséquente 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 (LSN) 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, 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 recommandée 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'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, 1 611 patients (804 patients traités par 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 bosentan et le groupe de patients traités par placebo. Par conséquent, il est recommandé de surveiller les signes de rétention hydrosodée (par 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 est recommandée. 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 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 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 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

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

Excipient

Tracleer 32 mg comprimés dispersibles contient une source de phénylalanine (Aspartam-E951). Ceci peut être dangereux pour les sujets atteints de phénylcétonurie. Il n'existe aucune donnée clinique ou non clinique concernant l'utilisation de l'aspartam chez les enfants âgés de moins de 12 semaines.

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'administration concomitante de ce type de produits.

Fluconazole et autres inhibiteurs du CYP2C9 et du 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 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 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'administration concomitante 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 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'administration concomitante de Tracleer avec les autres sulfonylurées.

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 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 de 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 des protéases potentialisés par le ritonavir) : l'administration concomitante 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 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 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 administration concomitante du 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 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 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 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 (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 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'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 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 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 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.

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 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'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 pendant 7 jours de bosentan, à la dose de 500 mg deux fois par jour avec de la 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 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).

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 se produisant chez au moins 1 % des patients traités par 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 de 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 ; non connu (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 hématologiques et lymphatiques | 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-cutané | Fréquent | Erythème |
| Troubles généraux et aux sites d'administration | Très fréquent | Œdème, rétention hydrosodée ⁵ |

¹Données provenant de l'expérience depuis la commercialisation de 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.

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 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 par 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 pivot 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 %), les céphalées (16 %), et les anomalies de la fonction hépatique (16 %).

Une analyse groupée des études pédiatriques non contrôlées menées dans l'HTAP avec le bosentan 32 mg en comprimé dispersible (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 pivot 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 %), l'hypertension pulmonaire (artérielle) (20 %), la rhinopharyngite (17 %), la fièvre (15 %), les vomissements (13 %), la bronchite (10 %), les douleurs abdominales (10 %) et la 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, 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 comprimé dispersible 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 le 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 bosentan et le groupe des patients recevant le 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 ≥ 3 x LSN ont été observées chez 11,2 % des patients traités par bosentan contre 2,4 % des patients traités par placebo. Des élévations jusqu'à ≥ 8 x LSN ont été observées chez 3,6 % des patients traités par bosentan et 0,4 % des patients sous placebo. Les élévations des aminotransférases hépatiques étaient associées avec des augmentations de la bilirubine (≥ 2 x LSN) sans preuve d'obstruction biliaire chez 0,2 % (5 patients) traités par 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 ≥ 3 x LSN ont été observées chez 2 % des patients.

Dans l'étude FUTURE-4 incluant 13 nouveau-nés avec HTPPN traités par 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 ≥ 3 x 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 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 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 l'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 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 contrôlée randomisée 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 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 comparés au placebo. 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) |
| Effets traitement | - 22,6 % | | 19 | |
| IC 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 %, l'intervalle de confiance IC 95 % 20 -94 %, $p = 0,0114$. Cette réduction résultait d'une moindre progression des symptômes. 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 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 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 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 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 du traitement $24 \pm 2,0$ 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 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 (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 $1,9 \pm 0,7$ 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 était 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 sclérodémie 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.

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 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, comprimé dispersible, 64 enfants âgés de 3 mois à 11 ans et présentant une HTAP stable, ont été randomisés pour recevoir 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 patients, 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) (sildénafile) seul (35,9 %), du bosentan seul (10,9 %), et une association de bosentan, iloprost et sildénafile [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. Basé 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 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 nécessité d'oxygénation extra-corporelle par membrane [ECMO] ou l'initiation d'un traitement par vasodilatateur pulmonaire et ceci pour une durée maximale 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 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 95 % : 1,17 ; 6,95) dans le groupe bosentan et 2,9 jours (IC 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 95 % : 3,21 ; 12,21) dans le groupe bosentan et 8,6 jours (IC 95 % : 3,71 ; 9,66) dans le groupe placebo (p = 0,24).
- Un échec au 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.

Administration concomitante avec l'époprosténol

L'administration concomitante 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 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 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 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 impliquées 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.

Comparaison entre les formulations

Dans une étude pharmacocinétique en crossover (AC-052-116) 16 sujets adultes volontaires sains ont reçu 62,5 mg de bosentan sous forme de comprimés pelliculés dosés à 62,5 mg ou 64 mg de bosentan sous forme de comprimés dispersibles dosés à 32 mg. L'exposition systémique au bosentan après administration du comprimé dispersible était inférieure à celle observée après administration du comprimé pelliculé (rapport des moyennes géométriques des aires sous la courbe ASC_{0-∞} : 0,87 [IC 90 % : 0,78, 0,97]).

Les T_{max} et T_{1/2} du bosentan n'étaient pas significativement différentes en fonction de la formulation de bosentan.

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 rubrique 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'autoinducteur 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) : 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 : 3 577 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 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 FUTURE-3, 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 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.

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 de bosentan à l'état d'équilibre était de 360 [IC 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 : 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 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 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, comparés 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, 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 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 bosentan chez le rat mâle et femelle, 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 pré-implantation 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 observés après le sevrage. La dose maximale avant la survenue d'un événement indésirable (NOAEL) était respectivement de 21 fois (à 21 jours du post-partum) et 2,3 fois (à 69 jours du 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^{ème} jour de post-partum. À l'âge adulte (le 69^{ème} jour du 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

Cellulose microcristalline
Phosphate d'hydrogène de calcium anhydre
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Acide tartrique
Arome Tutti frutti
Aspartam (E951)
Acésulfame potassique
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

Les parties restantes du comprimé dispersible divisé peuvent être conservées à température ambiante et doivent être utilisées dans les 7 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

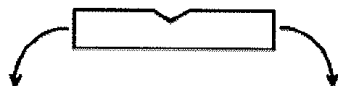
Plaquettes thermoformées Aluminium /Aluminium « peel-push » contenant 14 comprimés dispersibles.
Etuils contenant 56 comprimés dispersibles.

6.6 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 dissout.

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.

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

EU/1/02/220/006

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 [http:// www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/).

ANNEXE II

- A. FABRICANT (S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT.**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs incluant les rapports sur la toxicité hépatique pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quarter, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

- **Plan de Gestion des Risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque.**

Le programme éducatif est composé d'une Carte de Signal Patient que le patient doit porter sur lui. L'objectif de la Carte de Signal Patient est de présenter aux patients des informations importantes sur la sécurité d'emploi qu'ils doivent connaître avant et pendant le traitement par Tracleer.

La Carte de Signal Patient fournie dans la boîte a pour objectif :

- de faciliter la connaissance du patient de la nécessité de bilans hépatiques réguliers.
- d'informer directement les patientes de la nécessité d'éviter toute grossesse et de s'assurer que des mesures de contraception efficaces sont utilisées.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
ETUIS CONTENANT 14, 56 ET 112 COMPRIMES**

ETUI EXTERIEUR / PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tracleer 62,5 mg, comprimés pelliculés

bosentan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés

56 comprimés pelliculés

112 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale

Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PREMTION

EXP : {MM/YYYY}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/220/001
EU/1/02/220/002
EU/1/02/220/003

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Tracleer 62,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
ETUIS CONTENANT 56 ET 112 COMPRIMES**

ETUI EXTERIEUR / PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tracleer 125 mg, comprimés pelliculés

bosentan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 comprimés pelliculés

112 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/YYYY}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/220/004
EU/1/02/220/005

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Tracleer 125 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
ETUIS CONTENANT 56 COMPRIMES**

ETUI EXTERIEUR / PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tracleer 32 mg comprimés dispersibles.
bosentan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé dispersible contient 32 mg de bosentan (sous forme de monohydrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Aspartam (E951), voir la notice pour des informations complémentaires.
Aspartam (E951) peut être dangereux pour les sujets atteints de phénylcétonurie.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 comprimés dispersibles (14 x 4)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/YYYY}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/220/006

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Tracleer 32 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE
ETUIS CONTENANT 56 COMPRIMES**

ETUI EXTERIEUR ET ÉTIQUETTE DE FLACONS/ FLACONS

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tracleer 62,5 mg, comprimés pelliculés

bosentan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas avaler le dessicant.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/YYYY}

À utiliser dans les 30 jours après la première ouverture.

Date d'ouverture :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/220/007

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE (UNIQUEMENT APPLICABLE AU CARTON)

Tracleer 62,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D (UNIQUEMENT APPLICABLE AU CARTON)

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS (UNIQUEMENT APPLICABLE AU CARTON)

PC
SN
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE
ETUIS CONTENANT 56 COMPRIMES**

ETUI EXTERIEUR ET ÉTIQUETTE DE FLACONS/ FLACONS

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tracleer 125 mg, comprimés pelliculés

bosentan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT TRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas avaler le dessicant.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/YYYY}

À utiliser dans les 30 jours après la première ouverture.

Date d'ouverture :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/220/008

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE (UNIQUEMENT APPLICABLE AU CARTON)

Tracleer 125 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D (UNIQUEMENT APPLICABLE AU CARTON)

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS (UNIQUEMENT APPLICABLE AU CARTON)

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDEES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tracleer 62,5 mg, comprimés

bosentan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Janssen-Cilag Int

3. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/YYYY}

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tracleer 125 mg, comprimés

bosentan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Janssen-Cilag Int

3. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/YYYY}

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tracleer 32 mg comprimés dispersibles
bosentan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Janssen-Cilag Int

3. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/YYYY}

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

CARTE DE SIGNAL PATIENT

((Recto de la page))

Alertes importantes pour la sécurité d'emploi de Tracleer (bosentan)

Cette carte contient des informations importantes concernant Tracleer. Lire attentivement cette carte avant de commencer votre traitement par Tracleer.

Votre nom : _____

Votre médecin traitant : _____

Si vous avez des questions concernant Tracleer n'hésitez pas à demander conseil à votre médecin.

Janssen-Cilag International NV

((Intérieur de la carte - 1))

Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants merci de lire cette page attentivement.

Grossesse

Tracleer peut nuire au développement de votre futur bébé. En conséquence, vous ne devez pas prendre Tracleer si vous êtes enceinte et vous ne devez pas non plus devenir enceinte pendant que vous êtes traitée par Tracleer.

En outre, si vous souffrez d'une hypertension artérielle pulmonaire, la survenue d'une grossesse peut aggraver les symptômes de votre maladie. Si vous pensez être enceinte, informez votre médecin ou votre gynécologue.

Contraception

Une contraception basée sur des hormones, telle que des contraceptifs oraux ou une pilule contraceptive, des injections, des implants d'hormone, ou une contraception par patch ne suffit pas à elle seule à assurer une contraception efficace chez les femmes qui sont traitées par Tracleer. Vous devez y associer un autre mode de contraception mécanique par barrière, tel qu'un préservatif, un diaphragme ou une éponge vaginale. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous pourriez avoir à votre médecin ou votre gynécologue. Complétez avec tous les détails le dos de cette carte et donnez-la à votre médecin ou votre gynécologue à votre prochaine visite.

Vous devez faire un test de grossesse avant l'initiation d'un traitement par Tracleer et chaque mois pendant tout le traitement même si vous pensez que vous n'êtes pas enceinte.

Date du premier test mensuel : _____

((Verso de la page))

Contraception

Utilisez-vous ou prenez-vous des contraceptifs ?

Oui

Non

Si oui, écrivez les noms de ces contraceptifs ici :

Prenez cette carte avec vous lors de votre prochaine visite chez votre médecin ou votre gynécologue. Elle/il pourra vous conseiller si vous avez besoin d'utiliser une méthode de contraception complémentaire ou alternative.

((Intérieur de la carte - 2))

EXAMENS SANGUINS POUR VERIFIER LES FONCTIONS HEPATIQUES

Quelques patients traités par Tracleer ont présenté des anomalies du bilan hépatique. Pendant le traitement par Tracleer, votre médecin vous prescrira des examens de sang réguliers pour vérifier votre fonction hépatique.

**N'OUBLIEZ PAS DE FAIRE UN BILAN HEPATIQUE TOUS LES MOIS.
UN TEST SUPPLEMENTAIRE SERA REALISE 2 SEMAINES APRES TOUTE
AUGMENTATION DE LA POSOLOGIE.**

Date du premier bilan hépatique : _____

VOTRE CALENDRIER DES TESTS HEPATIQUES MENSUELS

| | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Jan. _____ | <input type="checkbox"/> Mai _____ | <input type="checkbox"/> Sept. _____ |
| <input type="checkbox"/> Fév. _____ | <input type="checkbox"/> Juin _____ | <input type="checkbox"/> Oct. _____ |
| <input type="checkbox"/> Mars _____ | <input type="checkbox"/> Juil. _____ | <input type="checkbox"/> Nov. _____ |
| <input type="checkbox"/> Avril _____ | <input type="checkbox"/> Août _____ | <input type="checkbox"/> Déc. _____ |

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Tracleer 62,5 mg comprimés pelliculés

Tracleer 125 mg comprimés pelliculés

bosentan

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Tracleer et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tracleer
3. Comment prendre Tracleer
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Tracleer
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Tracleer et dans quels cas est-il utilisé

Les comprimés de Tracleer contiennent du bosentan, qui bloque une hormone présente naturellement dans l'organisme appelée endothéline-1(ET-1), qui provoque le rétrécissement des vaisseaux sanguins. Tracleer entraîne une dilatation des vaisseaux sanguins et appartient à la classe des médicaments appelée « antagonistes des récepteurs de l'endothéline ».

Tracleer est utilisé pour traiter :

- **L'hypertension artérielle pulmonaire.** L'hypertension artérielle pulmonaire (ou HTAP) est une maladie due à un rétrécissement important des vaisseaux sanguins dans les poumons qui provoque une augmentation trop élevée de la pression sanguine dans les vaisseaux sanguins (artères) situés au niveau des poumons et qui transportent le sang du cœur vers les poumons. Cette pression réduit la quantité d'oxygène qui peut arriver dans le sang au niveau des poumons, rendant les activités physiques plus difficiles. Tracleer dilate les artères situées au niveau des poumons, afin de faciliter le travail de pompe du cœur pour faire circuler le sang dans les artères. Ainsi, la pression sanguine au niveau du poumon est diminuée ce qui a pour conséquence de soulager les symptômes.

Tracleer est utilisé pour traiter les patients atteints d'HTAP en classe fonctionnelle III pour améliorer la tolérance à l'effort (capacité à pratiquer une activité physique) et les symptômes. La « classe fonctionnelle » correspond au niveau de sévérité de la maladie : « la classe III » est définie par une limitation marquée de l'activité physique. Une certaine amélioration peut également être observée chez des patients en classe fonctionnelle II. « La classe II » est définie par une limitation légère de l'activité physique.

L'origine des hypertensions artérielles pulmonaires pour lesquelles Tracleer est indiqué peut être :

- Primitive (sans cause identifiée ou familiale)
- Causée par la sclérodermie (également appelée sclérodermie systémique, une maladie provoquant des anomalies du tissu conjonctif qui soutient la peau et d'autres organes)

- Causée par une anomalie cardiaque congénitale (existant dès la naissance) avec shunts (communications anormales) entraînant un flux de sang anormal à travers le cœur et les poumons.
- **Les ulcères digitaux** (plaies sur les doigts des mains et des pieds) chez les patients adultes souffrant d'une maladie appelée sclérodermie. Tracleer réduit le nombre de nouveaux ulcères qui peuvent apparaître sur les doigts des mains et des pieds.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tracleer

Ne prenez jamais Tracleer

- **Si vous êtes allergique au bosentan** ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- **si vous avez certains problèmes hépatiques** (parlez-en à votre médecin)
- **si vous êtes enceinte, ou bien si vous n'utilisez pas de contraception fiable alors que vous êtes en âge d'avoir des enfants.** Voir ci-dessous rubriques : « Contraception » et « Autres médicaments et Tracleer »
- **si vous êtes traité(e) par la ciclosporine A** (médicament utilisé après une transplantation ou pour soigner un psoriasis)

Si un de ces cas s'applique à vous, informez-en votre médecin.

Avertissements et précautions

Examens que vous fera faire votre médecin avant de commencer votre traitement

- un examen sanguin pour vérifier votre fonction hépatique
- un examen sanguin pour vérifier que vous n'avez pas d'anémie (diminution du taux des globules rouges)
- un test de grossesse si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants.

Il a été trouvé chez quelques patients prenant Tracleer des tests de la fonction hépatique anormaux et une anémie (diminution du taux d'hémoglobine).

Examens sanguins qui seront prescrits par votre médecin pendant votre traitement

Pendant le traitement par Tracleer, votre médecin prévoira des examens sanguins réguliers pour vérifier s'il y a des changements de votre fonction hépatique et du taux d'hémoglobine.

Pour tous ces examens veuillez vous référer également à votre Carte de Signal Patient (à l'intérieur de chaque boîte de Tracleer comprimés). Il est important que ces examens de sang soient réalisés régulièrement et pendant toute la durée du traitement par Tracleer. Nous vous suggérons d'écrire la date de votre examen le plus récent et également celle de votre prochain examen (demandez à votre médecin cette date) sur la Carte de Signal Patient, pour vous aider à vous rappeler quand votre prochain examen est à effectuer.

Examens sanguins pour vérifier votre fonction hépatique

Cet examen sera fait tous les mois pendant toute la durée de votre traitement par Tracleer. Un examen sera également réalisé 2 semaines après toute augmentation de la posologie.

Examen sanguin pour rechercher une anémie

Ces examens doivent être faits tous les mois pendant les 4 premiers mois de traitement, puis tous les 3 mois, car il peut apparaître une anémie chez les patients traités par Tracleer.

Si les résultats des examens sont anormaux, votre médecin peut décider de réduire votre posologie ou d'arrêter votre traitement par Tracleer et de faire des examens complémentaires pour en rechercher la cause.

Enfants et adolescents

Tracleer n'est pas recommandé en pédiatrie chez les patients atteints de sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs. Voir également la rubrique 3 : Comment prendre Tracleer.

Autres médicaments et Tracleer

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez :

- De la ciclosporine A (un médicament utilisé après une transplantation ou pour traiter le psoriasis), qui ne doit pas être utilisée en association avec Tracleer.
- Du sirolimus ou du tacrolimus, qui sont des médicaments utilisés après une transplantation, car ils ne sont pas recommandés en association avec Tracleer.
- Du glibenclamide (un médicament utilisé pour traiter le diabète), de la rifampicine (un médicament utilisé pour traiter la tuberculose), du fluconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques), du kétoconazole (un médicament utilisé pour traiter le syndrome de Cushing) ou de la névirapine (un médicament pour traiter une infection par le VIH) car ces médicaments ne sont pas recommandés en association avec Tracleer.
- D'autres médicaments pour traiter l'infection par le VIH, qui peuvent demander une surveillance spécifique lorsqu'ils sont utilisés en association avec Tracleer.
- Des contraceptifs hormonaux qui ne sont pas efficaces comme unique méthode de contraception quand vous prenez Tracleer. A l'intérieur de la boîte de comprimés Tracleer vous trouverez une Carte de Signal Patient que vous devez lire attentivement. Votre médecin et/ou votre gynécologue vous prescriront la méthode de contraception qui vous sera la mieux adaptée.
- D'autres médicaments destinés au traitement de l'hypertension pulmonaire : sildénafil et tadalafil.
- De la warfarine (un agent anticoagulant).
- De la simvastatine (utilisée pour traiter l'hypercholestérolémie).

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Tracleer n'a pas ou peu d'influence sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Toutefois, Tracleer peut entraîner une hypotension (baisse de votre pression sanguine) qui peut vous donner des sensations de vertiges, affecter votre vision et diminuer votre capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. En conséquence, si vous avez des sensations vertigineuses ou si votre vision est trouble pendant que vous prenez Tracleer, vous ne devez pas conduire ou utiliser des outils ou des machines.

Femmes en âge d'avoir des enfants

Ne prenez PAS Tracleer si vous êtes enceinte ou si vous envisagez de le devenir.

Tests de grossesse

Tracleer peut avoir un effet néfaste sur l'enfant conçu avant ou pendant la prise du traitement. Si vous êtes en âge où la survenue d'une grossesse est possible, votre médecin vous demandera de faire un test de grossesse avant que vous commenciez à prendre Tracleer, et régulièrement ensuite tant que vous prendrez du Tracleer.

Contraception

S'il est possible que vous deveniez enceinte, vous devez avoir une méthode de contraception fiable tant que vous êtes traitée par Tracleer. Votre médecin ou votre gynécologue vous conseillera sur les méthodes de contraception fiables pendant votre traitement par Tracleer. Comme Tracleer peut rendre inefficace une contraception hormonale (telle que pilule, injection, implant ou patch), une telle méthode à elle seule peut ne pas être fiable. En conséquence, si vous utilisez une contraception hormonale vous devez également utiliser un mode de contraception mécanique par barrière (tel qu'un préservatif féminin, un diaphragme, une éponge contraceptive, ou votre partenaire doit également utiliser un préservatif). A l'intérieur de votre boîte de comprimés Tracleer vous trouverez une Carte de Signal Patient. Vous devez compléter cette carte et la donner à votre médecin à votre prochaine visite de façon à ce que votre médecin ou votre gynécologue puisse déterminer si vous avez besoin d'une méthode de contraception complémentaire ou alternative fiable. Un test de grossesse mensuel est recommandé pendant tout votre traitement par Tracleer et tant que vous serez en âge d'avoir un enfant.

Informez immédiatement votre médecin en cas de grossesse pendant que vous prenez Tracleer, ou si vous envisagez une grossesse dans un avenir proche.

Allaitement

Le bosentan passe dans votre lait maternel. Il vous est conseillé de ne pas allaiter lors du traitement par Tracleer, car on ne sait pas si ce médicament, présent dans le lait maternel, peut nuire à votre bébé. Parlez-en à votre médecin.

Fertilité

Si vous êtes un homme et que vous prenez Tracleer, il est possible que ce médicament diminue le nombre de vos spermatozoïdes. Il ne peut être exclu que cela puisse affecter votre capacité à concevoir un enfant. Parlez-en à votre médecin si vous avez des questions ou des préoccupations à ce sujet.

Tracleer contient du sodium

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

3. Comment prendre Tracleer

Le traitement par Tracleer doit uniquement être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire ou de la sclérodémie systémique. Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

Tracleer avec des aliments et boissons

Tracleer peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Dose recommandée :

Adultes

Le traitement chez l'adulte est généralement débuté pendant les 4 premières semaines de traitement avec 62,5 mg deux fois par jour (matin et soir), puis votre médecin vous conseillera généralement de prendre un comprimé de 125 mg deux fois par jour, en fonction de votre réaction à Tracleer.

Enfants et adolescents

La dose recommandée pour les enfants ne concerne que le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Pour les enfants âgés de 1 an et plus, le traitement par Tracleer est généralement débuté par 2 mg/kg de poids corporel deux fois par jour (matin et soir). Votre médecin vous conseillera sur la dose qui vous convient.

Tracleer est également disponible sous forme de comprimés dispersibles dosés à 32 mg, qui permet d'adapter la dose en cas d'administration chez les enfants et les patients de faible poids corporel ou ayant des difficultés à avaler des comprimés pelliculés.

Si vous avez l'impression que l'effet de Tracleer est trop fort ou trop faible, parlez-en à votre médecin afin de savoir si votre posologie nécessite d'être changée.

Comment prendre Tracleer

Les comprimés doivent être pris (matin et soir), avalé avec de l'eau. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

Si vous avez pris plus de Tracleer que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés que ce qui vous a été prescrit, consultez un médecin immédiatement.

Si vous oubliez de prendre Tracleer

Si vous oubliez de prendre Tracleer, prenez-le dès que vous le remarquez ; continuez ensuite à le prendre aux heures habituelles. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Tracleer

Arrêter brusquement votre traitement par Tracleer peut entraîner une aggravation de vos symptômes. N'interrompez pas votre traitement sans l'avis de votre médecin. Si le traitement par Tracleer doit être interrompu, la posologie sera diminuée sur une période de quelques jours avant l'arrêt complet des prises.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus sévères avec Tracleer sont :

- Des anomalies de la fonction hépatique qui peuvent survenir chez plus d'une personne sur 10
- Une anémie (baisse des globules rouges dans le sang) qui peut survenir jusqu'à chez une personne sur 10. L'anémie peut occasionnellement nécessiter des transfusions de sang.

La surveillance de votre fonction hépatique et des globules sanguins sera réalisée régulièrement pendant votre traitement par Tracleer (voir rubrique 2). Il est important que vous réalisiez ces examens comme prescrits par votre médecin.

Les signes qui montrent que votre foie ne marche pas normalement incluent :

- Nausées (envie de vomir)
- vomissements
- fièvre (température élevée)
- douleurs au niveau de l'estomac (abdomen)
- jaunisse (coloration jaune de votre peau ou du blanc de vos yeux)
- urine de couleur foncée
- démangeaisons de la peau
- léthargie ou sensation de fatigue (fatigue inexplicable ou sensation d'épuisement)
- syndrome pseudo-grippal (douleurs articulaires et douleurs musculaires avec fièvre)

Si vous ressentez l'un de ces signes, **parlez-en à votre médecin immédiatement.**

Autres effets indésirables :

Très fréquents (peut survenir chez plus d'une personne sur 10)

- Maux de tête
- Œdèmes (gonflements des jambes ou des chevilles ou autres signes de rétention hydrosodée)

Fréquents (peut survenir jusqu'à chez une personne sur 10)

- «Flush » ou rougeurs de la peau
- Réactions d'hypersensibilité (ou allergie) incluant un aspect inflammatoire de la peau, démangeaisons et éruption cutanée
- Reflux gastro-œsophagien (reflux acide dans l'œsophage)
- Diarrhée
- Syncope (évanouissement)

- Palpitations (battements du cœur rapides ou irréguliers)
- Pression sanguine basse
- Congestion nasale

Peu fréquents (peut survenir jusqu'à chez une personne sur 100)

- Thrombocytopénie (diminution du nombre des plaquettes dans le sang)
- Neutropénie/leucopénie (diminution du nombre de globules blancs dans le sang)
- Résultats anormaux (élevés) des analyses de sang destinées à contrôler la fonction hépatique avec des hépatites (inflammation au niveau du foie) incluant une possible aggravation d'une hépatite sous-jacente et/ ou d'un ictère (coloration jaune de votre peau ou du blanc de vos yeux)

Rares (peut survenir jusqu'à chez une personne sur 1000)

- Anaphylaxie (réaction allergique généralisée), angio-œdème (gonflement, plus fréquemment autour des yeux, des lèvres, de la langue ou de la gorge)
- Cirrhose (séquelles) du foie, insuffisance hépatique (troubles graves de la fonction hépatique)

Une vision trouble a également été signalée à une fréquence non connue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Effets indésirables chez les enfants et les adolescents

Les effets indésirables qui ont été rapportés chez les enfants traités par Tracleer sont les mêmes que ceux des adultes.

Déclaration des effets indésirables.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le **système national de déclaration décrit en Annexe V** . En signalant les effets indésirables, vous contribuerez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tracleer

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur la plaquette thermoformée après « EXP ».

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

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.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères.

Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Tracleer

- **Tracleer 62,5 mg comprimés pelliculés : La substance active** est le bosentan monohydrate. Chaque comprimé contient 62,5 mg de bosentan (sous forme de monohydrate).
- **Tracleer 125 mg comprimés pelliculés : La substance active** est le bosentan monohydrate. Chaque comprimé contient 125 mg de bosentan (sous forme de monohydrate).
- **Les autres composants du noyau du comprimé** sont l'amidon de maïs, l'amidon pré-gélatinisé, le carboxyméthylamidon sodique de type A, la povidone, le dibéhénate de glycérol et le stéarate de magnésium. **Le pelliculage** contient de l'hypromellose, du triacétate de glycérol, du talc, du dioxyde de titane (E171), de l'oxyde de fer jaune (E172), de l'oxyde de fer rouge (E172) et de l'éthylcellulose.

Comment se présente Tracleer et contenu de l'emballage extérieur

Tracleer 62,5 mg comprimés pelliculés

Tracleer 62,5 mg comprimés pelliculés sont de couleur blanc-orangé, ronds, sur lesquels est gravé « 62,5 » sur une face.

Les plaquettes thermoformées PVC/PE/PVDC/Aluminium contiennent **14 comprimés pelliculés**. Etais contenant 14, 56 ou 112 comprimés pelliculés (Tracleer 62,5 mg comprimés pelliculés).

Les flacons en polyéthylène haute densité blancs avec dessicant (gel de silice) contiennent 56 comprimés pelliculés. Etais contenant 56 comprimés pelliculés (Tracleer 62,5 mg comprimés pelliculés).

Ne pas avaler le dessicant.

Tracleer 125 mg comprimés pelliculés.

Tracleer 125 mg comprimés pelliculés sont de couleur blanc-orangé, ovales, sur lesquels est gravé « 125 » sur une face.

Les plaquettes thermoformées PVC/PE/PVDC/ Aluminium contiennent **14 comprimés pelliculés**. Etais contenant 56 ou 112 comprimés pelliculés (Tracleer 125 mg comprimés pelliculés).

Les flacons en polyéthylène haute densité blancs avec dessicant (gel de silice) contiennent 56 comprimés pelliculés. Etais contenant 56 comprimés pelliculés (Tracleer 125 mg comprimés pelliculés).

Ne pas avaler le dessicant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgique

Fabricant:

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy

Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Notice : Information de l'utilisateur

Tracleer 32 mg comprimés dispersibles bosentan

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Tracleer et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tracleer
3. Comment prendre Tracleer
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Tracleer
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Tracleer et dans quels cas est-il utilisé

Les comprimés de Tracleer contiennent du bosentan, qui bloque une hormone présente naturellement dans l'organisme appelée endothéline-1 (ET-1), qui provoque le rétrécissement des vaisseaux sanguins. Tracleer, donc entraîne une dilatation des vaisseaux sanguins et appartient à la classe des médicaments appelée « antagonistes des récepteurs de l'endothéline ».

Tracleer est utilisé pour traiter :

- **L'hypertension artérielle pulmonaire.** L'hypertension artérielle pulmonaire (ou HTAP) est une maladie due à un rétrécissement important des vaisseaux sanguins dans les poumons qui provoque une augmentation trop élevée de la pression sanguine dans les vaisseaux sanguins (artères) situés au niveau des poumons et qui transportent le sang du cœur vers les poumons. Cette pression réduit la quantité d'oxygène qui peut arriver dans le sang au niveau des poumons, rendant les activités physiques plus difficiles. Tracleer dilate les artères situées au niveau des poumons, afin de faciliter le travail de pompe du cœur pour faire circuler le sang dans les artères. Ainsi, la pression sanguine au niveau du poumon est diminuée ce qui a pour conséquence de soulager les symptômes.

Tracleer est utilisé pour traiter les patients atteints d'HTAP en classe fonctionnelle III pour améliorer la tolérance à l'effort (capacité à pratiquer une activité physique) et les symptômes. La « classe fonctionnelle » correspond au niveau de sévérité de la maladie : « la classe III » est définie par une limitation marquée de l'activité physique. Une certaine amélioration peut également être observée chez des patients en classe fonctionnelle II. « La classe II » est définie par une limitation légère de l'activité physique. L'origine des hypertensions artérielles pulmonaires pour lesquelles Tracleer est indiqué peut être :

- Primitive (sans cause identifiée ou familiale)
- Causée par la sclérodémie (également appelée sclérodémie systémique, une maladie provoquant des anomalies du tissu conjonctif qui soutient la peau et d'autres organes)
- Causée par une anomalie cardiaque congénitale (existant dès la naissance) avec shunts (communications anormales) entraînant un flux de sang anormal à travers le cœur et les poumons.

- **Les ulcères digitaux** (plaies sur les doigts des mains et des pieds) chez les patients adultes souffrant d'une maladie appelée sclérodermie. Tracleer réduit le nombre de nouveaux ulcères qui peuvent apparaître sur les doigts des mains et des pieds.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tracleer

Ne prenez jamais Tracleer

- **si vous êtes allergique au bosentan** ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- **si vous avez certains problèmes hépatiques** (parlez-en à votre médecin)
- **si vous êtes enceinte, ou bien si vous n'utilisez pas de contraception fiable alors que vous êtes en âge d'avoir des enfants.** Voir ci-dessous rubriques « Contraception » et « Autres médicaments et Tracleer »
- **si vous êtes traité(e) par la ciclosporine A** (médicament utilisé après une transplantation ou pour soigner un psoriasis)

Si un de ces cas s'applique à vous, informez-en votre médecin.

Avertissements et précautions

Examens que vous fera faire votre médecin avant de commencer votre traitement

- un examen sanguin pour vérifier votre fonction hépatique
- un examen sanguin pour vérifier que vous n'avez pas d'anémie (diminution du taux des globules rouges)
- un test de grossesse si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants.

Il a été trouvé chez quelques patients prenant Tracleer des tests de la fonction hépatique anormaux et une anémie (diminution du taux d'hémoglobine).

Examens sanguins qui seront prescrits par votre médecin pendant votre traitement

Pendant le traitement par Tracleer, votre médecin prévoira des examens sanguins réguliers pour vérifier s'il y a des changements de votre fonction hépatique et du taux d'hémoglobine.

Pour tous ces examens veuillez vous référer également à votre Carte de Signal Patient (à l'intérieur de chaque boîte de Tracleer comprimés). Il est important que ces examens de sang soient réalisés régulièrement et pendant toute la durée du traitement par Tracleer. Nous vous suggérons d'écrire la date de votre examen le plus récent et également celle de votre prochain examen (demandez à votre médecin cette date) sur la Carte de Signal Patient, pour vous aider à vous rappeler quand votre prochain examen est à effectuer.

Examens sanguins pour vérifier votre fonction hépatique

Cet examen sera fait tous les mois pendant toute la durée de votre traitement par Tracleer. Un examen sera également réalisé 2 semaines après toute augmentation de la posologie.

Examen sanguin pour rechercher une anémie

Ces examens doivent être faits tous les mois pendant les 4 premiers mois de traitement, puis tous les 3 mois, car il peut apparaître une anémie chez les patients traités par Tracleer.

Si les résultats des examens sont anormaux, votre médecin peut décider de réduire votre posologie ou d'arrêter votre traitement par Tracleer et de faire des examens complémentaires pour en rechercher la cause.

Enfants et adolescents

Tracleer n'est pas recommandé en pédiatrie chez les patients atteints de sclérodermie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs. Voir également la rubrique 3 : Comment prendre Tracleer.

Autres médicaments et Tracleer

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez :

- De la ciclosporine A (un médicament utilisé après une transplantation ou pour traiter le psoriasis), qui ne doit pas être utilisée en association avec Tracleer.
- Du sirolimus ou du tacrolimus, qui sont des médicaments utilisés après une transplantation, car ils ne sont pas recommandés en association avec Tracleer.
- Du glibenclamide (un médicament utilisé pour traiter le diabète), de la rifampicine (un médicament utilisé pour traiter la tuberculose), du fluconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques), du kétoconazole (un médicament utilisé pour traiter le syndrome de Cushing) ou de la névirapine (un médicament pour traiter une infection par le VIH) car ces médicaments ne sont pas recommandés en association avec Tracleer.
- D'autres médicaments pour traiter l'infection par le VIH, qui peuvent demander une surveillance spécifique lorsqu'ils sont utilisés en association avec Tracleer.
- Des contraceptifs hormonaux qui ne sont pas efficaces comme unique méthode de contraception quand vous prenez Tracleer. A l'intérieur de la boîte de comprimés Tracleer vous trouverez une Carte de Signal Patient que vous devez lire attentivement. Votre médecin et/ou votre gynécologue vous prescriront la méthode de contraception qui vous sera la mieux adaptée.
- D'autres médicaments destinés au traitement de l'hypertension pulmonaire : sildénafil et tadalafil.
- De la warfarine (un agent anticoagulant).
- De la simvastatine (utilisée pour traiter l'hypercholestérolémie).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Tracleer n'a pas ou peu d'influence sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Toutefois, Tracleer peut entraîner une hypotension (baisse de votre pression sanguine) qui peut vous donner des sensations de vertiges, affecter votre vision et diminuer votre capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. En conséquence, si vous avez des sensations vertigineuses ou si votre vision est trouble pendant que vous prenez Tracleer vous ne devez pas conduire ou utiliser des outils ou des machines.

Femmes en âge d'avoir des enfants

Ne prenez PAS Tracleer si vous êtes enceinte ou si vous envisagez de le devenir.

Tests de grossesse

Tracleer peut avoir un effet néfaste sur l'enfant conçu avant ou pendant la prise du traitement. Si vous êtes en âge où la survenue d'une grossesse est possible, votre médecin vous demandera de faire un test de grossesse avant que vous commenciez à prendre Tracleer, et régulièrement ensuite tant que vous prendrez du Tracleer.

Contraception

S'il est possible que vous deveniez enceinte, vous devez avoir une méthode de contraception fiable tant que vous êtes traitée par Tracleer. Votre médecin ou votre gynécologue vous conseillera sur les méthodes de contraception fiables pendant votre traitement par Tracleer. Comme Tracleer peut rendre inefficace une contraception hormonale (telle que pilule, injection, implant ou patch), une telle méthode à elle seule peut ne pas être fiable. En conséquence, si vous utilisez une contraception hormonale vous devez également utiliser un mode de contraception mécanique par barrière (tel qu'un préservatif féminin, un diaphragme, une éponge contraceptive, ou votre partenaire doit également utiliser un préservatif). A l'intérieur de votre boîte de comprimés Tracleer vous trouverez une Carte Signal Patient. Vous devez compléter cette carte et la donner à votre médecin à votre prochaine visite de façon à ce que votre médecin ou votre gynécologue puisse déterminer si vous avez besoin d'une méthode de contraception complémentaire ou alternative fiable. Des tests de grossesse mensuels sont recommandés pendant tout votre traitement par Tracleer et tant que vous serez en âge d'avoir un enfant.

Informez immédiatement votre médecin en cas de grossesse pendant que vous prenez Tracleer, ou si vous envisagez une grossesse dans un avenir proche.

Allaitement

Le bosentan passe dans votre lait maternel. Il vous est conseillé de ne pas allaiter lors du traitement par Tracleer, car on ne sait pas si ce médicament, présent dans le lait maternel, peut nuire à votre bébé. Parlez-en à votre médecin.

Fertilité

Si vous êtes un homme et que vous prenez Tracleer, il est possible que ce médicament diminue le nombre de vos spermatozoïdes. Il ne peut être exclu que cela puisse affecter votre capacité à concevoir un enfant. Parlez-en à votre médecin si vous avez des questions ou des préoccupations à ce sujet.

Tracleer contient de l'aspartam et du sodium

Ce médicament contient 3,7 mg d'aspartam par comprimé dispersible. L'aspartam est une source de phénylalanine. Il peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement par l'organisme.

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

3. Comment prendre Tracleer

Le traitement par Tracleer doit uniquement être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire ou de la sclérodémie systémique. Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

Tracleer avec des aliments et boissons

Tracleer peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Dose recommandée :

Adultes

Le traitement chez l'adulte est généralement débuté pendant les 4 premières semaines de traitement avec 62,5 mg deux fois par jour (matin et soir), puis votre médecin vous conseillera généralement de prendre un comprimé de 125 mg deux fois par jour, en fonction de votre réaction à Tracleer.

Enfants et adolescents

La dose recommandée pour les enfants ne concerne que le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Pour les enfants de 1 an et plus, le traitement par Tracleer est généralement débuté par 2 mg/kg de poids corporel deux fois par jour (matin et soir). Votre médecin vous conseillera sur la dose qui vous convient.

Si nécessaire le comprimé dispersible peut être divisé en 4 parties égales selon les marques de cassure prédécoupées sur la surface.

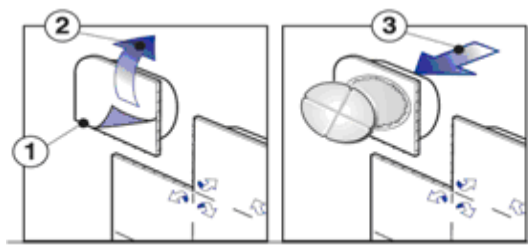
Si vous avez l'impression que l'effet de Tracleer est trop fort ou trop faible, parlez-en à votre médecin afin de savoir si votre posologie nécessite d'être changée.

Comment prendre Tracleer

Les comprimés doivent être pris (matin et soir), avalé avec de l'eau. Les comprimés peuvent être pris au cours ou non d'un repas.

Le comprimé dispersible est contenu dans une plaquette thermoformée ne pouvant être ouverte par un enfant.

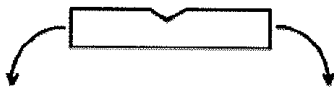
Pour retirer le comprimé dispersible :



1. Séparer l'alvéole unitaire de la plaquette thermoformée le long des perforations
2. Décoller le film de dessus
3. Pousser le médicament à travers la feuille d'aluminium.

Chaque comprimé dispersible sera dissout dans l'eau pour faire un médicament sous forme liquide. Pour réaliser une forme liquide, mettre le comprimé dans une cuillère contenant une quantité d'eau permettant de recouvrir le comprimé. Attendre environ une minute jusqu'à ce que le comprimé soit complètement dissout, et ensuite avaler tout le liquide. Pour être sûr que tout le médicament a bien été administré et ne reste pas dans la cuillère, remettre un peu d'eau dans la cuillère et avaler son contenu. Si possible, buvez un verre d'eau pour vous assurer que tout le médicament est bien pris.

Si nécessaire, le comprimé dispersible peut être divisé en le cassant selon les lignes de coupures prédécoupées à la surface. Pour cela tenez le comprimé entre le pouce et l'index sur l'un des bords de la ligne de marque de cassure, avec la ligne de cassure présentée vers le haut, et casser le comprimé le long de la marque de cassure (voir figure ci-après).



Si vous avez pris plus de Tracleer que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés que ce qui vous a été prescrit, consultez un médecin immédiatement.

Si vous oubliez de prendre Tracleer

Si vous oubliez de prendre Tracleer, prenez-le dès que vous le remarquez; continuez ensuite à le prendre aux heures habituelles. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Tracleer

Arrêter brusquement votre traitement par Tracleer peut entraîner une aggravation de vos symptômes. N'interrompez pas votre traitement sans l'avis de votre médecin. Si le traitement par Tracleer doit être interrompu, la posologie sera diminuée sur une période de quelques jours avant l'arrêt complet des prises.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus sévères avec Tracleer sont :

- Des anomalies de la fonction hépatique qui peuvent survenir chez plus d'une personne sur 10
- Une anémie (baisse des globules rouges dans le sang) qui peut survenir jusqu'à chez une personne sur 10. L'anémie peut occasionnellement nécessiter des transfusions de sang.

La surveillance de votre fonction hépatique et des globules sanguins sera réalisée régulièrement pendant votre traitement par Tracleer (voir rubrique 2). Il est important que vous réalisiez ces examens comme prescrits par votre médecin.

Les signes qui montrent que votre foie ne marche pas normalement incluent :

- nausées (envie de vomir)
- vomissements
- fièvre (température élevée)
- douleurs au niveau de l'estomac (abdomen)
- jaunisse (coloration jaune de votre peau ou du blanc de vos yeux)
- urine de couleur foncée
- démangeaisons de la peau
- léthargie ou sensation de fatigue (fatigue inexplicée ou sensation d'épuisement)
- syndrome pseudo-grippal (douleurs articulaires et douleurs musculaires avec fièvre)

Si vous ressentez l'un de ces signes, **parlez-en à votre médecin immédiatement.**

Autres effets indésirables :

Très fréquents (peut survenir chez plus d'une personne sur 10)

- Maux de tête
- Œdèmes (gonflements des jambes ou des chevilles ou autres signes de rétention hydro-sodée)

Fréquents (peut survenir jusqu'à chez une personne sur 10)

- « Flush » ou rougeurs de la peau
- Réactions d'hypersensibilité (ou allergie) incluant un aspect inflammatoire de la peau, démangeaisons et éruption cutanée
- Reflux gastro-œsophagien (reflux acide dans l'œsophage)
- Diarrhée
- Syncope (évanouissement)
- Palpitations (battements du cœur rapides ou irréguliers)
- Pression sanguine basse
- Congestion nasale

Peu fréquents (qui peuvent survenir jusqu'à chez une personne sur 100)

- Thrombocytopénie (diminution du nombre des plaquettes dans le sang)
- Neutropénie/leucopénie (diminution du nombre de globules blancs dans le sang)
- Résultats anormaux (élevés) des analyses de sang destinées à contrôler la fonction hépatique avec des hépatites (inflammation au niveau du foie) incluant une possible aggravation d'une hépatite sous-jacente et/ou d'un ictère (coloration jaune de votre peau ou du blanc de vos yeux)

Rares (qui peuvent survenir jusqu'à chez une personne sur 1000)

- Anaphylaxie (réaction allergique généralisée), angio-œdème (gonflement, plus fréquemment autour des yeux, des lèvres, de la langue ou de la gorge)
- Cirrhose (séquelles) du foie, insuffisance hépatique (troubles graves de la fonction hépatique)

Une vision trouble a également été signalée à une fréquence non connue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Effets indésirables chez les enfants et les adolescents

Les effets indésirables qui ont été rapportés chez les enfants traités par Tracleer sont les mêmes que ceux des adultes.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuerez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tracleer

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur la plaquette thermoformée après « EXP ».

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Les parties restantes du comprimé dispersible divisé peuvent être conservées à température ambiante et doivent être utilisées dans les 7 jours.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Tracleer

- La substance active est le bosentan monohydrate. Chaque comprimé dispersible contient 32 mg de bosentan (sous forme de monohydrate).
- Les autres composants du noyau du comprimé sont : la cellulose microcristalline, phosphate d'hydrogène de calcium anhydre, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, acide tartrique, arôme Tutti Frutti, aspartam (E951, merci de lire les informations supplémentaires à la fin de la rubrique 2), acésulfame potassique, stéarate de magnésium.

Comment se présente Tracleer et contenu de l'emballage extérieur

Tracleer 32 mg comprimés dispersibles. Comprimés dispersibles jaune pâle à blanc crème, en forme de trèfle, quadrisécables sur une face, marqués avec « 32 » sur l'autre face.

Plaquettes thermoformées « peel –push » contenant 14 comprimés dispersibles : étuis contenant 56 comprimés dispersibles.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant:

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse

Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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