

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Tracleer 62,5 mg, comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimés pelliculés :

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

## **4. DONNEES 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 associée
- l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec syndrome d'Eisenmenger.

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

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

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

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

#### Hypertension artérielle pulmonaire

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

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

Chez les enfants âgés de 2 ans ou plus, il n'y a pas d'étude contrôlée bien conduite permettant d'établir la dose optimale d'entretien. Toutefois, des études pharmacocinétiques réalisées chez des enfants ont montré des concentrations plasmatiques du bosentan en moyenne inférieures par rapport à l'adulte ainsi que l'absence d'augmentation lorsque la dose de Tracleer était augmentée au-dessus de 2mg/kg de poids corporel deux fois par jour (voir rubrique 5.2). Au vu de ces résultats pharmacocinétiques, des doses supérieures apparaissent peu susceptibles d'être plus efficaces, et la possibilité d'une augmentation du risque

d'effets indésirables ne peut être formellement exclue chez les jeunes enfants si la posologie est augmentée. Aucune étude clinique n'a été conduite pour comparer le rapport bénéfice/risque de 2mg/kg par rapport à 4 mg/kg de poids corporel deux fois par jour chez les enfants.

Il n'existe qu'une expérience clinique limitée chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

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

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

### *Interruption du traitement*

Il existe peu de données concernant les conséquences de l'interruption brutale du traitement par Tracleer. Aucune observation n'a suggéré un effet rebond. Toutefois, afin d'éviter une détérioration clinique conséquente d'un potentiel effet rebond, une diminution progressive de la posologie (diminution de moitié de la dose pendant 3 à 7 jours) est recommandée avant d'interrompre le traitement. Une surveillance accrue est recommandée pendant cette période.

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

### Sclérodémie systémique avec ulcères digitaux évolutifs

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

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

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

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

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

### Populations à risque

#### *Posologie chez l'insuffisant hépatique*

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

#### *Posologie chez l'insuffisant rénal*

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

### *Posologie chez les sujets âgés*

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

#### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients 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 aminotransférases (ASAT) et/ou alanine aminotransférases (ALAT), supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale avant la mise en route du traitement (voir rubrique 4.4)
- Association à la cyclosporine A (voir rubrique 4.5)
- Grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- Femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes fiables de contraception (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.6)

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

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

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

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

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

#### Fonctions hépatiques

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

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

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

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

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

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

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

**Les taux d'aminotransférases sériques doivent être vérifiés dans les 3 jours suivant la reprise du traitement, puis après 2 semaines, puis selon les recommandations ci-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 le bosentan (voir rubrique 4.8). Dans les essais contrôlés contre placebo, les diminutions du taux d'hémoglobine induites par le bosentan se stabilisaient dans les 4 à 12 premières semaines de traitement. Il est recommandé de contrôler les taux d'hémoglobine avant le début du traitement, tous les mois pendant les 4 premiers mois de traitement puis tous les trimestres. Si une diminution cliniquement significative du taux d'hémoglobine est observée, un bilan clinique et des examens complémentaires doivent être réalisés afin d'en préciser la cause et de déterminer la conduite thérapeutique à envisager. Depuis la commercialisation, des cas d'anémie nécessitant des transfusions sanguines ont été rapportés (voir rubrique 4.8)

#### Femmes en âge de procréer

Tracleer ne doit être administré aux femmes en âge de procréer que si elles utilisent une méthode de contraception fiable (voir rubrique 4.5) et si le test de grossesse réalisé avant la mise en route du traitement est négatif (voir rubrique 4.6).

Avant l'initiation d'un traitement par Tracleer chez une femme en âge de procréer, l'absence de grossesse en cours devra être vérifiée, les conseils et informations appropriés pour le choix des méthodes de contraception devront être apportés aux patientes afin que soit mise en route une contraception fiable et adaptée. Patients et prescripteurs doivent être informés qu'en raison de potentielles interactions pharmacocinétiques, Tracleer peut rendre inefficace une contraception hormonale (voir rubrique 4.5) Par conséquent, les femmes en âge de procréer ne doivent pas utiliser pour seule contraception la méthode hormonale (incluant les contraceptifs oraux, injectables, transdermiques, et implantables) mais il conviendra de leur recommander une méthode de contraception complémentaire ou d'avoir recours à une autre méthode de contraception fiable. En cas de doute pour le choix de la contraception la mieux adaptée à sa patiente, l'avis auprès du gynécologue est recommandé.

Il existe un risque d'échec de la contraception hormonale au cours du traitement par Tracleer. De plus, la survenue d'une grossesse est un facteur aggravant de l'hypertension artérielle pulmonaire. Par conséquent,

afin de détecter la survenue d'une grossesse au stade le plus précoce possible, il est recommandé de réaliser un test de grossesse chaque mois.

### Maladie pulmonaire veino-occlusive

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

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

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez des patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une insuffisance cardiaque ventriculaire gauche. Toutefois, 1611 patients (804 patients traités par le bosentan et 807 patients traités par placebo) souffrant d'insuffisance cardiaque chronique sévère ont été traités pendant une durée moyenne de 1,5 an dans un essai randomisé contre placebo (Essai AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). Dans cet essai, il a été observé une augmentation de l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chronique au cours des 4 à 8 premières semaines de traitement par le bosentan, probablement en raison d'une augmentation de la rétention hydrosodée. Les manifestations signalées dans cet essai 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 (ex : la prise de poids), en particulier chez les patients présentant une dysfonction systolique sévère. En cas d'apparition de signes évocateurs d'une rétention hydrosodée, l'augmentation ou la mise en route d'un traitement diurétique sont recommandés. Un traitement diurétique doit être envisagé d'emblée chez les patients présentant des signes de rétention hydrosodée avant le début du traitement par Tracleer.

### Hypertension artérielle pulmonaire associée à l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)

Il existe des données limitées provenant d'étude clinique sur l'utilisation de Tracleer chez des patients souffrant d'HTAP associée à l'infection par le VIH, traités par des médicaments antirétroviraux (voir rubrique 5.1). Une étude 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 maximums ont été observées au cours des 4 premiers jours de traitement (voir rubrique 4.5). Lors de l'initiation d'un traitement par Tracleer chez des patients qui nécessitent un traitement par les inhibiteurs de protéase potentialisés par le ritonavir, il convient de rester vigilant tout particulièrement en ce qui concerne le risque éventuel d'hypotension ou d'altération du bilan hépatique. Une augmentation du risque de toxicité hépatique à long terme et des événements indésirables hématologiques ne peut être écartée quand Tracleer est utilisé en association avec des médicaments antirétroviraux. En raison de la possibilité d'interactions liées à l'effet inducteur du bosentan sur le CYP450 (voir rubrique 4.5), susceptibles d'affecter l'efficacité du traitement antirétroviral, ces patients doivent également être surveillés attentivement en ce qui concerne le contrôle de leur infection par le VIH.

### Hypertension pulmonaire due à une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Une étude exploratoire, non contrôlée, ayant pour objectif l'évaluation de la sécurité de bosentan a été conduite pendant 12 semaines chez 11 patients atteints d'hypertension pulmonaire due à une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère (stade III de la classification de GOLD). Une

augmentation de la ventilation minute et une diminution de la saturation artérielle en oxygène ont été observées, et l'événement indésirable le plus fréquent était la dyspnée régressant à l'arrêt du bosentan.

#### Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

*Glibenclamide* : Tracleer ne doit pas être associé avec le glibenclamide, en raison d'un risque accru d'augmentation des taux sériques d'aminotransférases hépatiques (voir rubrique 4.5). Un autre médicament antidiabétique sera utilisé chez les patients chez qui un traitement antidiabétique est indiqué.

*Fluconazole* : l'utilisation concomitante de Tracleer avec le fluconazole n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Bien que non étudiée, cette association est susceptible d'entraîner une augmentation importante des concentrations plasmatiques du bosentan.

*Rifampicine* : l'utilisation concomitante de Tracleer et de rifampicine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5)

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

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

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

Le bosentan est métabolisé par les isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4. L'inhibition de ces isoenzymes peut augmenter la concentration plasmatique du bosentan (voir kétoconazole). L'influence des inhibiteurs du CYP2C9 sur les concentrations plasmatiques du bosentan n'a pas été étudiée. La prudence est recommandée en cas d'association de ce type de produits. L'administration concomitante de fluconazole, qui inhibe principalement le CYP2C9, mais également le CYP3A4 dans une moindre mesure, peut entraîner une augmentation importante des concentrations plasmatiques du bosentan. Cette association n'est pas recommandée. Pour ces mêmes raisons, l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 (tel que le kétoconazole, l'itraconazole ou le ritonavir) et d'un inhibiteur du CYP2C9 (tel que le voriconazole) au cours d'un traitement par Tracleer n'est pas recommandée.

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

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

*Glibenclamide* : l'association du bosentan 125 mg deux fois par jour pendant 5 jours, diminue de 40% la concentration plasmatique du glibenclamide (un substrat du CYP3A4), pouvant entraîner une diminution de son effet hypoglycémiant. Les concentrations plasmatiques du bosentan sont également diminuées de 29%. De plus, une augmentation de la fréquence de l'élévation des taux sériques d'aminotransférases est observée chez les patients recevant les deux médicaments associés. Le glibenclamide et le bosentan inhibent tous deux la BSEP (Bile Salt Export Pump), ce qui pourrait expliquer l'élévation des taux sériques d'aminotransférases hépatiques. En conséquence, cette association ne doit pas être utilisée (voir rubrique 4.4.). Aucune donnée n'est disponible sur l'association de Tracleer avec les autres sulfonylurées.

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

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

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

*Kétoconazole* : l'association pendant 6 jours du bosentan 62,5 mg deux fois par jour avec le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, a augmenté d'un facteur deux environ les concentrations plasmatiques du bosentan. En conséquence, aucune adaptation de la posologie de Tracleer n'est à prévoir. Bien que non démontrée dans des études *in vivo*, une augmentation similaire des concentrations plasmatiques du bosentan est attendue avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que l'itraconazole ou le ritonavir). Toutefois, l'association à un inhibiteur du CYP3A4 expose les patients, faibles métaboliseurs du CYP2C9, à une augmentation du risque d'élévation des concentrations plasmatiques du bosentan pouvant entraîner des événements indésirables sévères.

*Rifampicine* : l'utilisation concomitante pendant 7 jours chez 9 volontaires sains de bosentan 125 mg, 2 fois par jour, et de rifampicine, un puissant inducteur de CYP2C9 et CYP3A4, a entraîné une diminution de 58% de la concentration plasmatique du bosentan. Cette diminution a atteint près de 90% chez un des sujets. Par conséquent, une diminution significative de l'effet du bosentan est attendue en cas d'administration concomitante avec la rifampicine. Des données concernant l'utilisation concomitante avec d'autres inducteurs de CYP3A4, ex : la carbamazépine, le phénobarbital, la phénitoïne et le millepertuis (*hypericum perforatum*) font défaut, néanmoins une diminution de l'exposition systémique du bosentan est attendue. Une réduction cliniquement significative de son efficacité ne peut pas être exclue dans ces situations.



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

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

*Digoxine* : l'administration pendant 7 jours de bosentan, à la dose de 500 mg deux fois par jour avec de la digoxine, diminue la SSC, la  $C_{max}$  et la  $C_{min}$  de la digoxine de 12%, 9% et 23%, respectivement. Le mécanisme de cette interaction peut être lié à une induction de la P-glycoprotéine. Cette interaction n'a a priori aucune incidence clinique.

*Lopinavir + ritonavir (et autres inhibiteurs des protéases potentialisés par le ritonavir)* : l'association du 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 résiduelles de bosentan environ 48 fois supérieures aux concentrations plasmatiques mesurées après administration du bosentan seul. Au 9<sup>ème</sup> jour de traitement, les concentrations plasmatiques n'étaient plus qu'environ 5 fois supérieures à celles obtenues après le bosentan administré seul. Ces résultats s'expliquent très probablement par un effet inhibiteur du ritonavir sur les protéines de transport du bosentan dans les hépatocytes et 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 association du bosentan pendant 9,5 jours, l'intensité de la diminution des concentrations plasmatiques de lopinavir et ritonavir est restée dans des proportions faibles pour lesquelles il n'est pas attendu de retentissement clinique (diminution d'environ 14% et 17%, respectivement). Toutefois, l'effet inducteur du bosentan peut ne pas avoir atteint son maximum, ce qui en pratique ne permet pas d'exclure la possibilité d'une diminution plus importante des concentrations plasmatiques des inhibiteurs de 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 néviparine qui potentiellement pourrait s'ajouter à celle du bosentan, il est recommandé de ne pas associer ces traitements.

## **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Les études réalisées chez l'animal ont montré une toxicité du bosentan sur les fonctions de reproduction (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).

### Utilisation chez les femmes en âge de procréer

Avant l'initiation d'un traitement par Tracleer chez la femme en âge de procréer, l'absence de grossesse en cours devra être vérifiée, les conseils et informations appropriés pour le choix des méthodes de contraception devront être apportés aux patientes afin que soit mise en route une contraception fiable et adaptée. Patients et prescripteurs doivent être informés qu'en raison de potentielles interactions pharmacocinétiques, Tracleer

peut rendre inefficace une contraception hormonale (voir rubrique 4.5). Par conséquent, les femmes en âge de procréer traitées par Tracleer ne doivent pas utiliser pour seule contraception la méthode hormonale (incluant les contraceptifs oraux, injectables, implantables ou trans-dermiques) mais il conviendra de leur recommander d'utiliser une méthode de contraception complémentaire ou d'avoir recours à une autre méthode de contraception fiable. En cas de doute pour le choix du mode de contraception le mieux adapté en fonction de la patiente, l'avis auprès d'un gynécologue est recommandé. Il existe un risque d'échec de la contraception hormonale au cours d'un traitement par Tracleer. De plus, la survenue d'une grossesse constitue un facteur aggravant de l'hypertension artérielle pulmonaire. Par conséquent, afin de détecter la survenue d'une grossesse au stade le plus précoce possible, il est recommandé de réaliser un test de grossesse chaque mois.

#### Allaitement

Il n'existe pas de données sur le passage du bosentan dans le lait maternel. En conséquence, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par Tracleer.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Tracleer peut entraîner des sensations vertigineuses qui peuvent affecter la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

Au cours de 20 études contrôlées contre placebo, conduites dans différentes indications thérapeutiques, un total de 2486 patients ont été traités avec du bosentan à une posologie quotidienne de 100 mg à 2000mg et 1838 patients ont reçu du placebo. La durée moyenne de traitement a été de 45 semaines. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (se produisant chez au moins 1% des patients traités par le bosentan et à une fréquence d'au moins 0,5 % supérieure à celle observée sous placebo) sont des céphalées (11,5% contre 9,8%), des oedèmes/rétentions hydro-sodées (13,2 % contre 10,9 %), des anomalies des tests de la fonction hépatique (10,9 % contre 4,6 %) et une anémie/diminution de l'hémoglobémie (9,9 % contre 4,9 %)

Le traitement avec le bosentan a été associé à des élévations dose-dépendantes des aminotransférases hépatiques sériques et des diminutions du taux d'hémoglobine (voir rubrique 4.4, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)

Les événements indésirables /effets indésirables rapportés à partir des 20 études contrôlées étudiant le bosentan comparativement au placebo sont classés par fréquence selon la convention suivante :très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1.000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10.000$  à  $< 1/1.000$ ) ; très rare ( $< 1/10.000$ ).

Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont mentionnés en caractères *italiques*, selon leur fréquence estimée sur la base des fréquences rapportées avec le bosentan dans les 20 études contrôlées contre placebo.

La détermination des fréquences ne prend pas en compte d'autres facteurs tels que la durée variable de l'étude, les conditions pré- existantes, et les caractéristiques du patient à l'initiation du traitement. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité. Il n'apparaît pas de différence cliniquement significative dans la survenue des effets indésirables en fonction de l'indication dans laquelle le bosentan a été utilisé.

<b>Classe organe</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Evénement indésirable</b>
Troubles hématologique et lymphatique	Fréquent	Anémie, diminution du taux d'hémoglobine (voir rubrique 4.4.)
	Non connu <sup>1</sup>	<i>Anémie ou diminution du taux d'hémoglobine nécessitant une transfusion sanguine</i>
	Peu fréquent	<i>Thrombocytopénie</i>
	Peu fréquent	<i>Neutropénie, leucopénie</i>
Troubles du système immunitaire	Fréquent	Réaction d'hypersensibilité (incluant dermatites, prurit et rash cutané) <sup>2</sup>
	Rare	<i>Anaphylaxie et/ou angioedème.</i>
Troubles du système nerveux	Très fréquent	Céphalées <sup>3</sup>
	Fréquent	<i>Syncope</i> <sup>4</sup>
Troubles cardiaques	Fréquent	<i>Palpitations</i> <sup>4</sup>
Troubles d'origine vasculaire	Fréquent	Bouffées vasomotrices
	Fréquent	<i>Hypotension</i> <sup>4</sup>
Troubles gastro-intestinaux	Fréquent	Reflux gastro-oesophagien Diarrhée
Troubles hépato-biliaires	Très fréquent	Anomalie du bilan hépatique (voir section 4.4)
	Peu fréquent	<i>Elévation des aminotransférases hépatiques associée à une hépatite et/ou un ictère (voir rubrique 4.4)</i>
	Rare	<i>Cirrhose hépatique, insuffisance hépatique</i>
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Erythème
Troubles généraux et aux sites d'administration	Très fréquent	Œdème, rétention hydro-sodées

<sup>1</sup> La fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles.

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

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

<sup>4</sup> Les types de réactions peuvent être également dus à la pathologie sous-jacente.<sup>5</sup>Œdèmes ou rétention hydro-sodée ont été rapportés chez 13,2% des patients sous bosentan et 10,9% des patients sous placebo.

Depuis la commercialisation, de rares cas de cirrhose hépatique ont été rapportés après un traitement prolongé par Tracleer chez des patients polymédicamentés et présentant des facteurs de co-morbidité multiples.

De rares cas d'insuffisance hépatique ont également été rapportés. Ces cas soulignent l'importance de la surveillance mensuelle de la fonction hépatique pendant toute la durée du traitement avec Tracleer et la nécessité de se conformer aux recommandations telles qu'elles figurent ci-dessus voir rubrique 4.4.

## Études pédiatriques non contrôlées chez les patients atteints d'HTAP (AC-052-356 [BREATHE-3] ; AC-052-365 [FUTURE 1])

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

### Anomalies biologiques

#### *Anomalies des tests hépatiques*

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

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

Sur l'ensemble des 20 études contrôlées contre placebo, des augmentations des aminotransférases hépatiques  $\geq 3$  fois la limite supérieure de la normale (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  $\geq 8$ xLSN 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 ( $\geq 2$ xLSN) sans preuve d'obstruction biliaire chez 0,2% (5 patients) traités par le bosentan et 0,3% (6 patients) sous placebo.

#### *Hémoglobine*

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

### **4.9 Surdosage**

Le bosentan a été administré en dose unique jusqu'à 2400 mg chez des volontaires sains et jusqu'à 2000 mg/jour pendant 2 mois à des patients souffrant de maladies autres que l'hypertension artérielle pulmonaire. La survenue de céphalées, d'intensité légère à modérée, a été l'événement indésirable le plus fréquent.

Un surdosage important est susceptible d'entraîner une hypotension prononcée nécessitant une assistance cardio-vasculaire. Depuis la commercialisation, il a été rapporté un cas de surdosage avec 10.000 mg de Tracleer chez un adolescent de sexe masculin. Les symptômes ont été nausées, vomissements, hypotension, vertiges, sudation, et troubles visuels. Avec le traitement de l'hypotension artérielle, les symptômes ont régressé totalement dans les 24 heures.

Note : le bosentan n'est pas éliminé par la dialyse.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres antihypertenseurs, code ATC : C02KX01

#### Mécanisme d'action

Le bosentan est un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline (ERA) présentant une affinité pour les deux récepteurs ET<sub>A</sub> et ET<sub>B</sub>. 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<sub>A</sub> et ET<sub>B</sub> situés sur l'endothélium et sur les cellules musculaires lisses. Les concentrations d'ET-1 dans les tissus et dans le plasma sont augmentées dans un certain nombre de pathologies cardio-vasculaires telles que l'hypertension artérielle pulmonaire, l'insuffisance cardiaque aiguë ou chronique, l'ischémie myocardique, l'hypertension artérielle systémique et l'athérosclérose, ainsi que dans des collagénoses comme la sclérodermie, suggérant un rôle pathogène de l'ET-1 dans ces affections. En l'absence d'antagoniste des récepteurs de l'endothéline, les concentrations d'ET-1 sont fortement corrélées à la sévérité et au pronostic de l'hypertension artérielle pulmonaire et de l'insuffisance cardiaque.

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

#### Efficacité

##### *Modèles animaux*

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

##### *Efficacité chez les patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire*

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

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

Le critère principal de chaque étude était la modification de la distance de marche de 6 minutes après 12 semaines pour la première étude et après 16 semaines pour la deuxième étude. Les deux études ont montré une augmentation significative de la distance parcourue au cours du test de marche sous bosentan. Les augmentations de la distance de marche corrigées par rapport au placebo ont été de 76 mètres ( $p = 0,02$ ; test-t) et de 44 mètres ( $p = 0,0002$ ; test de Mann-Whitney U) respectivement. La différence entre les deux groupes, 125 mg deux fois par jour et 250 mg deux fois par jour, n'a pas été statistiquement significative

mais il existe une tendance à une plus grande amélioration de la capacité à l'effort dans le groupe traité à 250 mg deux fois par jour.

L'amélioration de la distance de marche avec Tracleer est apparue dès la quatrième semaine de traitement, a été confirmée à la huitième semaine et s'est maintenue jusqu'à la 28<sup>e</sup> 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'hypertension artérielle pulmonaire a été observée chez les patients traités par du bosentan. Une amélioration des scores d'intensité de la dyspnée pendant les tests de marche a été observée chez les patients traités par du bosentan. Dans l'étude clinique AC-052-352, 92% des 213 patients étaient initialement classés dans la classe fonctionnelle OMS III et 8% dans la classe IV. Le traitement par du bosentan a conduit à une amélioration de la classe fonctionnelle chez 42,4% des patients (30,4% dans le groupe placebo). Le changement global de la classe fonctionnelle au cours des deux études a été significativement meilleur pour les patients traités par du bosentan que pour les patients traités par placebo. Le traitement par du bosentan a réduit significativement la fréquence des aggravations cliniques à 28 semaines, comparé au groupe placebo (10,7% contre 37,1% respectivement;  $p = 0,0015$ ).

Dans une étude contrôlée versus placebo, en double-aveugle, multicentrique (AC-052-364 [EARLY]), 185 patients souffrant d'HTAP en classe fonctionnelle OMS II (distance de marche moyenne à 6 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. Le tableau ci-dessous décrit les analyses réalisées conformément au protocole initial de l'étude.

	RVP (dyn.sec/cm <sup>5</sup> )		Distance de marche à 6 minutes (mètres)	
	Placebo (n=88)	Bosentan (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Valeur initiale; moyenne (DS)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Modification par rapport à la valeur initiale ; moyenne (DS)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Effet traitement	-22,6%		19	
IC 95%	-34, -10		-4, 42	
Valeur de p	<0,0001		0,0758	

RVP = résistances vasculaires pulmonaires.

La fréquence des cas d'aggravation clinique, définie selon le critère composite incluant la survenue d'un épisode de progression des symptômes ou l'hospitalisation pour HTAP ou le décès, était significativement

réduite dans le groupe traité par bosentan comparativement au placebo : réduction du risque relatif 77%, IC 95 % 20%-94%,  $p=0,0114$ . Cette réduction résultait d'une moindre progression des symptômes dans le groupe bosentan par rapport au groupe placebo. Le nombre d'hospitalisation pour aggravation de l'HTAP était de une dans le groupe bosentan et trois dans le groupe placebo. Un seul décès s'est produit dans chacun des 2 groupes pendant les 6 mois de l'étude en double aveugle, et aucune conclusion ne peut donc en être tirée concernant la survie.

Des données à long terme ont été obtenues à partir des 173 patients qui ont été traités par le bosentan durant la phase contrôlée et/ou qui étaient passés du placebo au traitement par le bosentan dans l'extension en ouvert de l'étude EARLY. La durée moyenne d'exposition au traitement par le bosentan était de  $3,6 \pm 1,8$  ans (jusqu'à 6,1 ans), avec 73% de patients traités au minimum pendant 3 ans et 62% de patients traités au minimum pendant 4 ans. Les patients pouvaient recevoir d'autres traitements de l'HTAP conformément aux dispositions de l'étude en ouvert. Une hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou héritable avait été diagnostiquée chez la majorité des patients (61%). Au final, 78% des patients se sont maintenus en classe fonctionnelle OMS II ou ont amélioré leur classe fonctionnelle. Le taux de survie estimé selon la méthode de Kaplan-Meier était de 90% et 85% respectivement à 3 et 4 ans après l'initiation du traitement. Sur ces mêmes périodes, 88% et 79 % des patients n'ont pas eu d'aggravation de leur HTAP (définie comme toute cause de décès, transplantation pulmonaire, atrioseptostomie 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 hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle OMS III, associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec syndrome d'Eisenmenger ont reçu du bosentan 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines suivi par du bosentan 125 mg deux fois par jour pendant les 12 semaines suivantes (n = 37, dont 31 avait un shunt bi-directionnel prédominant droite - gauche). L'objectif principal était d'établir l'absence d'aggravation de l'hypoxie avec un traitement par le bosentan. Après 16 semaines de traitement, la moyenne de la saturation en oxygène était augmentée de 1% (IC 95% [-0,7 - 2,8% ]) comparée au placebo (n= 17 patients), montrant ainsi que le bosentan n'avait pas aggravé l'hypoxémie. Une réduction significative de la moyenne des résistances vasculaires pulmonaires était observée dans le groupe traité par Tracleer (avec un effet prédominant observé dans le sous-groupe de patients avec un shunt intracardiaque bidirectionnel). Après 16 semaines, l'augmentation moyenne de la distance parcourue au cours du test de marche de 6 minutes, corrigée par rapport au placebo, était de 53 mètres ( $p = 0,0079$ ), traduisant l'amélioration de la tolérance à l'effort. 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 du bosentan 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines suivi par du bosentan 125 mg deux fois par jour pendant les 12 semaines suivantes. Après 16 semaines de traitement, une amélioration significative de la tolérance à l'effort a été observée par rapport aux données initiales : l'augmentation moyenne de la distance de marche pendant 6 minutes était de +91,4 mètres par rapport à la valeur moyenne de 332,6 mètres avant le début du traitement ( $p < 0,001$ ). Il ne peut être tiré aucune conclusion formelle concernant les effets du bosentan sur l'efficacité des traitements antirétroviraux. Une augmentation de la charge virale VIH a été observée chez 5 patients (voir rubrique 4.4).

Il n'existe pas d'étude démontrant l'effet bénéfique d'un traitement par Tracleer sur la survie. Toutefois la survie à long terme a été évaluée chez les 235 patients qui ont été traités par du bosentan dans les 2 études pivots contrôlées contre placebo (essai AC-052-351 et essai AC-052-352) et/ou dans leurs 2 extensions, non contrôlées, en ouvert. La durée moyenne d'exposition au bosentan a été de  $1,9 \pm 0,7$  ans [(min : 0,1 an ; max. : 3,3 ans) ] et les patients ont été suivis en moyenne pendant 2,0 ans ( $\pm 0,6$ ). La majorité de ces patients présentait une hypertension artérielle pulmonaire primitive (72%) et étaient en classe fonctionnelle OMS III (84%) à la mise en route du traitement par bosentan. Le taux de survie estimé selon la méthode de Kaplan-

Meier sur l'ensemble de cette population était de 93% et de 84% après respectivement un et deux ans depuis l'initiation du traitement par le bosentan. La survie estimée dans le sous-groupe de patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une 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 traités par le bosentan.

#### *Etude réalisée chez les enfants atteints d'hypertension artérielle pulmonaire*

Un essai a été conduit chez des enfants présentant une hypertension artérielle pulmonaire. Cet essai, en ouvert et non contrôlé, a été conduit avec le bosentan sous forme de comprimés pelliculés chez 19 enfants présentant une hypertension artérielle pulmonaire (essai AC-052-356[BREATHE-3] incluant 10 patients avec hypertension artérielle pulmonaire primitive et 9 patients avec hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale). Cet essai était essentiellement conçu comme une étude pharmacocinétique (voir rubrique 5.2). Les patients étaient répartis en 3 groupes selon leur poids corporel et recevaient une dose déterminée en fonction de leur poids corporel pendant 12 semaines. A l'inclusion dans l'essai, la moitié des patients de chacun des groupes était traitée par époprosténol intraveineux. La dose d'époprosténol n'a pas été modifiée pendant toute la durée de l'étude. L'âge des patients était compris entre 3 et 15 ans. Au moment de leur entrée dans l'essai, les patients étaient soit en classe fonctionnelle OMS II (n = 15 patients, 79%), soit en classe fonctionnelle OMS III (n = 4 patients, 21%).

Les paramètres hémodynamiques ont été mesurés chez 17 patients. Comparée aux données de base, l'augmentation moyenne de l'index cardiaque était de 0,5 l/min/m<sup>2</sup>, 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<sup>-5</sup>. L'amélioration de ces paramètres hémodynamiques par rapport aux valeurs à l'inclusion était du même ordre de grandeur avec ou sans administration concomitante d'époprosténol. Les résultats des tests à l'effort à 12 semaines étaient extrêmement variables et aucune des variations par rapport aux valeurs à l'inclusion n'a été significative.

#### *Association avec l'époprosténol*

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

#### *Sclérodémie systémique avec ulcères digitaux.*

Deux études randomisées, multicentriques, en double aveugle, contrôlées contre placebo, ont été réalisées respectivement chez 122 patients adultes (essai AC-052-101[RAPIDS-1]) et 190 patients adultes (essai AC-052-331[ RAPIDS-2]) atteints de sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux (soit des ulcères digitaux évolutifs, soit des antécédents d'ulcères digitaux au cours de l'année précédente). Dans l'essai AC-052-331, les patients devaient avoir au moins un ulcère digital débuté récemment, et au cours des 2 essais 85% des patients avaient un ulcère digital évolutif à l'état initial. Après 4 semaines de traitement par du bosentan à la posologie de 62,5 mg 2 fois par jour, la posologie d'entretien étudiée dans les 2 études était de 125 mg 2 fois par jour. La durée du traitement en double aveugle était de 16 semaines dans l'essai AC-052-401 et 24 semaines dans l'essai AC-052-331.

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

Le critère principal pour les 2 essais était le nombre de nouveaux ulcères digitaux survenus entre l'état initial et la fin de l'essai. Le traitement par le bosentan a permis de réduire le nombre de nouveaux ulcères digitaux pendant la durée du traitement, comparé au groupe traité par le placebo. Dans l'essai AC-052-401, pendant



16 semaines de traitement en double aveugle, les patients du groupe bosentan ont développé en moyenne 1,4 nouvel ulcère digital vs 2,7 nouveaux ulcères digitaux dans le groupe placebo ( $p=0,0042$ ). Dans l'essai AC-052-331, pendant les 24 semaines de traitement en double aveugle, les résultats correspondant étaient respectivement 1,9 vs 2,7 nouveaux ulcères digitaux ( $p=0,0351$ ).

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

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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

### Absorption

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

### Distribution

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

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

### Biotransformation et élimination

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

Après l'administration de doses répétées, les concentrations plasmatiques du bosentan diminuent progressivement à des niveaux correspondant à 50%–65% des concentrations observées après l'administration d'une dose unique. Cette diminution est probablement due à une auto-induction des enzymes hépatiques impliqués dans le métabolisme du bosentan. L'équilibre est obtenu en 3 à 5 jours.

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

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

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

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

#### Pharmacocinétique dans des populations particulières

Compte tenu de l'ensemble des valeurs étudiées pour chacune des variables, le profil pharmacocinétique du bosentan ne semble pas être influencé de façon significative par le sexe, le poids, la race ou l'âge dans la population adulte. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez l'enfant de moins de 2 ans.

#### *Enfants*

La pharmacocinétique après administration unique ou répétée a été étudiée chez des enfants présentant une hypertension artérielle pulmonaire et ayant reçu une dose de bosentan sous forme de comprimés pelliculés déterminée en fonction de leur poids corporel (voir rubrique 5.1, AC-052-356 [BREATHE-3]). Les résultats ont montré une diminution de l'exposition au bosentan en fonction du temps, en relation avec les propriétés connues d'autoinducteur enzymatique du bosentan. Les valeurs moyennes de l'aire sous la courbe (SSC (CV%)) de bosentan chez les enfants traités par 31,25, 62,5 ou 125 mg deux fois par jour étaient respectivement de 3496 (49), 5428 (79), et 6124 (27) ng·h/ml et étaient inférieures à la valeur de 8149 (47) ng·h/ml observée chez les patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire et recevant 125 mg de bosentan deux fois par jour. A l'état stable, l'exposition systémique mesurée dans chacun des groupes d'enfants pesant 10–20 kg, 20–40 kg et > 40 kg correspondait respectivement à 43%, 67%, et 75% de la valeur observée chez l'adulte.

Dans une seconde étude pharmacocinétique (AC-052-365 [FUTURE 1]), 36 enfants âgés de 2 à 11 ans présentant une hypertension artérielle pulmonaire ont été traités à la posologie de 2 et 4 mg/kg deux fois par jour avec les comprimés dispersibles. La pharmacocinétique du bosentan n'était pas linéaire à ces posologies. A l'état d'équilibre les concentrations plasmatiques de bosentan administré per os aux doses de 2 et 4 mg/kg étaient superposables. La surface sous la courbe (SSC) des concentrations plasmatiques était de 3577 ng.h.ml à la dose de 2 mg/kg deux fois par jour et 3371 ng.h.ml à la dose de 4 mg/kg deux fois par jour. L'exposition moyenne mesurée chez les enfants était environ la moitié de l'exposition moyenne mesurée chez les adultes qui recevaient 125 mg deux fois par jour correspondant à la posologie d'entretien préconisée chez les adultes, mais il apparaissait de larges zones de recouvrement avec les résultats de l'exposition obtenus chez les adultes.

Au vu des résultats des études BREATHE-3 et FUTURE - 1, il semble que, les concentrations plasmatiques de bosentan atteignent un plateau chez l'enfant à partir 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 chez l'enfant n'entraînera pas d'augmentation des expositions systémiques.

Les conséquences de ces résultats en termes d'hépatotoxicité ne sont pas connues. Il n'a pas été retrouvé d'effet significatif en fonction du sexe ou de l'administration concomitante d'époprostenol sur le profil de pharmacocinétique de bosentan.

#### *Insuffisance hépatique*

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

La pharmacocinétique du bosentan et de son métabolite principale 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 hypertension artérielle pulmonaire 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 48-053 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 principale 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, comparé aux sujets présentant une fonction rénale normale. Aucune modification de la posologie n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Il n'existe aucune expérience clinique chez les patients dialysés. Considérant les propriétés physico-chimiques du bosentan et sa forte affinité pour les protéines plasmatiques, l'élimination du bosentan par la dialyse est peu probable (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

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

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

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

Les études de fertilité chez le rat mâle et femelle, réalisées à des concentrations plasmatiques respectivement de 21 et 43 fois les concentrations thérapeutiques, n'ont montré aucun effet sur le nombre, sur la mobilité et la viabilité des spermatozoïdes, ni sur l'accouplement ou sur la fertilité; aucun effet indésirable n'a été rapporté sur le développement de la pré-implantation et de l'implantation de l'embryon.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé :

Amidon de maïs  
Amidon pré-gélatinisé  
Carboxyméthylamidon sodique  
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

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

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

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

Actelion Registration Ltd  
BSI Building 13<sup>th</sup> Floor  
389 Chiswick High Road  
Londres W4 4AL  
Royaume-Uni

**8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

Date de première autorisation : 15 mai 2002

Date de renouvellement : 15 mai 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 125 mg, comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimés pelliculés :

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

## **4. DONNEES CLINIQUES**

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 (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II (voir rubrique 5.1)

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

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

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

#### Hypertension artérielle pulmonaire

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

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

Chez les enfants âgés de 2 ans ou plus, il n'y a pas d'étude contrôlée bien conduite permettant d'établir la dose optimale d'entretien. Toutefois, des études pharmacocinétiques réalisées chez des enfants ont montré des concentrations plasmatiques du bosentan en moyenne inférieure par rapport à l'adulte ainsi que l'absence d'augmentation des concentrations plasmatiques lorsque la dose administrée de Tracleer était supérieure à 2mg/kg de poids corporel deux fois par jour (voir rubrique 5.2). Au vu de ces résultats pharmacocinétiques, des doses supérieures apparaissent peu susceptibles d'être plus efficaces, et la possibilité d'une augmentation du risque d'effets indésirables ne peut être formellement exclue chez les

jeunes enfants si la posologie est augmentée. Aucune étude clinique n'a été conduite pour comparer le rapport bénéfice/risque de 2mg/kg de poids corporel par rapport à 4 mg/kg deux fois par jour chez les enfants.

Il n'existe qu'une expérience clinique limitée chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

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

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

#### *Interruption du traitement*

Il existe peu de données concernant les conséquences de l'interruption brutale du traitement par Tracleer. Aucune observation n'a suggéré un effet rebond. Toutefois, afin d'éviter une détérioration clinique consécutive d'un potentiel effet rebond, une diminution progressive de la posologie (diminution de moitié de la dose pendant 3 à 7 jours) est recommandée avant d'interrompre le traitement. Une surveillance accrue est recommandée pendant cette période.

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

#### Sclérodémie systémique avec ulcères digitaux évolutifs

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

Le traitement par Tracleer sera initié à la posologie de 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines, et la posologie sera ensuite augmentée jusqu'à la posologie d'entretien de 125 mg deux fois par jour. L'expérience acquise dans cette indication, dans le cadre des études cliniques contrôlées, est limitée à 6 mois (voir rubrique 5.1)

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

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

#### Populations à risque

##### *Posologie chez l'insuffisant hépatique*

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

### *Posologie chez l'insuffisant rénal*

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

### *Posologie chez les sujets âgés*

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

## **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients 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 aminotransférases (ASAT) et/ou alanine aminotransférases (ALAT), supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale avant la mise en route du traitement (voir rubrique 4.4)
- Association à la cyclosporine A (voir rubrique 4.5)
- Grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- Femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes fiables de contraception (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.6)

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

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

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

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

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

### Fonctions hépatiques

L'augmentation des taux sériques d'aminotransférases hépatiques, aspartate et alanine aminotransférases (ASAT et/ou ALAT), observée avec le bosentan est dose-dépendante. Ces anomalies du bilan hépatique apparaissent généralement au cours des 26 premières semaines de traitement mais peuvent également apparaître plus tardivement au cours du traitement (voir rubrique 4.8). Cette augmentation de l'activité sérique des transaminases pourrait être en partie liée à une inhibition compétitive de l'élimination des sels biliaires par les hépatocytes. D'autres mécanismes qui n'ont pas encore été clairement déterminés, pourraient également être impliqués quand apparaît une perturbation des fonctions hépatiques. Un mécanisme immuno-allergique ou la possibilité d'une accumulation du bosentan dans les hépatocytes entraînant une 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. 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	Confirmer l'anomalie par un autre bilan hépatique; si l'augmentation est confirmée, une décision doit être prise au cas par cas pour soit continuer le traitement par Tracleer, éventuellement à une posologie réduite, soit arrêter le traitement par Tracleer (voir rubrique 4.2). Poursuivre le contrôle des aminotransférases au moins toutes les 2 semaines. Si les taux reviennent à leurs valeurs de base, la poursuite ou la réintroduction de Tracleer pourront être envisagées selon les modalités décrites ci-dessous.
> 5 et ≤ 8 LSN	Confirmer l'anomalie par un autre bilan hépatique; si l'augmentation est confirmée, arrêter le traitement et reconstrôler les aminotransférases au moins toutes les 2 semaines. Si les taux de transaminases reviennent à leurs valeurs de base, la réintroduction de Tracleer pourra être envisagée selon les modalités décrites ci-dessous.
> 8 LSN	Le traitement doit être arrêté et Tracleer ne doit pas être réintroduit.

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

##### **Ré-introduction de Tracleer :**

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

**Les taux d'aminotransférases sériques doivent être vérifiés dans les 3 jours suivant la reprise du traitement, puis après 2 semaines, puis selon les recommandations ci-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 le bosentan (voir rubrique 4.8). Dans les essais contrôlés contre placebo, les diminutions du taux d'hémoglobine induites par le bosentan se stabilisaient dans les 4 à 12 premières semaines de traitement. Il est recommandé de contrôler les taux d'hémoglobine avant le début du traitement, tous les mois pendant les 4 premiers mois de traitement puis tous les trimestres. Si une diminution cliniquement significative du taux d'hémoglobine est observée, un bilan clinique et des examens complémentaires doivent être réalisés afin d'en préciser la cause et de déterminer la conduite thérapeutique à envisager. Depuis la commercialisation, des cas d'anémie nécessitant des transfusions sanguines ont été rapportés (voir rubrique 4.8)

#### **Femmes en âge de procréer**

Tracleer ne doit être administré aux femmes en âge de procréer que si elles utilisent une méthode de contraception fiable (voir rubrique 4.5) et si le test de grossesse réalisé avant la mise en route du traitement est négatif (voir rubrique 4.6).

Avant l'initiation d'un traitement par Tracleer chez une femme en âge de procréer, l'absence de grossesse en cours devra être vérifiée, les conseils et informations appropriés pour le choix des méthodes de contraception devront être apportés aux patientes afin que soit mise en route une contraception fiable et adaptée. Patients et prescripteurs doivent être informés qu'en raison de potentielles interactions pharmacocinétiques, Tracleer peut rendre inefficace une contraception hormonale (voir rubrique 4.5) Par conséquent, les femmes en âge de

procréer ne doivent pas utiliser pour seule contraception la méthode hormonale (incluant les contraceptifs oraux, injectables, transdermiques, et implantables) mais il conviendra de leur recommander une méthode de contraception complémentaire ou d'avoir recours à une autre méthode de contraception fiable. En cas de doute pour le choix de la contraception la mieux adaptée à sa patiente, l'avis auprès du gynécologue est recommandé.

Il existe un risque d'échec de la contraception hormonale au cours du traitement par Tracleer. De plus, la survenue d'une grossesse est un facteur aggravant de l'hypertension artérielle pulmonaire. Par conséquent, afin de détecter la survenue d'une grossesse au stade le plus précoce possible, il est recommandé de réaliser un test de grossesse chaque mois.

#### Maladie pulmonaire veino-occlusive

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

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

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez des patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une insuffisance cardiaque ventriculaire gauche. Toutefois, 1611 patients (804 patients traités par le bosentan 807 patients traités par placebo) souffrant d'insuffisance cardiaque chronique sévère ont été traités pendant une durée moyenne de 1,5 an dans un essai randomisé contre placebo (Essai AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). Dans cet essai, il a été observé une augmentation de l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chronique au cours des 4 à 8 premières semaines de traitement par le bosentan, probablement en raison d'une augmentation de la rétention hydrosodée. Les manifestations signalées dans cet essai 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 (ex : la prise de poids), en particulier chez les patients présentant une dysfonction systolique sévère. En cas d'apparition de signes évocateurs d'une rétention hydrosodée, l'augmentation ou la mise en route d'un traitement diurétique sont recommandés. Un traitement diurétique doit être envisagé d'emblée chez les patients présentant des signes de rétention hydrosodée avant le début du traitement par Tracleer.

#### Hypertension artérielle pulmonaire associée à l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)

Il existe des données limitées provenant d'étude clinique sur l'utilisation de Tracleer chez des patients souffrant d'HTAP associée à l'infection par le VIH, traités par des médicaments antirétroviraux (voir rubrique 5.1). Une étude d'interaction entre le bosentan et l'association lopinavir + ritonavir conduite chez des volontaires sains a mis en évidence une augmentation des concentrations plasmatiques du bosentan, dont les valeurs maximums ont été observées au cours des 4 premiers jours de traitement (voir rubrique 4.5). Lors de l'initiation d'un traitement par Tracleer chez des patients qui nécessitent un traitement par les inhibiteurs de protéase potentialisés par le ritonavir, il convient de rester vigilant tout particulièrement en ce qui concerne le risque éventuel d'hypotension ou d'altération du bilan hépatique. Une augmentation du risque de toxicité hépatique à long terme et des événements indésirables hématologiques ne peut être écartée quand Tracleer est utilisé en association avec des médicaments antirétroviraux. En raison de la possibilité d'interactions liées à l'effet inducteur du bosentan sur le CYP450 (voir rubrique 4.5), susceptibles d'affecter

l'efficacité du traitement antirétroviral, ces patients doivent également être surveillés attentivement en ce qui concerne le contrôle de leur infection par le VIH.

#### Hypertension pulmonaire due à bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

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

#### Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

*Glibenclamide* : Tracleer ne doit pas être associé avec le glibenclamide, en raison d'un risque accru d'augmentation des taux sériques d'aminotransférases hépatiques (voir rubrique 4.5). Un autre médicament antidiabétique sera utilisé chez les patients chez qui un traitement antidiabétique est indiqué.

*Fluconazole* : l'utilisation concomitante de Tracleer avec le fluconazole n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Bien que non étudiée, cette association est susceptible d'entraîner une augmentation importante des concentrations plasmatiques du bosentan.

*Rifampicine* : l'utilisation concomitante de Tracleer et de rifampicine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5)

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

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

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

Le bosentan est métabolisé par les isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4. L'inhibition de ces isoenzymes peut augmenter la concentration plasmatique du bosentan (voir kétoconazole). L'influence des inhibiteurs du CYP2C9 sur les concentrations plasmatiques du bosentan n'a pas été étudiée. La prudence est recommandée en cas d'association de ce type de produits. L'administration concomitante de fluconazole, qui inhibe principalement le CYP2C9, mais également le CYP3A4 dans une moindre mesure, peut entraîner une augmentation importante des concentrations plasmatiques du bosentan. Cette association n'est pas recommandée. Pour ces mêmes raisons, l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 (tel que le kétoconazole, l'itraconazole ou le ritonavir) et d'un inhibiteur du CYP2C9 (tel que le voriconazole) au cours d'un traitement par Tracleer n'est pas recommandée.

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

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

*Glibenclamide* : l'association du bosentan 125 mg deux fois par jour pendant 5 jours, diminue de 40% la concentration plasmatique du glibenclamide (un substrat du CYP3A4), pouvant entraîner une diminution de son effet hypoglycémiant. Les concentrations plasmatiques du bosentan sont également diminuées de 29%. De plus, une augmentation de la fréquence de l'élévation des taux sériques d'aminotransférases est observée chez les patients recevant les deux médicaments associés. Le glibenclamide et le bosentan inhibent tous deux la BSEP (Bile Salt Export Pump), ce qui pourrait expliquer l'élévation des taux sériques d'aminotransférases hépatiques. En conséquence, cette association ne doit pas être utilisée (voir rubrique 4.4.). Aucune donnée n'est disponible sur l'association de Tracleer avec les autres sulfonurées.

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

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

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

*Kétoconazole* : l'association pendant 6 jours du bosentan deux fois par jour avec le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, a augmenté d'un facteur deux environ les concentrations plasmatiques du bosentan. En conséquence, aucune adaptation de la posologie de Tracleer n'est à prévoir. Bien que non démontrée dans des études *in vivo*, une augmentation similaire des concentrations plasmatiques du bosentan est attendue avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que l'itraconazole ou le ritonavir). Toutefois, l'association à un inhibiteur du CYP3A4 expose les patients, faibles métaboliseurs du CYP2C9, à une augmentation du risque d'élévation des concentrations plasmatiques du bosentan pouvant entraîner des événements indésirables sévères.

*Rifampicine* : l'utilisation concomitante pendant 7 jours chez 9 volontaires sains de bosentan 125 mg, 2 fois par jour, et de rifampicine, un puissant inducteur de CYP2C9 et CYP3A4, a entraîné une diminution de

58% de la concentration plasmatique du bosentan. Cette diminution a atteint près de 90% chez un des sujets. Par conséquent, une diminution significative de l'effet du bosentan est attendue en cas d'administration concomitante avec la rifampicine. Des données concernant l'utilisation concomitante avec d'autres inducteurs de CYP3A4, ex : la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et le millepertuis (*hypericum perforatum*) font défaut, néanmoins une diminution de l'exposition systémique du bosentan est attendue. Une réduction cliniquement significative de son efficacité ne peut pas être exclue dans ces situations.

*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 (SSC) après administrations uniques et répétées similaires chez les patients ayant reçu ou non de l'époprosténol par voie intraveineuse (voir rubrique 5.1).

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

*Digoxine* : l'administration pendant 7 jours de bosentan, à la dose de 500 mg deux fois par jour avec de la digoxine, diminue la SSC, la  $C_{max}$  et la  $C_{min}$  de la digoxine de 12%, 9% et 23%, respectivement. Le mécanisme de cette interaction peut être lié à une induction de la P-glycoprotéine. Cette interaction n'a a priori aucune incidence clinique.

*Lopinavir + ritonavir (et autres inhibiteurs des protéases potentialisées par le ritonavir)* : l'association de bosentan à la dose de 125 mg deux fois par jour et de lopinavir + ritonavir à la dose de 400 mg + 100 mg deux fois par jour pendant 9,5 jours chez des volontaires sains a entraîné une augmentation d'environ 48 fois des concentrations plasmatiques résiduelles de bosentan environ 48 fois supérieures aux concentrations plasmatiques mesurées après administration du bosentan seul. Au 9<sup>ème</sup> jour de traitement, les concentrations plasmatiques n'étaient plus qu'environ 5 fois supérieures à celles obtenues après le bosentan administré seul. Ces résultats s'expliquent très probablement par un effet inhibiteur du ritonavir sur les protéines de transport du bosentan dans les hépatocytes et sur le CYP3A4 ayant pour conséquence une diminution de la clairance sanguine du bosentan. La tolérance du traitement par Tracleer devra donc être étroitement surveillée en cas de traitement concomitant 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 association du bosentan pendant 9,5 jours, l'intensité de la diminution des concentrations plasmatiques de lopinavir et ritonavir est restée dans des proportions faibles pour lesquelles il n'est pas attendu de retentissement clinique (diminution d'environ 14% et 17%, respectivement). Toutefois, l'effet inducteur du bosentan peut ne pas avoir atteint son maximum ce qui en pratique ne permet pas d'exclure la possibilité d'une diminution plus importante des concentrations plasmatiques des inhibiteurs de protéases. Par conséquent, il est recommandé de maintenir une étroite surveillance de l'activité antirétrovirale des traitements de l'infection par le VIH. Des effets similaires peuvent être attendus avec les autres inhibiteurs de protéase potentialisés par le ritonavir (voir rubrique 4.4)

*Autres médicaments antirétroviraux* :

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

## **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

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

## Utilisation chez les femmes en âge de procréer

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

## Allaitement

Il n'existe pas de données sur le passage du bosentan dans le lait maternel. En conséquence, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par Tracleer.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Tracleer peut entraîner des sensations vertigineuses qui peuvent affecter la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

## **4.8 Effets indésirables**

Au cours de 20 études contrôlées contre placebo, conduites dans différentes indications thérapeutiques, un total de 2486 patients ont été traités avec du bosentan à une posologie quotidienne de 100 mg à 2000mg et 1838 patients ont reçu du placebo. La durée moyenne de traitement a été de 45 semaines. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (se produisant chez au moins 1% des patients traités par le bosentan et à une fréquence d'au moins 0,5 % supérieure à celle observée sous placebo) sont des céphalées (11,5% contre 9,8%), des oedèmes/rétentions hydro-sodées (13,2 % contre 10,9 %), des anomalies des tests de la fonction hépatique (10,9 % contre 4,6 %) et une anémie/diminution de l'hémoglobine (9,9 % contre 4,9 %)

Le traitement avec le bosentan a été associé à des élévations dose-dépendantes des aminotransférases hépatiques sériques et des diminutions du taux d'hémoglobine (voir rubrique 4.4, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)

Les événements indésirables /effets indésirables rapportés à partir des 20 études contrôlées étudiant le bosentan comparativement au placebo sont classés par fréquence selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1.000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10.000$  à  $< 1/1.000$ ) ; très rare ( $< 1/10.000$ ).

Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont inclus en caractères *italiques*, selon leur fréquence estimée sur la base des fréquences rapportées avec le bosentan dans les 20 études contrôlées contre placebo.

La détermination des fréquences ne prend pas en compte d'autres facteurs tels que la durée variable de l'étude, les conditions pré-existantes, et les caractéristiques du patient à l'initiation du traitement. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité.

Il n'apparaît pas de différence cliniquement significative dans la survenue des effets indésirables en fonction de l'indication dans laquelle le bosentan est utilisé.

<b>Classe organe</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Evénement indésirable</b>
Troubles hématologique et lymphatique	Fréquent	Anémie, diminution du taux d'hémoglobine (voir rubrique 4.4.)
	Non connu <sup>1</sup>	<i>Anémie ou diminution du taux d'hémoglobine nécessitant une transfusion sanguine</i>
	Peu fréquent	<i>Thrombocytopenie</i>
	Peu fréquent	<i>Neutropénie, leucopénie</i>
Troubles du système immunitaire	Fréquent	Réaction d'hypersensibilité (incluant dermatites, prurit et rash cutané) <sup>2</sup>
	Rare	<i>Anaphylaxie et/ou angioedème</i>
Troubles du système nerveux	Très fréquent	Céphalées <sup>3</sup>
	Fréquent	<i>Syncopes</i> <sup>4</sup>
Troubles cardiaques	Fréquent	<i>Palpitations</i> <sup>4</sup>
Troubles d'origine vasculaire	Fréquent	Bouffées vasomotrices
	Fréquent	<i>Hypotension</i> <sup>4</sup>
Troubles gastro-intestinaux	Fréquent	Reflux gastro-oesophagien Diarrhée
Troubles hépato-biliaires	Très fréquent	Anomalie du bilan hépatique (voir section 4.4)
	Peu fréquent	<i>Elévation des aminotransférases hépatiques associée à une hépatite et/ou un ictère (voir rubrique 4.4)</i>
	Rare	<i>Cirrhose hépatique, insuffisance hépatique</i>
Affection de la peau et du tissu sous-cutanée	Fréquent	Erythème
Troubles généraux et aux sites d'administration	Très fréquent	Œdème, rétention hydro-sodées

<sup>1</sup> La fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles.

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

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

<sup>4</sup> Les types de réactions peuvent être également dûs à la pathologie sous-jacente.<sup>5</sup> Œdèmes ou rétention hydro-sodée ont été rapportés chez 13,2% des patients sous bosentan et 10,9% des patients sous placebo.

Depuis la commercialisation, de rares cas de cirrhose hépatique ont été rapportés après un traitement prolongé par Tracleer chez des patients polymédicamentés et présentant des facteurs de co-morbidité multiples. De rares cas d'insuffisance hépatique ont également été rapportés. Ces cas soulignent l'importance de la surveillance mensuelle de la fonction hépatique pendant toute la durée du traitement avec Tracleer et la nécessité de se conformer aux recommandations telles qu'elles figurent ci-dessus voir rubrique 4.4.

## Études pédiatriques non contrôlées chez les patients atteints d'HTAP (AC-052-356 [BREATHE-3] ; AC-052-365 [FUTURE 1])

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

### Anomalies biologiques

#### *Anomalies des tests hépatiques*

Au cours des essais cliniques, des élévations dose-dépendantes des aminotransférases hépatiques ont été observées généralement au cours des 26 premières semaines de traitement, leur évolution était lente et elles restaient souvent asymptomatiques.

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

Sur l'ensemble des 20 études contrôlées contre placebo, , des augmentations des aminotransférases hépatiques  $\geq 3$  fois la limite supérieure de la normale (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  $\geq 8$ xLSN 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 ( $\geq 2$  x LSN) sans preuve d'obstruction biliaire chez 0,2% (5 patients) traités par le bosentan et 0,3 % (6 patients) sous placebo.

#### *Hémoglobine*

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

### **4.9 Surdosage**

Le bosentan a été administré en dose unique jusqu'à 2400 mg chez des volontaires sains et jusqu'à 2000 mg/jour pendant 2 mois à des patients souffrant de maladies autres que l'hypertension artérielle pulmonaire. La survenue de céphalées, d'intensité légère à modérée, a été l'événement indésirable le plus fréquent.

Un surdosage important est susceptible d'entraîner une hypotension prononcée nécessitant une assistance cardio-vasculaire. Depuis la commercialisation, il a été rapporté un cas de surdosage avec 10.000 mg de Tracleer chez un adolescent de sexe masculin. Les symptômes ont été nausées, vomissements, hypotension, vertiges, sudation, et troubles visuels. Avec le traitement de l'hypotension artérielle, les symptômes ont régressé totalement dans les 24 heures.

Note : le bosentan n'est pas éliminé par la dialyse.



## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres antihypertenseurs, code ATC : C02KX01

#### Mécanisme d'action

Le bosentan est un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline (ERA) présentant une affinité pour les deux récepteurs ET<sub>A</sub> et ET<sub>B</sub>. 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<sub>A</sub> et ET<sub>B</sub> situés sur l'endothélium et sur les cellules musculaires lisses. Les concentrations d'ET-1 dans les tissus et dans le plasma sont augmentées dans un certain nombre de pathologies cardio-vasculaires telles que l'hypertension artérielle pulmonaire, l'insuffisance cardiaque aiguë ou chronique, l'ischémie myocardique, l'hypertension artérielle systémique et l'athérosclérose, ainsi que dans des collagénoses comme la sclérodermie, suggérant un rôle pathogène de l'ET-1 dans ces affections. En l'absence d'antagoniste des récepteurs de l'endothéline, les concentrations d'ET-1 sont fortement corrélées à la sévérité et au pronostic de l'hypertension artérielle pulmonaire et de l'insuffisance cardiaque.

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

#### Efficacité

##### *Modèles animaux*

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

##### *Efficacité chez les patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire*

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

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

Le critère principal de chaque étude était la modification de la distance de marche de 6 minutes après 12 semaines pour la première étude et après 16 semaines pour la deuxième étude. Les deux études ont montré une augmentation significative de la distance parcourue au cours du test de marche sous bosentan. Les augmentations de la distance de marche corrigées par rapport au placebo ont été de 76 mètres ( $p = 0,02$ ; test-t) et de 44 mètres ( $p = 0,0002$ ; test de Mann-Whitney U) respectivement. La différence entre les deux

groupes, 125 mg deux fois par jour et 250 mg deux fois par jour, n'a pas été statistiquement significative mais il existe une tendance à une plus grande amélioration de la capacité à l'effort dans le groupe traité à 250 mg deux fois par jour.

L'amélioration de la distance de marche avec Tracleer est apparue dès la quatrième semaine de traitement, a été confirmée à la huitième semaine et s'est maintenue jusqu'à la 28<sup>e</sup> 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 du 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'hypertension artérielle pulmonaire a été observée chez les patients traités par du bosentan. Une amélioration des scores d'intensité de la dyspnée pendant les tests de marche a été observée chez les patients traités par du bosentan. Dans l'étude clinique AC-052-352, 92% des 213 patients étaient initialement classés dans la classe fonctionnelle OMS III et 8% dans la classe IV. Le traitement par du bosentan a conduit à une amélioration de la classe fonctionnelle chez 42,4% des patients (30,4% dans le groupe placebo). Le changement global de la classe fonctionnelle au cours des deux études a été significativement meilleur pour les patients traités par du bosentan que pour les patients traités par placebo. Le traitement par du bosentan a réduit significativement la fréquence des aggravations cliniques à 28 semaines, comparé au groupe placebo (10,7% contre 37,1% respectivement;  $p = 0,0015$ ).

Dans une étude contrôlée versus placebo, en double-aveugle, multicentrique (AC-052-364 ;EARLY), 185 patients souffrant d'HTAP en classe fonctionnelle OMS II (distance de marche moyenne à 6 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. Le tableau ci-dessous décrit les analyses réalisées conformément au protocole initial de l'étude.

	<b>RVP (dyn.sec/cm<sup>5</sup>)</b>		<b>Distance de marche à 6 minutes (mètres)</b>	
	Placebo (n=88)	Bosentan (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Valeur initiale; moyenne (DS)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Modification par rapport à la valeur initiale ; moyenne (DS)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Effet traitement	-22,6%		19	
IC 95%	-34, -10		-4, 42	
Valeur de p	<0,0001		0,0758	

RVP= résistances vasculaires pulmonaires.

La fréquence des cas d'aggravation clinique, définie selon le critère composite incluant la survenue d'un épisode de progression des symptômes ou l'hospitalisation pour HTAP ou le décès, étaient significativement réduits dans le groupe traité par bosentan comparativement au placebo : réduction du risque relatif 77%, IC 95 % 20%-94%,  $p=0,0114$ . Cette réduction résultait d'une moindre progression des symptômes dans le groupe bosentan par rapport au groupe placebo. Le nombre d'hospitalisation pour aggravation de l'HTAP était de une dans le groupe bosentan et trois dans le groupe placebo. Un seul décès s'est produit dans chacun des 2 groupes pendant les 6 mois de l'étude en double aveugle, et aucune conclusion ne peut donc en être tirée concernant la survie.

Des données à long terme ont été obtenues à partir des 173 patients qui ont été traités par le bosentan durant la phase contrôlée et/ou qui étaient passés du placebo au traitement par le bosentan dans l'extension en ouvert de l'étude EARLY. La durée moyenne d'exposition au traitement par le bosentan était de 3,6 ans  $\pm$  1,8 ans (jusqu'à 6,1 ans), avec 73% de patients traités au minimum pendant 3 ans et 62% de patients traités au minimum pendant 4 ans. Les patients pouvaient recevoir d'autres traitements de l'HTAP conformément aux dispositions de l'étude en ouvert. Une hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou héritable avait été diagnostiquée chez la majorité des patients (61%). Au final, 78% des patients se sont maintenus en classe fonctionnelle OMS II ou ont amélioré leur classe fonctionnelle. Le taux de survie estimé selon la méthode de Kaplan-Meier était de 90% et 85% respectivement à 3 et 4 ans après l'initiation du traitement. Sur ces mêmes périodes, 88% et 79 % des patients n'ont pas eu d'aggravation de leur HTAP (définie comme toute cause de décès, transplantation pulmonaire, atrioseptomie ou mise en place d'un traitement par 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 hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle OMS III, associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec syndrome d'Eisenmenger ont reçu du bosentan 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines suivi par bosentan 125 mg deux fois par jour pendant les 12 semaines suivantes ( $n = 37$ , dont 31 avait un shunt bi-directionnel prédominant droite - gauche). L'objectif principal était d'établir l'absence d'aggravation de l'hypoxie avec un traitement par le bosentan. Après 16 semaines de traitement, la moyenne de la saturation en oxygène était augmentée de 1% (IC 95% [-0,7 ; 2,8% ]) comparée au placebo, ( $n=17$  patients) montrant ainsi que le bosentan n'avait pas aggravé l'hypoxémie. Une réduction significative de la moyenne des résistances vasculaires pulmonaires était observée dans le groupe traité par Tracleer (avec un effet prédominant observé dans le sous-groupe de patients avec un shunt intracardiaque bidirectionnel ). Après 16 semaines, l'augmentation moyenne de la distance parcourue au cours du test de marche de 6 minutes, corrigée par rapport au placebo, était de 53 mètres ( $p = 0,0079$ ), traduisant l'amélioration de la tolérance à l'effort. 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  $24 \pm 2,0$  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. Une augmentation de la charge virale VIH a été observée chez 5 patients (voir rubrique 4.4).

Il n'existe pas d'étude démontrant l'effet bénéfique d'un traitement par Tracleer sur la survie. Toutefois la survie à long terme a été évaluée chez les 235 patients qui ont été traités par du bosentan dans les 2 études pivots contrôlés contre placebo (essai AC-052-351 et essai AC-052-352) et/ou dans leurs 2 extensions, non contrôlées, en ouvert. La durée moyenne d'exposition au bosentan a été de  $1,9 \pm 0,7$  ans (min : 0,1 an ; max. : 3,3 ans) et les patients ont été suivis en moyenne pendant 2,0 ans ( $\pm 0,6$ ). La majorité de ces patients

présentait une hypertension artérielle pulmonaire primitive (72%) et étaient en classe fonctionnelle OMS III (84%) à la mise en route du traitement par bosentan. Le taux de survie estimé selon la méthode de Kaplan-Meier sur l'ensemble de cette population était de 93% et de 84% après respectivement un et deux ans depuis l'initiation du traitement par le bosentan. La survie estimée dans le sous-groupe de patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une 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 traités par le bosentan.

#### *Etude réalisée chez les enfants atteints d'hypertension artérielle pulmonaire*

Un essai a été conduit chez des enfants présentant une hypertension artérielle pulmonaire. Cet essai, en ouvert et non contrôlé, a été conduit avec du bosentan sous forme de comprimés pelliculés chez 19 enfants présentant une hypertension artérielle pulmonaire (essai AC-052-356[BREATHE-3] incluant 10 patients avec hypertension artérielle pulmonaire primitive et 9 patients avec hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale). Cet essai était essentiellement conçu comme une étude pharmacocinétique (voir rubrique 5.2). Les patients étaient répartis en 3 groupes selon leur poids corporel et recevaient une dose déterminée en fonction de leur poids corporel pendant 12 semaines. A l'inclusion dans l'essai, la moitié des patients de chacun des groupes était traitée par époprosténol intraveineux. La dose d'époprosténol n'a pas été modifiée pendant toute la durée de l'étude. L'âge des patients était compris entre 3 et 15 ans. Au moment de leur entrée dans l'essai, les patients étaient soit en classe fonctionnelle OMS II (n = 15 patients, 79%), soit en classe fonctionnelle OMS III (n = 4 patients, 21%).

Les paramètres hémodynamiques ont été mesurés chez 17 patients. Comparée aux données de base, l'augmentation moyenne de l'index cardiaque était de 0,5 l/min/m<sup>2</sup>, 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<sup>-5</sup>. L'amélioration de ces paramètres hémodynamiques par rapport aux valeurs à l'inclusion était du même ordre de grandeur avec ou sans administration concomitante d'époprosténol. Les résultats des tests à l'effort à 12 semaines étaient extrêmement variables et aucune des variations par rapport aux valeurs à l'inclusion n'a été significative.

#### *Association avec l'époprosténol*

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

#### *Sclérodémie systémique avec ulcères digitaux.*

Deux études randomisées, multicentriques, en double aveugle, contrôlées contre placebo, ont été réalisées respectivement chez 122 patients adultes (essai AC-052-101[RAPIDS-1]) et 190 patients adultes (essai AC-052-331,[RAPIDS-2]) atteints de sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux (soit des ulcères digitaux évolutifs, soit des antécédents d'ulcères digitaux au cours de l'année précédente). Dans l'essai AC-052-331, les patients devaient avoir au moins un ulcère digital débuté récemment, et au cours des 2 essais 85% des patients avaient un ulcère digital évolutif à l'état initial. Après 4 semaines de traitement par du bosentan à la posologie de 62,5 mg 2 fois par jour, la posologie d'entretien étudiée dans les 2 études était de 125 mg 2 fois par jour. La durée du traitement en double aveugle était de 16 semaines dans l'essai AC-052-401 et 24 semaines dans l'essai AC-052-331.

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

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

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

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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

### Absorption

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

### Distribution

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

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

### Biotransformation et élimination

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

Après l'administration de doses répétées, les concentrations plasmatiques du bosentan diminuent progressivement à des niveaux correspondant à 50%–65% des concentrations observées après l'administration d'une dose unique. Cette diminution est probablement due à une auto-induction des enzymes hépatiques impliqués dans le métabolisme du bosentan. L'équilibre est obtenu en 3 à 5 jours.

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

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

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

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

### Pharmacocinétique dans des populations particulières

Compte tenu de l'ensemble des valeurs étudiées pour chacune des variables, le profil pharmacocinétique du bosentan ne semble pas être influencé de façon significative par le sexe, le poids, la race ou l'âge dans la population adulte. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez l'enfant de moins de 2 ans.

#### *Enfants*

La pharmacocinétique après administration unique ou répétée a été étudiée chez des enfants présentant une hypertension artérielle pulmonaire et ayant reçu une dose de bosentan sous forme de comprimés pelliculés déterminée en fonction de leur poids corporel (voir rubrique 5.1, AC-052-356 [BREATHE-3]). Les résultats ont montré une diminution de l'exposition au bosentan en fonction du temps, en relation avec les propriétés connues d'autoinducteur enzymatique du bosentan. Les valeurs moyennes de l'aire sous la courbe (SSC (CV%)) de bosentan chez les enfants traités par 31,25, 62,5 ou 125 mg deux fois par jour étaient respectivement de 3496 (49), 5428 (79), et 6124 (27) ng·h/ml et étaient inférieures à la valeur de 8149 (47) ng·h/ml observée chez les patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire et recevant 125 mg de bosentan deux fois par jour. A l'état stable, l'exposition systémique mesurée dans chacun des groupes d'enfants pesant 10–20 kg, 20–40 kg et > 40 kg correspondait respectivement à 43%, 67%, et 75% de la valeur observée chez l'adulte.

Dans une seconde étude pharmacocinétique (AC-052-365[FUTURE 1]), 36 enfants âgés de 2 à 11 ans présentant une hypertension artérielle pulmonaire ont été traités à la posologie de 2 et 4 mg/kg deux fois par jour avec les comprimés dispersibles. La pharmacocinétique du bosentan n'était pas linéaire à ces posologies. A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de bosentan administré per os aux doses de 2 et 4 mg/kg étaient superposables. La surface sous la courbe (SSC) des concentrations plasmatiques était de 3577 ng.h.ml à la dose de 2 mg/kg deux fois par jour et 3371 ng.h.ml à la dose de 4 mg/kg 2 fois par jour. L'exposition moyenne au bosentan mesurée chez les enfants était environ la moitié de l'exposition moyenne mesurée chez les adultes qui recevaient 125 mg deux fois par jour correspondant à la posologie d'entretien préconisée chez l'adulte, mais il apparaissait de larges zones de recouvrement avec les résultats de l'exposition obtenus chez des adultes.

Au vu des résultats des études BREATHE-3 et FUTURE 1, il semble que les concentrations plasmatiques de bosentan atteignent un plateau chez l'enfant à partir 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 chez l'enfant, n'entraînera pas d'augmentation des expositions systémiques.

Les conséquences de ces résultats en termes d'hépatotoxicité ne sont pas connues. Il n'a pas été retrouvé d'effet significatif en fonction du sexe ou de l'administration concomitante d'époprosténol sur le profil pharmacocinétique de bosentan.

#### *Insuffisance hépatique*

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Classe A de Child-Pugh), aucune modification significative du profil pharmacocinétique n'a été observée. Les SSC à l'état d'équilibre de bosentan et du

métabolite actif Ro 48-5033 étaient augmentées de 9% et de 33% respectivement, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère par rapport à celles des volontaires sains.

La pharmacocinétique du bosentan et de son métabolite principale Ro 48-5033 en cas d'insuffisance hépatique modéré (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 hypertension artérielle pulmonaire 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 48-053 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 principale 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 souffrant d'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, comparé aux sujets présentant une fonction rénale normale. Aucune modification de la posologie n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Il n'existe aucune expérience clinique chez les patients dialysés. Considérant les propriétés physico-chimiques du bosentan et sa forte affinité pour les protéines plasmatiques, l'élimination du bosentan par la dialyse est peu probable (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

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

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

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

Les études de fertilité chez le rat mâle et femelle, réalisées à des concentrations plasmatiques respectivement de 21 et 43 fois les concentrations thérapeutiques, n'ont montré aucun effet sur le nombre, sur la mobilité et la viabilité des spermatozoïdes, ni sur l'accouplement ou sur la fertilité; aucun effet indésirable n'a été rapporté sur le développement de la pré-implantation et de l'implantation de l'embryon.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé :

Amidon de maïs  
Amidon prégélatinisé  
Carboxyméthylamidon sodique  
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

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

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



**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Actelion Registration Ltd  
BSI Building 13<sup>th</sup> Floor  
389 Chiswick High Road  
Londres W4 4AL  
Royaume-Uni

**8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

Date de première autorisation : 15 mai 2002

Date de renouvellement : 15 mai 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)

Excipient : 3,7 mg d'aspartam (E951) sont présents dans chaque comprimé dispersible.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé dispersible : Jaune pale 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. DONNEES CLINIQUES

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 héréditaire)
- l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une sclérodermie sans pathologie interstitielle significative associée
- l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec syndrome d'Eisenmenger.

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

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

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Les comprimés de Tracleer seront pris par voie orale matin et soir, au cours ou en dehors d'un repas.

Le comprimé dispersible sera dissout dans une cuillère contenant un peu d'eau. La cuillère d'eau sera bien agitée pour faciliter le mélange dans le liquide avant d'être avalé. Une petite quantité d'eau supplémentaire doit être ajoutée ensuite à la cuillère pour la rincer et sera avalée par le patient, pour s'assurer que la totalité du médicament a bien été administré. 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 4 en le cassant suivant les lignes prédécoupées à sa surface (voir rubrique 6.6)

L'administration du comprimé dispersible n'a été étudiée que chez l'enfant. 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.

### Hypertension artérielle pulmonaire

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

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

Chez les enfants âgés de 2 ans ou plus, il n'y a pas d'étude contrôlée bien conduite permettant d'établir la dose optimale d'entretien. Toutefois, des études pharmacocinétiques réalisées chez des enfants ont montré des concentrations plasmatiques du bosentan en moyenne inférieures par rapport à l'adulte ainsi que l'absence d'augmentation lorsque la dose de Tracleer était augmentée au-dessus de 2mg/kg de poids corporel deux fois par jour (voir rubrique 5.2). Au vu de ces résultats pharmacocinétiques, des doses supérieures apparaissent peu susceptibles d'être plus efficaces, et la possibilité d'une augmentation du risque d'effets indésirables ne peut être formellement exclue chez les jeunes enfants si la posologie est augmentée. Aucune étude clinique n'a été conduite pour comparer le rapport bénéfice/risque de 2mg/kg de poids corporel par rapport à 4 mg/kg deux fois par jour chez les enfants.

Il n'existe qu'une expérience clinique limitée chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

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

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

#### *Interruption du traitement*

Il existe peu de données concernant les conséquences de l'interruption brutale du traitement par Tracleer. Aucune observation n'a suggéré un effet rebond. Toutefois, afin d'éviter une détérioration clinique consécutive d'un potentiel effet rebond, une diminution progressive de la posologie (diminution de moitié de la dose pendant 3 à 7 jours) est recommandée avant d'interrompre le traitement. Une surveillance accrue est recommandée pendant cette période.

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

#### Sclérodémie systémique avec ulcères digitaux évolutifs

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

Le traitement par Tracleer sera initié à la posologie de 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines, et la posologie sera ensuite augmentée jusqu'à la posologie d'entretien de 125 mg deux fois par jour. L'expérience acquise dans cette indication, dans le cadre des études cliniques contrôlées, est limitée à 6 mois (voir rubrique 5.1)

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

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

#### Populations à risque

##### *Posologie chez l'insuffisant hépatique*

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

#### *Posologie chez l'insuffisant rénal*

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

#### *Posologie chez les sujets âgés*

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

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients 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 aminotransférases (ASAT) et/ou alanine aminotransférases (ALAT), supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale avant la mise en route du traitement (voir rubrique 4.4)
- Association à la cyclosporine A (voir rubrique 4.5)
- Grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- Femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes fiables de contraception (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.6)

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

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

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

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

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

#### Fonctions hépatiques

L'augmentation des taux sériques d'aminotransférases hépatiques, aspartate et alanine aminotransférases (ASAT et/ou ALAT), observée avec le bosentan est dose-dépendante. Ces anomalies du bilan hépatique apparaissent généralement au cours des 26 premières semaines de traitement mais peuvent également apparaître plus tardivement au cours du traitement (voir rubrique 4.8). Cette augmentation de l'activité sérique des transaminases pourrait être en partie liée à une inhibition compétitive de l'élimination des sels biliaires par les hépatocytes. D'autres mécanismes qui n'ont pas encore été clairement déterminés, pourraient également être impliqués quand apparaît une perturbation des fonctions hépatiques. Un mécanisme immuno-allergique ou la possibilité d'une accumulation du bosentan dans les hépatocytes entraînant une 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. 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	Confirmer l'anomalie par un autre bilan hépatique; si l'augmentation est confirmée, une décision doit être prise au cas par cas pour soit continuer le traitement, éventuellement à une posologie réduite, soit arrêter le traitement par Tracleer (voir rubrique 4.2). Poursuivre le contrôle des aminotransférases au moins toutes les 2 semaines. Si les taux reviennent à leurs valeurs de base, la poursuite ou la réintroduction de Tracleer pourront être envisagées selon les modalités décrites ci-dessous.
> 5 et ≤ 8 LSN	Confirmer l'anomalie par un autre bilan hépatique; si l'augmentation est confirmée, arrêter le traitement et reconstrôler les aminotransférases au moins toutes les 2 semaines. Si les taux de transaminases reviennent à leurs valeurs de base, la réintroduction de Tracleer pourra être envisagée selon les modalités décrites ci-dessous.
> 8 LSN	Le traitement doit être arrêté et Tracleer ne doit pas être réintroduit.

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

##### **Ré-introduction de Tracleer :**

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

**Les taux d'aminotransférases sériques doivent être vérifiés dans les 3 jours suivant la reprise du traitement, puis après 2 semaines, puis selon les recommandations ci-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 le bosentan (voir rubrique 4.8). Dans les essais contrôlés contre placebo, les diminutions du taux d'hémoglobine induites par le bosentan se stabilisaient dans les 4 à 12 premières semaines de traitement. Il est recommandé de contrôler les taux d'hémoglobine avant le début du traitement, tous les mois pendant les 4 premiers mois de traitement puis tous les trimestres. Si une diminution cliniquement significative du taux d'hémoglobine est observée, un bilan clinique et des examens complémentaires doivent être réalisés afin d'en préciser la cause et de déterminer la conduite thérapeutique à envisager. Depuis la commercialisation, des cas d'anémie nécessitant des transfusions sanguines ont été rapportés (voir rubrique 4.8)

#### **Femmes en âge de procréer**

Tracleer ne doit être administré aux femmes en âge de procréer que si elles utilisent une méthode de contraception fiable (voir rubrique 4.5) et si le test de grossesse réalisé avant la mise en route du traitement est négatif (voir rubrique 4.6).

Avant l'initiation d'un traitement par Tracleer chez une femme en âge de procréer, l'absence de grossesse en cours devra être vérifiée, les conseils et informations appropriés pour le choix des méthodes de contraception devront être apportés aux patientes afin que soit mise en route une contraception fiable et adaptée. Patients et prescripteurs doivent être informés qu'en raison de potentielles interactions pharmacocinétiques, Tracleer peut rendre inefficace une contraception hormonale (voir rubrique 4.5) Par conséquent, les femmes en âge de

procréer ne doivent pas utiliser pour seule contraception la méthode hormonale (incluant les contraceptifs oraux, injectables, transdermiques, et implantables) mais il conviendra de leur recommander une méthode de contraception complémentaire ou d'avoir recours à une autre méthode de contraception fiable. En cas de doute pour le choix de la contraception la mieux adaptée à sa patiente, l'avis auprès du gynécologue est recommandé.

Il existe un risque d'échec de la contraception hormonale au cours du traitement par Tracleer. De plus, la survenue d'une grossesse est un facteur aggravant de l'hypertension artérielle pulmonaire. Par conséquent, afin de détecter la survenue d'une grossesse au stade le plus précoce possible, il est recommandé de réaliser un test de grossesse chaque mois.

#### Maladie pulmonaire veino-occlusive

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

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

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez des patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une insuffisance cardiaque ventriculaire gauche. Toutefois, 1611 patients (804 patients traités par le bosentan et 807 patients traités par placebo) souffrant d'insuffisance cardiaque chronique sévère ont été traités pendant une durée moyenne de 1,5 an dans un essai randomisé contre placebo (Essai AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). Dans cet essai, il a été observé une augmentation de l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chronique au cours des 4 à 8 premières semaines de traitement par le bosentan, probablement en raison d'une augmentation de la rétention hydrosodée. Les manifestations signalées dans cet essai 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 (ex : la prise de poids), en particulier chez les patients présentant une dysfonction systolique sévère. En cas d'apparition de signes évocateurs d'une rétention hydrosodée, l'augmentation ou la mise en route d'un traitement diurétique sont recommandés. Un traitement diurétique doit être envisagé d'emblée chez les patients présentant des signes de rétention hydrosodée avant le début du traitement par Tracleer.

#### Hypertension artérielle pulmonaire associée à l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)

Il existe des données limitées provenant d'étude clinique sur l'utilisation de Tracleer chez des patients souffrant d'HTAP associée à l'infection par le VIH, traités par des médicaments antirétroviraux (voir rubrique 5.1). Une étude d'interaction entre le bosentan et l'association lopinavir + ritonavir conduite chez des volontaires sains a mis en évidence une augmentation des concentrations plasmatiques du bosentan, dont les valeurs maximums ont été observées au cours des 4 premiers jours de traitement (voir rubrique 4.5). Lors de l'initiation d'un traitement par Tracleer chez des patients qui nécessitent un traitement par les inhibiteurs de protéase potentialisés par le ritonavir, il convient de rester vigilant tout particulièrement en ce qui concerne le risque éventuel d'hypotension ou d'altération du bilan hépatique. Une augmentation du risque de toxicité hépatique à long terme et des événements indésirables hématologiques ne peut être écartée quand Tracleer est utilisé en association avec des médicaments antirétroviraux. En raison de la possibilité d'interactions liées à l'effet inducteur du bosentan sur le CYP450 (voir rubrique 4.5), susceptibles d'affecter

l'efficacité du traitement antirétroviral, ces patients doivent également être surveillés attentivement en ce qui concerne le contrôle de leur infection par le VIH.

#### Hypertension pulmonaire due à une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

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

#### Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

*Glibenclamide* : Tracleer ne doit pas être associé avec le glibenclamide, en raison d'un risque accru d'augmentation des taux sériques d'aminotransférases hépatiques (voir rubrique 4.5). Un autre médicament antidiabétique sera utilisé chez les patients chez qui un traitement antidiabétique est indiqué.

*Fluconazole* : l'utilisation concomitante de Tracleer avec le fluconazole n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Bien que non étudiée, cette association est susceptible d'entraîner une augmentation importante des concentrations plasmatiques du bosentan.

*Rifampicine* : l'utilisation concomitante de Tracleer et de rifampicine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5)

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

Tracleer 32 mg comprimés dispersibles contient une source de phénylalanine (Aspartam-E951). Ceci peut être dangereux pour les sujets atteints de phénylcétonurie.

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

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

Le bosentan est métabolisé par les isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4. L'inhibition de ces isoenzymes peut augmenter la concentration plasmatique du bosentan (voir kétoconazole). L'influence des inhibiteurs du CYP2C9 sur les concentrations plasmatiques du bosentan n'a pas été étudiée. La prudence est recommandée en cas d'association de ce type de produits. L'administration concomitante de fluconazole, qui inhibe principalement le CYP2C9, mais également le CYP3A4 dans une moindre mesure, peut entraîner une augmentation importante des concentrations plasmatiques du bosentan. Cette association n'est pas recommandée. Pour ces mêmes raisons, l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 (tel que le kétoconazole, l'itraconazole ou le ritonavir) et d'un inhibiteur du CYP2C9 (tel que le voriconazole) au cours d'un traitement par Tracleer n'est pas recommandée.

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

(un substrat du CYP3A4) étaient diminuées d'environ 50%. Cette observation est très probablement liée à l'effet inducteur du bosentan sur le CYP3A4.

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

*Glibenclamide* : l'association du bosentan 125 mg deux fois par jour pendant 5 jours, diminue de 40% la concentration plasmatique du glibenclamide (un substrat du CYP3A4), pouvant entraîner une diminution de son effet hypoglycémiant. Les concentrations plasmatiques du bosentan sont également diminuées de 29%. De plus, une augmentation de la fréquence de l'élévation des taux sériques d'aminotransférases est observée chez les patients recevant les deux médicaments associés. Le glibenclamide et le bosentan inhibent tous deux la BSEP (Bile Salt Export Pump), ce qui pourrait expliquer l'élévation des taux sériques d'aminotransférases hépatiques. En conséquence, cette association ne doit pas être utilisée (voir rubrique 4.4.). Aucune donnée n'est disponible sur l'association de Tracleer avec les autres sulfonylurées.

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

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

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

*Kétoconazole* : l'association pendant 6 jours du bosentan 62,5 mg deux fois par jour avec le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, a augmenté d'un facteur deux environ les concentrations plasmatiques du bosentan. En conséquence, aucune adaptation de la posologie de Tracleer n'est à prévoir. Bien que non démontrée dans des études *in vivo*, une augmentation similaire des concentrations plasmatiques du bosentan est attendue avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que l'itraconazole ou le ritonavir). Toutefois, l'association à un inhibiteur du CYP3A4 expose les patients, faibles métaboliseurs du CYP2C9, à une augmentation du risque d'élévation des concentrations plasmatiques du bosentan pouvant entraîner des événements indésirables sévères.



*Rifampicine* : l'utilisation concomitante pendant 7 jours chez 9 volontaires sains de bosentan 125 mg, 2 fois par jour et de rifampicine, un puissant inducteur de CYP2C9 et CYP3A4, a entraîné une diminution de 58% de la concentration plasmatique du bosentan. Cette diminution a atteint près de 90% chez un des sujets. Par conséquent, une diminution significative de l'effet du bosentan est attendue en cas d'administration concomitante avec la rifampicine. Des données concernant l'utilisation concomitante avec d'autres inducteurs de CYP3A4, ex :la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et le millepertuis (*hypericum perforatum*) font défaut, néanmoins une diminution de l'exposition systémique du bosentan est attendue. Une réduction cliniquement significative de son efficacité ne peut pas être exclue dans ces situations.

*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 (SSC) après administrations uniques et répétées similaires chez les patients ayant reçu ou non de l'époprosténol par voie intraveineuse (voir rubrique 5.1).

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

*Digoxine* : l'administration pendant 7 jours de bosentan, à la dose de 500 mg deux fois par jour avec de la digoxine, diminue la SSC, la  $C_{max}$  et la  $C_{min}$  de la digoxine de 12%, 9% et 23%, respectivement. Le mécanisme de cette interaction peut être lié à une induction de la P-glycoprotéine. Cette interaction n'a a priori aucune incidence clinique.

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

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

#### *Autres médicaments antirétroviraux :*

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

## 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

### Grossesse

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

### Utilisation chez les femmes en âge de procréer

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

### Allaitement

Il n'existe pas de données sur le passage du bosentan dans le lait maternel. En conséquence, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par Tracleer.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Tracleer peut entraîner des sensations vertigineuses qui peuvent affecter la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

Au cours de 20 études contrôlées contre placebo, conduites dans différentes indications thérapeutiques, un total de 2486 patients ont été traités avec du bosentan à une posologie quotidienne de 100 mg à 2000mg et 1838 patients ont reçu du placebo. La durée moyenne de traitement a été de 45 semaines. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (se produisant chez au moins 1% des patients traités par le bosentan et à une fréquence d'au moins 0,5 % supérieure à celle observée sous placebo) sont des céphalées (11,5% contre 9,8%), des oedèmes/rétentions hydro-sodées (13,2 % contre 10,9 %), des anomalies des tests de la fonction hépatique (10,9 % contre 4,6 %) et une anémie/diminution de l'hémoglobine (9,9 % contre 4,9 %)

Le traitement avec le bosentan a été associé à des élévations dose-dépendantes des aminotransférases hépatiques sériques et des diminutions du taux d'hémoglobine (voir rubrique 4.4, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)

Les événements indésirables /effets indésirables rapportés à partir des 20 études contrôlées étudiant le bosentan comparativement au placebo sont classés par fréquence selon la convention suivante : très fréquent

( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1.000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10.000$  à  $< 1/1.000$ ) ; très rare ( $< 1/10.000$ ).

Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont mentionnés en caractères *italiques*, selon leur fréquence estimée sur la base des fréquences rapportées avec le bosentan dans les 20 études contrôlées contre placebo.

La détermination des fréquences ne prend pas en compte d'autres facteurs tels que la durée variable de l'étude, les conditions pré-existantes, et les caractéristiques du patient à l'initiation du traitement. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité.

Il n'apparaît pas de différence cliniquement significative dans la survenue des effets indésirables en fonction de l'indication dans laquelle le bosentan a été utilisée.

<b>Classe organe</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Evénement indésirable</b>
Troubles hématologique et lymphatique	Fréquent	Anémie, diminution du taux d'hémoglobine (voir rubrique 4.4.)
	Non connu <sup>1</sup>	<i>Anémie ou diminution du taux d'hémoglobine nécessitant une transfusion sanguine</i>
	Peu fréquent	<i>Thrombocytopénie</i>
	Peu fréquent	<i>Neutropénie, leucopénie</i>
Troubles du système immunitaire	Fréquent	Réaction d'hypersensibilité (incluant dermatites, prurit et rash cutané) <sup>2</sup>
	Rare	<i>Anaphylaxie et/ou angioedème.</i>
Troubles du système nerveux	Très fréquent	Céphalées <sup>3</sup>
	Fréquent	<i>Syncope</i> <sup>4</sup>
Troubles cardiaques	Fréquent	<i>Palpitations</i> <sup>4</sup>
Troubles d'origine vasculaire	Fréquent	Bouffées vasomotrices
	Fréquent	<i>Hypotension</i> <sup>4</sup>
Troubles gastro-intestinaux	Fréquent	Reflux gastro-oesophagien Diarrhée
Troubles hépato-biliaires	Très fréquent	Anomalie du bilan hépatique (voir section 4.4)
	Peu fréquent	<i>Elévation des aminotransférases hépatiques associée à une hépatite et/ou un ictère (voir rubrique 4.4)</i>
	Rare	<i>Cirrhose hépatique, insuffisance hépatique</i>
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Erythème
Troubles généraux et aux sites d'administration	Très fréquent	Œdème, rétention hydro-sodées

<sup>1</sup> La fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles.

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

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

<sup>4</sup> Les types de réactions peuvent être également dûs à la pathologie sous-jacente.

<sup>5</sup> Œdèmes ou rétention hydro-sodée ont été rapportés chez 13,2% des patients sous bosentan et 10,9% des patients sous placebo.

Depuis la commercialisation, de rares cas de cirrhose hépatique ont été rapportés après un traitement prolongé par Tracleer chez des patients polymédicamentés et présentant des facteurs de co-morbidités multiples. De rares cas d'insuffisance hépatique ont également été rapportés. Ces cas soulignent l'importance de la surveillance mensuelle de la fonction hépatique pendant toute la durée du traitement avec Tracleer et la nécessité de se conformer aux recommandations telles qu'elles figurent ci-dessus voir rubrique 4.4.

Etudes pédiatriques non contrôlées chez les patients atteints d'HTAP (AC-052-356 [BREATHE-3] ; AC-052-365 [FUTURE 1])

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

### Anomalies biologiques

#### *Anomalies des tests hépatiques*

Au cours des essais cliniques, des élévations dose-dépendantes des aminotransférases hépatiques ont été observées généralement au cours des 26 premières semaines de traitement, leur évolution était lente et elles restaient souvent asymptomatiques.

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

Sur l'ensemble des 20 études contrôlées contre placebo, des augmentations des aminotransférases hépatiques  $\geq 3$  fois la limite supérieure à la normale (LSN) ont été observées chez 11,2% des patients traités par le bosentan contre 2,4 % des patients traités par placebo. Les élévations jusqu'à  $\geq 8x$  LSN ont été observées chez 3,6 % des patients traités par le bosentan et 0,4% des patients sous placebo. Les élévations des aminotransférases hépatiques étaient associées avec des augmentations de la bilirubine ( $\geq 2 x$  LSN) sans preuve d'obstruction biliaire chez 0,2% (5 patients) traités par le bosentan et 0,3 % (6 patients) sous placebo.

#### *Hémoglobine*

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

### **4.9 Surdosage**

Le bosentan a été administré en dose unique jusqu'à 2400 mg chez des volontaires sains et jusqu'à 2000 mg/jour pendant 2 mois à des patients souffrant de maladies autres que l'hypertension artérielle pulmonaire. La survenue de céphalées, d'intensité légère à modérée, a été l'événement indésirable le plus fréquent.

Un surdosage important est susceptible d'entraîner une hypotension prononcée nécessitant une assistance cardio-vasculaire. Depuis la commercialisation, il a été rapporté un cas de surdosage avec 10.000 mg de

Tracleer chez un adolescent de sexe masculin. Les symptômes ont été nausées, vomissements, hypotension, vertiges, sudation et troubles visuels. Avec le traitement de l'hypotension artérielle, les symptômes ont régressé totalement dans les 24 heures. Note : le bosentan n'est pas éliminé par la dialyse.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres antihypertenseurs, code ATC : C02KX01

#### Mécanisme d'action

Le bosentan est un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline (ERA) présentant une affinité pour les deux récepteurs ET<sub>A</sub> et ET<sub>B</sub>. 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<sub>A</sub> et ET<sub>B</sub> situés sur l'endothélium et sur les cellules musculaires lisses. Les concentrations d'ET-1 dans les tissus et dans le plasma sont augmentées dans un certain nombre de pathologies cardio-vasculaires telles que l'hypertension artérielle pulmonaire, l'insuffisance cardiaque aiguë ou chronique, l'ischémie myocardique, l'hypertension artérielle systémique et l'athérosclérose, ainsi que dans des collagénoses comme la sclérodermie, suggérant un rôle pathogène de l'ET-1 dans ces affections. En l'absence d'antagoniste des récepteurs de l'endothéline, les concentrations d'ET-1 sont fortement corrélées à la sévérité et au pronostic de l'hypertension artérielle pulmonaire et de l'insuffisance cardiaque.

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

#### Efficacité

##### *Modèles animaux*

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

##### *Efficacité chez les patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire*

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

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

Le critère principal de chaque étude était la modification de la distance de marche de 6 minutes après 12 semaines pour la première étude et après 16 semaines pour la deuxième étude. Les deux études ont

montré une augmentation significative de la distance parcourue au cours du test de marche sous bosentan. Les augmentations de la distance de marche corrigées par rapport au placebo ont été de 76 mètres ( $p = 0,02$ ; test-t) et de 44 mètres ( $p = 0,0002$ ; test de Mann-Whitney U) respectivement. La différence entre les deux groupes, 125 mg deux fois par jour et 250 mg deux fois par jour, n'a pas été statistiquement significative mais il existe une tendance à une plus grande amélioration de la capacité à l'effort dans le groupe traité à 250 mg deux fois par jour.

L'amélioration de la distance de marche avec Tracleer est apparue dès la quatrième semaine de traitement, a été confirmée à la huitième semaine et s'est maintenue jusqu'à la 28<sup>e</sup> 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 bosentana entraîné une amélioration significative de l'index cardiaque associée à une réduction significative de la pression artérielle pulmonaire, des résistances vasculaires pulmonaires et de la pression moyenne de l'oreillette droite.

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

Dans une étude contrôlée versus placebo, en double-aveugle, multicentrique (AC-052-364 [EARLY]), 185 patients souffrant d'HTAP en classe fonctionnelle OMS II (distance de marche moyenne à 6 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. Le tableau ci-dessous décrit les analyses réalisées conformément au protocole initial de l'étude.

	RVP (dyn.sec/cm <sup>5</sup> )		Distance de marche à 6 minutes (mètres)	
	Placebo (n=88)	Bosentan (n=80)	Placebo (n=91) (n=86)	Bosentan
Valeur initiale; moyenne (DS)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Modification par rapport à la valeur initiale ; moyenne (DS)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Effet traitement	-22,6%		19	
IC 95%	-34, -10		-4, 42	
Valeur de p	<0,0001		0,0758	

RVP= résistances vasculaires pulmonaires.

La fréquence des cas d'aggravation clinique, définie selon le critère composite incluant la survenue d'un épisode de progression des symptômes ou l'hospitalisation pour HTAP ou le décès, étaient significativement réduits dans le groupe traité par bosentan comparativement au placebo : réduction du risque relatif 77%, IC 95 % 20%-94%,  $p=0,0114$ . Cette réduction résultait d'une moindre progression des symptômes dans le groupe bosentan par rapport au groupe placebo. Le nombre d'hospitalisation pour aggravation de l'HTAP était de une dans le groupe bosentan et trois dans le groupe placebo. Un seul décès s'est produit dans chacun des 2 groupes pendant les 6 mois de l'étude en double aveugle, et aucune conclusion ne peut donc en être tirée concernant la survie.

Des données à long terme ont été obtenues à partir des 173 patients qui ont été traités par le bosentan durant la phase contrôlée et/ou qui étaient passés du placebo au traitement par le bosentan dans l'extension en ouvert de l'étude EARLY. La durée moyenne d'exposition au traitement par le bosentan était de 3,6 ans  $\pm$  1,8 ans (jusqu'à 6,1 ans), avec 73% de patients traités au minimum pendant 3 ans et 62% de patients traités au minimum pendant 4 ans. Les patients pouvaient recevoir d'autres traitements de l'HTAP conformément aux dispositions de l'étude en ouvert. Une hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou héréditaire avait été diagnostiquée chez la majorité des patients (61%). Au final, 78% des patients se sont maintenus en classe fonctionnelle OMS II ou ont amélioré leur classe fonctionnelle. Le taux de survie estimé selon la méthode de Kaplan-Meier était de 90% et 85% respectivement à 3 et 4 ans après l'initiation du traitement. Sur ces mêmes périodes, 88% et 79 % des patients n'ont pas eu d'aggravation de leur HTAP (définie comme toute cause de décès, transplantation pulmonaire, 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 hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle OMS III, associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec syndrome d'Eisenmenger ont reçu du bosentan 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines suivi par bosentan 125 mg deux fois par jour pendant les 12 semaines suivantes ( $n = 37$ , dont 31 avait un shunt bi-directionnel prédominant droite - gauche). L'objectif principal était d'établir l'absence d'aggravation de l'hypoxie avec un traitement par le bosentan. Après 16 semaines de traitement, la moyenne de la saturation en oxygène était augmentée de 1% (IC 95% [-0,7 - 2,8% ]) comparée au placebo ( $n= 17$  patients), montrant ainsi que le bosentan n'avait pas aggravé l'hypoxémie. Une réduction significative de la moyenne des résistances vasculaires pulmonaires était observée dans le groupe traité par Tracleer (avec un effet prédominant observé dans le sous-groupe de patients avec un shunt intracardiaque bidirectionnel). Après 16 semaines, l'augmentation moyenne de la distance parcourue au cours du test de marche de 6 minutes, corrigée par rapport au placebo, était de 53 mètres ( $p = 0,0079$ ), traduisant l'amélioration de la tolérance à l'effort. 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. Une augmentation de la charge virale VIH a été observée chez 5 patients (voir rubrique 4.4).

Il n'existe pas d'étude démontrant l'effet bénéfique d'un traitement par Tracleer sur la survie. Toutefois la survie à long terme a été évaluée chez les 235 patients qui ont été traités par du bosentan dans les 2 études pivots contrôlées contre placebo (essai AC-052-351 et essai AC-052-352) et/ou dans leurs 2 extensions, non contrôlées, en ouvert. La durée moyenne d'exposition au bosentan a été de  $1,9 \pm 0,7$  ans; (min : 0,1 an ;

max. : 3,3 ans)] et les patients ont été suivis en moyenne pendant 2,0 ans ( $\pm$  0,6). La majorité de ces patients présentait une hypertension artérielle pulmonaire primitive (72%) et étaient en classe fonctionnelle OMS III (84%) à la mise en route du traitement par bosentan. Le taux de survie estimé selon la méthode de Kaplan-Meier sur l'ensemble de cette population était de 93% et de 84% après respectivement un et deux ans depuis l'initiation du traitement par le bosentan. La survie estimée dans le sous-groupe de patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une 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 traités par le bosentan.

#### *Etude réalisée chez les enfants atteints d'hypertension artérielle pulmonaire*

Un essai a été conduit chez des enfants présentant une hypertension artérielle pulmonaire. Cet essai, en ouvert et non contrôlé, a été conduit avec le bosentan sous forme de comprimés pelliculés chez 19 enfants présentant une hypertension artérielle pulmonaire (essai AC-052-356 [ BREATHE-3] incluant 10 patients avec hypertension artérielle pulmonaire primitive et 9 patients avec hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale). Cet essai était essentiellement conçu comme une étude pharmacocinétique (voir rubrique 5.2). Les patients étaient répartis en 3 groupes selon leur poids corporel et recevaient une dose déterminée en fonction de leur poids corporel pendant 12 semaines. A l'inclusion dans l'essai, la moitié des patients de chacun des groupes était traitée par époprosténol intraveineux. La dose d'époprosténol n'a pas été modifiée pendant toute la durée de l'étude. L'âge des patients était compris entre 3 et 15 ans. Au moment de leur entrée dans l'essai, les patients étaient soit en classe fonctionnelle OMS II (n = 15 patients, 79%), soit en classe fonctionnelle OMS III (n = 4 patients, 21%).

Les paramètres hémodynamiques ont été mesurés chez 17 patients. Comparée aux données de base, l'augmentation moyenne de l'index cardiaque était de 0,5 l/min/m<sup>2</sup>, 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<sup>-5</sup>. L'amélioration de ces paramètres hémodynamiques par rapport aux valeurs à l'inclusion était du même ordre de grandeur avec ou sans administration concomitante d'époprosténol. Les résultats des tests à l'effort à 12 semaines étaient extrêmement variables et aucune des variations par rapport aux valeurs à l'inclusion n'a été significative.

#### *Association avec l'époprosténol*

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

#### *Sclérodémie systémique avec ulcères digitaux.*

Deux études randomisées, multicentriques, en double aveugle, contrôlés contre placebo, ont été réalisés respectivement chez 122 patients adultes (essai AC-052-101- RAPIDS-1) et 190 patients adultes ( essai AC-052-331[ RAPIDS-2]) atteints de sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux ( soit des ulcères digitaux évolutifs , soit des antécédents d'ulcères digitaux au cours de l'année précédente). Dans l'essai AC-052-331, les patients devaient avoir au moins un ulcère digital débuté récemment, et au cours des 2 essais 85% des patients avaient un ulcère digital évolutif à l'état initial. Après 4 semaines de traitement par du bosentan à la posologie de 62,5 mg 2 fois par jour, la posologie d'entretien étudiée dans les 2 études était de 125 mg 2 fois par jour. La durée du traitement en double aveugle était de 16 semaines dans l'essai AC-052-401 et 24 semaines dans l'essai AC-052-331.

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



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

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

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

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

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

### Absorption

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

### Distribution

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

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

### Biotransformation et élimination

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

Après l'administration de doses répétées, les concentrations plasmatiques du bosentan diminuent progressivement à des niveaux correspondant à 50%–65% des concentrations observées après l'administration d'une dose unique. Cette diminution est probablement due à une auto-induction des enzymes hépatiques impliqués dans le métabolisme du bosentan. L'équilibre est obtenu en 3 à 5 jours.

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

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

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

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

#### Comparaison entre les 2 formulations de bosentan

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 en bosentan 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 SSC<sub>0-∞</sub>:0,87[(IC 90% :0,78,0,97])). Les T<sub>max</sub> et T<sub>1/2</sub> 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. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez l'enfant de moins de 2 ans.

##### *Enfants*

La pharmacocinétique après administration unique ou répétée a été étudiée chez des enfants présentant une hypertension artérielle pulmonaire et ayant reçu une dose de bosentan sous forme de comprimés pelliculés déterminée en fonction de leur poids corporel (voir rubrique 5.1, AC-052-356 [BREATHE-3]). Les résultats ont montré une diminution de l'exposition au bosentan en fonction du temps, en relation avec les propriétés connues d'autoinducteur enzymatique du bosentan. Les valeurs moyennes de l'aire sous la courbe (SSC (CV%)) de bosentan chez les enfants traités par 31,25, 62,5 ou 125 mg deux fois par jour étaient respectivement de 3496 (49), 5428 (79), et 6124 (27) ng·h/ml et étaient inférieures à la valeur de 8149 (47) ng·h/ml observée chez les patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire et recevant 125 mg de bosentan deux fois par jour. A l'état stable, l'exposition systémique mesurée dans chacun des groupes d'enfants pesant 10–20 kg, 20–40 kg et > 40 kg correspondait respectivement à 43%, 67%, et 75% de la valeur observée chez l'adulte.

Dans une seconde étude pharmacocinétique (AC-052-365[FUTURE 1]), 36 enfants âgés de 2 à 11 ans présentant une hypertension artérielle pulmonaire ont été traités à la posologie de 2 et 4 mg/kg deux fois par jour avec les comprimés dispersibles. La pharmacocinétique du bosentan n'était pas linéaire à ces posologies. A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de bosentan administré per os aux doses de 2 et 4 mg/kg étaient superposables. La surface sous la courbe (SSC) des concentrations plasmatiques était de 3577 ng.h.ml à la dose de 2 mg/kg deux fois par jour et 3371 ng.h.ml à la dose de 4 mg/kg deux fois par jour. L'exposition moyenne au bosentan chez les enfants était environ la moitié de l'exposition moyenne mesurée chez les adultes qui recevaient 125 mg 2 fois par jour correspondant à la posologie d'entretien préconisée chez l'adulte, mais il apparaissait de larges zones de recouvrement avec les résultats de l'exposition obtenus chez des adultes.

Au vu des résultats des études BREATHE-3 et FUTURE 1, il semble que les concentrations plasmatiques de bosentan atteignent un plateau chez l'enfant à partir des doses plus faibles que chez l'adulte et que en conséquence l'administration de posologies supérieures à 2 mg/kg 2 fois par jour chez l'enfant n'entraînera pas d'augmentation des expositions systémiques. Les conséquences de ces résultats en termes

d'hépatotoxicité ne sont pas connues. Il n'a pas été retrouvé d'effet significatif en fonction du sexe et de l'administration concomitante d'époprosténol sur le profil pharmacocinétique de bosentan.

#### *Insuffisance hépatique*

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

La pharmacocinétique du bosentan et de son métabolite principale 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 hypertension artérielle pulmonaire 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 48-053 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 principale 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, comparé aux sujets présentant une fonction rénale normale. Aucune modification de la posologie n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Il n'existe aucune expérience clinique chez les patients dialysés. Considérant les propriétés physico-chimiques du bosentan et sa forte affinité pour les protéines plasmatiques, l'élimination du bosentan par la dialyse est peu probable (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

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

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

Il a été démontré que le bosentan avait un effet tératogène chez le rat à des niveaux de concentration plasmatique supérieurs à 1,5 fois la concentration thérapeutique. Des effets tératogènes tels que des

malformations de la tête, de la face et des principaux vaisseaux étaient dose-dépendants. La similitude des malformations observées avec les autres antagonistes des récepteurs de l'ET chez la souris déficiente en ET "endothelin knockout", indique qu'il s'agit d'un effet de classe. Des précautions appropriées doivent être prises chez les femmes en âge de procréer (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.6).

Les études de fertilité chez le rat mâle et femelle, réalisées à des concentrations plasmatiques respectivement de 21 et 43 fois les concentrations thérapeutiques, n'ont montré aucun effet sur le nombre, sur la mobilité et la viabilité des spermatozoïdes, ni sur l'accouplement ou sur la fertilité; aucun effet indésirable n'a été rapporté sur le développement de la pré-implantation et de l'implantation de l'embryon.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

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

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 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**

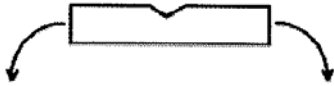
Plaquettes thermoformées Aluminium /Aluminium « peel-push » contenant 14 comprimés dispersibles.  
Etuils contenant 56 comprimés dispersibles.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Le comprimé dispersible est contenu dans une plaquette thermoformée ne pouvant être ouvert 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 MARCHÉ**

Actelion Registration Ltd  
BSI Building 13<sup>th</sup> Floor  
389 Chiswick High Road  
Londres W4 4AL  
Royaume-Uni

#### **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/02/220/006

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

Date de première autorisation : 15 mai 2002

Date de renouvellement : 15 mai 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**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH  
Basler Strasse 63-65  
79100 Freiburg  
Allemagne

## **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 MARCHÉ**

### *Système de pharmacovigilance.*

Le titulaire de l'AMM s'engage à la mise en place du système de pharmacovigilance, tel que décrit dans la version 6 présentée dans le module 1.8.1. du dossier déposé à l'appui de la demande d'AMM, et à assurer son bon fonctionnement avant et pendant la mise sur le marché du médicament.

### *Plan de Gestion du Risque*

Le titulaire de l'AMM s'engage à réaliser les études et activités de pharmacovigilance complémentaires détaillées dans le plan de pharmacovigilance tel qu'approuvé dans la version 11 du Plan de Gestion du Risque (PGR) présenté dans le module 1.8.2. du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché ainsi que toutes leurs mises à jour successives suivant l'approbation du CHMP.

Conformément aux recommandations du CHMP sur les Plans de Gestion du Risque pour les médicaments à usage humain, le PGR actualisé devra être fourni avec le prochain rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR)

De plus, un PGR actualisé devra être soumis

- Lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur la sécurité d'emploi du médicament, le Plan de Pharmacovigilance ou les activités de minimisation du risque.
- Dans les 60 jours suivant la date d'une étape importante en termes de pharmacovigilance ou de mesures de minimisation du risque
- En réponse à une éventuelle demande de l'EMA.

### *PSURs*

Le titulaire de l'AMM soumettra un PSUR tous les ans incluant les revues mises à jour sur la toxicité hépatique, sauf avis différent spécifié par le CHMP

## **• CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit se mettre d'accord sur les détails du système de distribution contrôlée avec l'Autorité Nationale Compétente et doit mettre en place un tel programme sur le plan national afin de s'assurer qu'avant toute prescription tous les Professionnels de Santé qui sont habilités à prescrire et / ou délivrer Tracleer auront bien reçu un kit de prescription contenant les informations suivantes :

- Information concernant Tracleer
- Le carnet d'Information du patient / Carte Patient.

Le Titulaire de L'AMM devra mettre en place un programme de surveillance /registre pour collecter des informations sur la démographie et la sécurité d'emploi ainsi que des données évaluant l'évolution des patients atteints de sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs aux quels Tracleer a été prescrit pour réduire le nombre de nouveaux ulcères digitaux. Les données à collecter devront être approuvées par le CHMP. Le détail du contenu du programme de surveillance / registre devra être approuvé par les Autorités Compétentes Nationales de chaque état membre.

L'information à fournir concernant Tracleer devra contenir les éléments clefs suivants :

- Que Tracleer est tératogène chez l'animal
  - o L'utilisation chez la femme enceinte est contre-indiquée
  - o L'obligation d'une contraception efficace
  - o Qu'il existe une interaction avec les contraceptifs hormonaux
  - o Que des tests de grossesse mensuels chez la femme apte à procréer sont recommandés
- Que Tracleer est hépatotoxique
  - o Tracleer ne doit pas être administré à des patients en classe B ou C de la classification de ChildPugh, c'est à dire avec une insuffisance hépatique modérée à sévère.
  - o Obligation de réaliser des examens de la fonction hépatique :
    - Avant l'initiation du traitement
    - Mensuellement pendant toute la durée du traitement
    - Deux semaines après toute augmentation de posologie.
  - o Obligation d'une surveillance étroite et de l'ajustement de la posologie si les taux atteignent des valeurs supérieures à 3 fois la limite supérieure à la normale (LSN)
    - $>3$  et  $\leq 5$  x LSN : Confirmer l'anomalie si l'augmentation est confirmée par un autre test, réduire la dose quotidienne ou arrêter le traitement et contrôler la fonction hépatique au moins toutes les 2 semaines.
    - $>5$  et  $\leq 8$  x LSN : Confirmer l'anomalie par un autre test et si l'anomalie est confirmée arrêter le traitement et contrôler la fonction hépatique au moins toutes les 2 semaines.  
Dans les circonstances ci-dessus, si les taux reviennent aux valeurs de pré-traitement la possibilité de continuer ou de ré-introduire Tracleer doit être évaluée.
    - $>8$  x LSN ou toute autre circonstance ci-dessus énumérée associée à des symptômes cliniques d'atteintes hépatiques: le traitement doit être arrêté et la ré-introduction de Tracleer ne doit pas être envisagée
- Que le traitement par Tracleer est associé à une diminution de l'hémoglobine.
  - o Obligation de réaliser des examens sanguins
    - Avant l'initiation du traitement
    - Tous les mois pendant les 4 premiers mois de traitement
    - Puis tous les trimestres.
- Que l'association de Tracleer à la cyclosporine est contre- indiquée.
- Que les données de sécurité d'emploi de Tracleer dans la réduction du nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients atteints de sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs sont limitées et que les médecins prescripteurs sont encouragés à faire rentrer leurs patients dans le programme de surveillance/registre pour permettre d'améliorer la connaissance de ce médicament dans cette indication . Le programme de surveillance/registre doit inciter le médecin à rapporter les effets indésirables.

L'information au patient doit contenir les informations suivantes :

- Que Tracleer est tératogène chez l'animal
- Que les femmes enceintes ne doivent pas prendre Tracleer



- Que les femmes aptes à procréer doivent utiliser une contraception efficace
- Que la contraception hormonale utilisée seule n'est pas efficace .
- L'obligation de pratiquer régulièrement des tests de grossesse
- Que Tracleer entraîne une diminution de l'hémoglobine et l'obligation de pratiquer régulièrement des examens sanguins
- Que Tracleer est hépatotoxique et l'obligation de pratiquer régulièrement un examen de la fonction hépatique.

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit se mettre d'accord avec chaque Autorité Nationale Compétente sur le contenu de la « lettre de rappel » à adresser à tous les prescripteurs connus de Tracleer, leur rappelant les problèmes de sécurité d'emploi avec Tracleer relatifs à la grossesse.

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

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

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Tracleer 62,5 mg, comprimés pelliculés

bosentan

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

Chaque comprimé pelliculé contient 62,5mg 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 PEREMPTION**

EXP : mois/année

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°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 MARCHE**

Actelion Registration Ltd  
BSI Building 13<sup>th</sup> Floor  
389 Chiswick High Road  
Londres W4 4AL  
Royaume-Uni

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

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**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Tracleer 62,5 mg

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

**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 : mois/année

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°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 MARCHE**

Actelion Registration Ltd  
BSI Building 13<sup>th</sup> Floor  
389 Chiswick High Road  
Londres W4 4AL  
Royaume-Uni

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

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

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Tracleer 125 mg

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

**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 (14x 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 : mois/année

**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 MARCHE**

Actelion Registration Ltd  
BSI Building 13<sup>th</sup> Floor  
389 Chiswick High Road  
Londres W4 4AL  
Royaume-Uni

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

EU/1/02/220/006

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Tracleer 32 mg

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

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Tracleer 62,5 mg, comprimés

bosentan

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

Actelion

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP : mois/ année

**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**

Actelion

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP : mois/ année

**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**

Actelion

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP : mois/ année

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

## CARTE PATIENT

((Recto de la page))

### Rappels importants 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 avec Tracleer.

Votre nom :

Votre médecin traitant :

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

Actelion Registration Ltd

((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 du 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- tels 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, 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

Jan. \_\_\_\_\_

Mai \_\_\_\_\_

Sept. \_\_\_\_\_

Fév. \_\_\_\_\_

Juin \_\_\_\_\_

Oct. \_\_\_\_\_

Mars \_\_\_\_\_

Juil. \_\_\_\_\_

Nov. \_\_\_\_\_

Avril \_\_\_\_\_

Août \_\_\_\_\_

Déc. \_\_\_\_\_

**B. NOTICE**

## Notice : information de l'utilisateur

### Tracleer 62,5mg 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 qu'il soit mentionné ou non dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **Que contient cette notice :**

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

Les comprimés de Tracleer contiennent du bosentan et appartiennent à la classe des médicaments appelées « antagonistes des récepteurs de l'endothéline ».

Tracleer est utilisé pour traiter :

- **L'hypertension artérielle pulmonaire.** L'hypertension artérielle pulmonaire est due à l'augmentation de la pression sanguine élevée dans les vaisseaux sanguins (artères) situés au niveau des poumons et qui transportent le sang du cœur vers les poumons. 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 des poumons est diminuée ce qui a pour conséquence de soulager les symptômes.
- **Les ulcères digitaux** (ulcères des doigts) chez les personnes souffrant d'une maladie appelée sclérodermie. Tracleer réduit le nombre de nouveaux ulcères des doigts qui apparaissent.

#### **2. Qu'elles 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 (excipients 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 cyclosporine A** (médicament utilisé après une transplantation ou pour soigner un psoriasis)

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

Précautions particulières avec Tracleer.

**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 du 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 ses examens veuillez vous référer également à votre carte –patient de rappel (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 –patient de rappel, 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.

Tracleer peut affecter votre foie. Les signes qui montrent que votre foie ne marche pas normalement incluent :

- nausées
- vomissements
- fièvre
- douleur au niveau de l'estomac (abdomen)
- jaunisse (coloration jaune de votre peau ou du blanc de vos yeux)
- urine foncée
- démangeaison de votre peau
- léthargie ou sensation de fatigue (fatigue inexplicable ou sensation d'épuisement)
- syndrome pseudo-grippal (douleur articulaire et douleur musculaire avec fièvre)

Si vous notez un de ces signes :

**Informez votre médecin immédiatement.**

### **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 rechercher la cause.

### **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 être dangereux pour les enfants avant leur naissance conçus avant ou pendant le traitement. Si vous êtes une femme susceptible d'être enceinte, 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**

Si vous êtes susceptible de tomber enceinte, utiliser une méthode fiable de contraception tant que vous êtes traitée par Tracleer. Votre médecin ou votre gynécologue vous conseilleront sur les méthodes de



contraception apportant le plus de sûreté de contraception pendant votre traitement par Tracleer. Comme Tracleer peut rendre inefficace une contraception hormonale (telle que pilule, injection, implant ou patch), aussi une telle méthode peut ne pas être efficace à elle seule. 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 Tracleer vous trouverez une carte –patient de rappel. 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 évaluer 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 êtes en âge d'avoir un enfant.

Informez immédiatement votre médecin si vous êtes enceinte pendant que vous prenez du Tracleer, ou si vous envisagez de le devenir dans un avenir proche.

### **Allaitement**

**Informez votre médecin** immédiatement **si vous allaitez votre enfant**. Il vous est conseillé de ne pas allaiter lors du traitement par Tracleer, car on ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel.

### **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. Certains médicaments peuvent interférer avec le Tracleer.

Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez :

- Des contraceptifs hormonaux (car utilisés seuls ils n'assurent pas une pleine efficacité contraceptive quand vous prenez du Tracleer). A l'intérieur de la boîte de Tracleer vous trouverez une carte patient de rappel qui doit être lue attentivement. Votre médecin et/ou votre gynécologue vous prescriront la méthode de contraception qui vous est la mieux adaptée.
- Du glibenclamide (médicament utilisé pour traiter le diabète) (car cette association peut augmenter le risque d'effets indésirables)
- De la cyclosporine A (un médicament utilisé après transplantation ou pour traiter le psoriasis, voir rubrique ci-dessus « Ne pas prendre Tracleer »), ou tout autre médicament utilisé pour prévenir le rejet d'organes transplantés (car ces médicaments peuvent augmenter la concentration de Tracleer dans votre sang).
- Du fluconazole (pour traiter une infection fongique) (car ce médicament peut augmenter la concentration de Tracleer dans votre sang)
- De la rifampicine (pour traiter la tuberculose)(car ce médicament peut réduire l'efficacité de Tracleer)
- Des médicaments pour traiter l'infection par le VIH.

### **Tracleer avec des aliments et boissons**

Tracleer peut être pris au cours ou non d'un repas.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines :**

Si vous avez des vertiges lorsque vous prenez du Tracleer, il est déconseillé de conduire ou d'utiliser des outils ou des machines nécessitant de la vigilance.

## **3. Comment prendre Tracleer**

Toujours respecter la prescription et les indications de votre médecin.

En cas de doute, ne pas hésiter à demander à votre médecin.

### **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 au Tracleer.

## **Enfants et patients de faible poids corporel.**

Pour les enfants et les patients de faible poids corporel, 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 doit être pris (matin et soir), avalé avec de l'eau. Les comprimés peuvent être pris au cours ou non d'un repas.

## **Comment prendre Tracleer**

### **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'information à votre médecin ou votre pharmacien.

## **4. Effets indésirables possibles :**

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

Les effets indésirables observés au cours des essais cliniques menés avec Tracleer ont été les suivants :

### **Effets indésirables très fréquents (survenus chez plus d'une personne sur 10)**

- Maux de tête
- Tests de la fonction hépatique perturbés.
- Oedèmes (gonflements des jambes ou des chevilles ou autres signes de rétention hydro-sodée)

### **Effets indésirables fréquents (survenus jusqu'à chez une personne sur 10)**

- Anémie (diminution des globules rouges dans le sang) ou diminution du taux d'hémoglobine
- Apparition de rougeurs
- Réactions d'hypersensibilité (ou allergie) incluant un aspect inflammatoire de la peau, démangeaisons et éruption cutanée
- Reflux gastro-oesophagien (reflux acide dans l'oesophage)
- Diarrhée
- Rougeur de la peau

Depuis la commercialisation de Tracleer, les effets indésirables suivants ont été observés

### **Effets indésirables fréquents (pouvant survenir jusqu'à chez une personne sur 10)**

- Syncope (évanouissement)
- Palpitations (battements du cœur rapides ou irréguliers)
- Pression sanguine basse

### **Effets indésirables peu fréquents (pouvant 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 des analyses de sang destinées à contrôler la fonction hépatique avec des hépatites (inflammation au niveau du foie) et/ ou un ictère (coloration jaune de votre peau ou du blanc de vos yeux)

### **Effets indésirables rares (pouvant survenir jusqu'à chez une personne sur 1000)**

- Anaphylaxie (réaction allergique généralisée), angioedème (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)

**Effets indésirables de fréquence non connue** (fréquence de survenue ne pouvant pas être estimée à partir des données disponibles)

- Anémie (diminution du nombre de globules rouges dans le sang) ou diminution du taux d'hémoglobine nécessitant des transfusions sanguines.

Si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice ou si vous êtes sujet à un des effets mentionnés et qu'il vous semble grave ou si apparaissent des signes de réaction allergique (tels que gonflement du visage ou de la langue, réaction cutanée, démangeaisons) pendant votre traitement par Tracleer ou si l'un quelconque des effets secondaires mentionnés ci-dessus vous inquiète, informez en votre médecin traitant ou votre pharmacien.

## **5. Comment conserver Tracleer**

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

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur la plaquette thermoformée après « EXP ».

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de 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).
- **Les autres composants du noyau du comprimé** sont l'amidon de maïs, l'amidon pré-gélatinisé, le carboxyméthylamidon sodique, 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.

## Qu'est ce que Tracleer et contenu de l'emballage extérieur

Tracleer 62,5 mg comprimés pelliculés sont des comprimés pelliculés de couleur blanc- orangé, ronds, biconvexes, 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).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Actelion Registration Ltd  
BSI Building 13<sup>th</sup> Floor  
389 Chiswick High Road  
Londres W4 4AL  
Royaume-Uni

### Fabricant:

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH  
Basler Strasse 63 – 65  
79100 Freiburg  
Allemagne

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

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)15 284 777

### Luxembourg/Luxemburg

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.  
Tél/Tel:+32(0) 15 284 777

### България

Аквaхим ЕООД  
Тел.: +359 2 807 50 00

### Magyarország

Actelion Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +48 (22) 262 31 00

### Česká republika

Actelion Pharmaceuticals CZ, s.r.o.  
Tel: +420 221 968 006

### Malta

Actelion Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +48 (22) 262 31 00

### Danmark

Actelion Danmark,  
Filial af Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,  
Sverige  
Tlf: +45 3694 45 95

### Nederland

Actelion Pharmaceuticals Nederland B.V.  
Tel: +31 (0)348 435950

### Deutschland

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH  
Tel: +49 761 45 64 0

### Norge

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,  
Filial Norge  
Tlf: +47 2248 0370

### Eesti

Nycomed SEFA AS  
Tel: +372 6112 569

### Österreich

Actelion Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +420 2 3413 8150

**Ελλάδα**

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 675 25 00

**France**

Actelion Pharmaceuticals France SAS  
Tél: +33 1 58 62 32 32

**Ireland**

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd  
Tel: +353 1890 771 648

**Ísland**

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB  
Simi: +46 (0)8 544 982 50

**Italia**

Actelion Pharmaceuticals Italia S.r.l.  
Tel: +39 0542 64 87 40

**Κύπρος**

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 675 25 00

**Latvija**

Nycomed Latvija  
Tel: +371 784 0082

**Lietuva**

Nycomed atstovybė  
Tel: +370 5210 9070

**Polska**

Actelion Pharma Polska Sp.z.o.o.  
Tel: + 48 (22) 262 31 00 (0) 500 145 920

**România**

Geneva Romfarm International  
Tel:+40(021)231 3561

**Slovenija**

Medis d.o.o.  
Tel: +386-(0)1 589 69 00

**Slovenská republika**

Actelion Pharmaceuticals SK, s.r.o.  
Tel: +420 221 968 006

**Suomi/Finland**

Actelion pharmaceuticals Sverige AB,  
Filial Finland  
Puh/Tel: +358 9 2510 7720

**Sverige**

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB  
Tel: +46 8 544 982 50

**United Kingdom**

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd  
Tel: +44 845 075 0555

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Inter net de l'Agence Européenne du Médicament: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Notice : information de l'utilisateur

### Tracleer 125mg, 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, qu'il soit mentionné ou non dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **Que contient cette notice :**

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

Les comprimés de Tracleer contiennent du bosentan et appartiennent à la classe des médicaments appelées « antagonistes des récepteurs de l'endothéine ».

Tracleer est utilisé pour traiter :

- **L'hypertension artérielle pulmonaire.** L'hypertension artérielle pulmonaire est une due à l'augmentation de la pression sanguine dans les vaisseaux sanguins (artères) situées au niveau des poumons et qui transportent le sang du cœur vers les poumons. 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.
- **Les ulcères digitaux** (ulcères des doigts) chez les personnes souffrant d'une maladie appelée sclérodémie. Tracleer réduit le nombre de nouveaux ulcères des doigts qui apparaissent.

#### **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 (excipients 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 cyclosporine A** (médicament utilisé après une transplantation ou pour soigner un psoriasis)

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

Précautions particulières avec Tracleer.

## **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 du 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 ses examens veuillez vous référer également à votre carte –patient de rappel (à l'intérieur de chaque boîte de Tracleer comprimés). Il est important que ces examens de sang soient réalisés 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 –patient de rappel , 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.

Tracleer peut affecter votre foie. Les signes qui montrent que votre foie ne marche pas normalement incluent :

- nausées vomissements
- fièvre
- douleur au niveau de l'estomac (abdomen)
- jaunisse (coloration jaune de votre peau ou du blanc de vos yeux )
- urine foncée
- démangeaison de votre peau
- léthargie ou sensation de fatigue (fatigue inexplicquée ou sensation d'épuisement)
- syndrome pseudo-grippal (douleur articulaire et douleur musculaire avec fièvre)

Si vous notez un de ces signes :

**Informez votre médecin immédiatement.**

### **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.

### **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 être dangereux pour les enfants avant leur naissance conçus avant ou pendant le traitement. Si vous êtes une femme susceptible d'être enceinte, 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**

Si vous êtes susceptible de tomber enceinte, utiliser une méthode fiable de contraception tant que vous êtes traitée par Tracleer. Votre médecin ou votre gynécologue vous conseilleront sur les méthodes de contraception apportant le plus de sûreté de contraception pendant votre traitement par Tracleer. Comme Tracleer peut rendre inefficace une contraception hormonale (telle que pilule, injection, implant ou patch), aussi une telle méthode peut ne pas être efficace à elle seule. 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 Tracleer vous trouverez une carte –patient de rappel. 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 évaluer 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 êtes en âge d'avoir un enfant.

Informez immédiatement votre médecin si vous êtes enceinte pendant que vous prenez du Tracleer, ou si vous envisagez de le devenir dans un avenir proche.

## **Allaitement**

**Informez votre médecin** immédiatement **si vous allaitez votre enfant**. Il vous est conseillé de ne pas allaiter lors du traitement par Tracleer, car on ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel.

## **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. Certains médicaments peuvent interférer avec le Tracleer.

Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez :

- Des contraceptifs hormonaux (car utilisés seuls ils n'assurent pas une pleine efficacité contraceptive quand vous prenez du Tracleer). A l'intérieur de la boîte de Tracleer vous trouverez une carte patient de rappel qui doit être lue attentivement. Votre médecin et/ou votre gynécologue vous prescriront la méthode de contraception qui vous est la mieux adaptée.
- Du glibenclamide (médicament utilisé pour traiter le diabète) (car cette association peut augmenter le risque d'effets indésirables)
- De la cyclosporine A (un médicament utilisé après transplantation ou pour traiter le psoriasis, voir rubrique ci-dessus « Ne pas prendre Tracleer »), ou tout autre médicament utilisé pour prévenir le rejet d'organes transplantés (car ces médicaments peuvent augmenter la concentration de Tracleer dans votre sang).
- Du fluconazole (pour traiter une infection fongique)(car ce médicament peut augmenter la concentration de Tracleer dans votre sang)
- De la rifampicine (pour traiter la tuberculose) (car ce médicament peut réduire l'efficacité de Tracleer)
- Des médicaments pour traiter l'infection par le VIH.

## **Tracleer avec des aliments et boissons**

Tracleer peut être pris au cours ou non d'un repas.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines :**

Si vous avez des vertiges lorsque vous prenez du Tracleer, il est déconseillé de conduire ou d'utiliser des outils ou des machines nécessitant de la vigilance.

## **3. Comment prendre Tracleer**

Toujours respecter la prescription et les indications de votre médecin.

En cas de doute, ne pas hésitez à demander à votre médecin.



## **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 au Tracleer. Enfants et patients de faible poids corporel.

### **Enfants et patients de faible poids corporel.**

Pour les enfants et les patients de faible poids corporel, 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 doit être pris (matin et soir), avalé avec de l'eau. Les comprimés peuvent être pris au cours ou non d'un repas.

## **Comment prendre Tracleer**

### **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'information à votre médecin ou votre pharmacien.

## **4. Effets indésirables possibles :**

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

Les effets indésirables observés au cours des essais cliniques menés avec Tracleer ont été les suivants :

### **Effets indésirables très fréquents (survenus chez plus d'une personne sur 10)**

- Maux de tête
- Tests de la fonction hépatique perturbés.
- Oedèmes (gonflements des jambes ou des chevilles ou autre signe de rétention hydro-sodée)

### **Effets indésirables fréquents (survenus jusqu'à chez une personne sur 10)**

- Anémie (diminution du nombre de globules rouges dans le sang) ou diminution du taux d'hémoglobine
- Apparition de rougeurs
- Réactions d'hypersensibilité (ou allergie) incluant un aspect inflammatoire de la peau, démangeaisons et éruption cutanée
- Reflux gastro-oesophagien (reflux acide dans l'oesophage)

- Diarrhée
- Rougeur de la peau.

Depuis la commercialisation de Tracleer, les effets indésirables suivants ont été observés:

#### **Effets indésirables fréquents (pouvant survenir jusqu'à chez une personne sur 10)**

- Syncope (évanouissement)
- Palpitations (battements du cœur rapide ou irréguliers)
- Pression sanguine basse

#### **Effets indésirables peu fréquents (pouvant 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 des analyses de sang destinées à contrôler la fonction hépatique avec des hépatites (inflammation au niveau du foie) et/ou un ictère (coloration jaune de votre peau ou du blanc de vos yeux)

#### **Effets indésirables rares (pouvant survenir jusqu'à chez une personne sur 1000)**

- Anaphylaxie (réaction allergique généralisée), angioedème (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)

**Effets indésirables de fréquence non connue** (fréquence de survenue ne pouvant être estimée à partir des données disponibles)

- Anémie (diminution du nombre de globules rouges dans le sang) ou diminution de l'hémoglobine nécessitant des transfusions sanguines.

Si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice ou si vous êtes sujet à un des effets mentionnés et qu'il vous semble grave ou si apparaissent des signes de réaction allergique (tels que gonflement du visage ou de la langue, réaction cutanée, démangeaisons) pendant votre traitement par Tracleer ou si l'un quelconque des effets secondaires mentionnés ci-dessus vous inquiète, informez en votre médecin traitant ou votre pharmacien.

## **5. Comment conserver Tracleer**

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

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur la plaquette thermoformée après « EXP ».

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Tracleer**

- **Tracleer 125 mg comprimés pelliculés : La substance active** est le bosentan monohydrate. Chaque comprimé contient 125mg 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, 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.

### **Qu'est ce que Tracleer et contenu de l'emballage extérieur**

Tracleer 125 mg comprimés pelliculés. Comprimés pelliculés de couleur blanc - orangé, ovales, biconvexes, 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).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Actelion Registration Ltd  
BSI Building 13<sup>th</sup> Floor  
389 Chiswick High Road  
Londres W4 4AL  
Royaume-Uni

### **Fabricant:**

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH  
Basler Strasse 63 – 65  
79100 Freiburg  
Allemagne

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**

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)15 284 777

### **Luxembourg/Luxemburg**

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.  
Tél/Tel:+32(0) 15 284 777

### **България**

Аквaхим ЕООД  
Тел.: + 359 2 807 50 00

### **Magyarország**

Actelion Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +48 (22) 262 31 00

### **Česká republika**

Actelion Pharmaceuticals CZ, s.r.o.  
Tel: +420 2 21 968 006

### **Malta**

Actelion Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +48(22) 262 31 00 (0) 500 145 920

### **Danmark**

Actelion Danmark,  
Filial af Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,  
Sverige  
Tlf: +45 3694 45 95

### **Nederland**

Actelion Pharmaceuticals Nederland B.V.  
Tel: +31 (0)348 435950

### **Deutschland**

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH  
Tel: +49 761 45 64 0

### **Norge**

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,  
Filial Norge  
Tlf: +47 2248 0370

**Eesti**

Nycomed SEFA AS  
Tel: +372 6112 569

**Ελλάδα**

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 675 25 00

**España**

Actelion Pharmaceuticals España S.L.  
Tel: +34 93 253 10 64

**France**

Actelion Pharmaceuticals France SAS  
Tél: +33 1 58 62 32 32

**Ireland**

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd  
Tel: +353 1890 771 648

**Ísland**

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB  
Simi: +46 (0)8 544 982 50

**Italia**

Actelion Pharmaceuticals Italia S.r.l.  
Tel: +39 0542 64 87 40

**Κύπρος**

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 675 25 00

**Latvija**

Nycomed Latvija  
Tel: +371 784 0082

**Lietuva**

Nycomed atstovybė  
Tel: +370 5210 9070

**Österreich**

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH  
Tel: +43 1 505 4527

**Polska**

Actelion Pharma Polska Sp.z.o.o.  
Tel: + 48 (22) 262 31 00 (0) 500 145 920

**Portugal**

Actelion Pharmaceuticals Portugal Lda.  
Tel: +351 21 358 6120

**România**

Geneva Romfarm International  
Tel:+40(021)231 3561

**Slovenija**

Medis d.o.o.  
Tel:+386-(0)1 589 69 00

**Slovenská republika**

Actelion Pharmaceuticals SK, s.r.o.  
Tel: +420 221 968 006

**Suomi/Finland**

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,  
Filial Finland  
Puh/Tel: +358 9 2510 7720

**Sverige**

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB  
Tel: +46 8 544 982 50

**United Kingdom**

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd  
Tel: +44 845 075 0555

**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 du Médicament: <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, qu'il soit mentionné ou non dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

**Que contient cette notice :**

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

Les comprimés de Tracleer contiennent du bosentan et appartiennent à la classe des médicaments appelées « antagonistes des récepteurs de l'endothéline ».

Tracleer est utilisé pour traiter :

- **L'hypertension artérielle pulmonaire.** L'hypertension artérielle pulmonaire est due à l'augmentation de la pression sanguine dans les vaisseaux sanguins (artères) situées au niveau des poumons et qui transportent le sang du cœur vers les poumons. 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..
- **Les ulcères digitaux** (ulcères des doigts) chez les personnes souffrant d'une maladie appelée sclérodermie. Tracleer réduit le nombre de nouveaux ulcères des doigts qui apparaissent.

**2. Qu'elles 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 (excipients 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 cyclosporine A** (médicament utilisé après une transplantation ou pour soigner un psoriasis)

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

Précautions particulières avec Tracleer.

**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 du 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 ses examens veuillez vous référer également à votre carte –patient de rappel (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 –patient de rappel, 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.

Tracleer peut affecter votre foie. Les signes qui montrent que votre foie ne marche pas normalement incluent :

- nausées
- vomissements
- fièvre
- douleur au niveau de l'estomac (abdomen)
- jaunisse (coloration jaune de votre peau ou du blanc de vos yeux )
- urine foncée
- démangeaison de votre peau
- léthargie ou sensation de fatigue (fatigue inexplicable ou sensation d'épuisement)
- syndrome pseudo-grippal (douleur articulaire et douleur musculaire avec fièvre)

Si vous notez un de ces signes :

**Informez votre médecin immédiatement.**

### **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.

### **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 être dangereux pour les enfants avant leur naissance conçus avant ou pendant le traitement. Si vous êtes une femme susceptible d'être enceinte, 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**

Si vous êtes susceptible de tomber enceinte, utiliser une méthode fiable de contraception tant que vous êtes traitée par Tracleer. Votre médecin ou votre gynécologue vous conseilleront sur les méthodes de contraception apportant le plus de sûreté de contraception pendant votre traitement par Tracleer.

Comme Tracleer peut rendre inefficace une contraception hormonale (telle que pilule, injection, implant ou patch), aussi une telle méthode peut ne pas être efficace à elle seule. 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 Tracleer vous trouverez une carte –patient de rappel. 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 évaluer 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 êtes en âge d'avoir un enfant.

Informez immédiatement votre médecin si vous êtes enceinte pendant que vous prenez du Tracleer, ou si vous envisagez de le devenir dans un avenir proche.

### **Allaitement**

**Informez votre médecin** immédiatement **si vous allaitez votre enfant**. Il vous est conseillé de ne pas allaiter lors du traitement par Tracleer, car on ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel.

### **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. Certains médicaments peuvent interférer avec le Tracleer.

Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez :

- Des contraceptifs hormonaux (car utilisés seuls ils n'assurent pas une pleine efficacité contraceptive quand vous prenez du Tracleer). A l'intérieur de la boîte de Tracleer vous trouverez une carte patient de rappel qui doit être lue attentivement. Votre médecin et/ou votre gynécologue vous prescriront la méthode de contraception qui vous est la mieux adaptée.
- Du glibenclamide (médicament utilisé pour traiter le diabète) (car cette association peut augmenter le risque d'effets indésirables)
- De la cyclosporine A (un médicament utilisé après transplantation ou pour traiter le psoriasis, voir rubrique ci-dessus « Ne pas prendre Tracleer »), ou tout autre médicament utilisé pour prévenir le rejet d'organes transplantés (car ces médicaments peuvent augmenter la concentration de Tracleer dans votre sang).
- Du fluconazole (pour traiter une infection fongique) (car ce médicament peut augmenter la concentration de Tracleer dans votre sang)
- De la rifampicine (pour traiter la tuberculose) (car ce médicament peut réduire l'efficacité de Tracleer)
- Des médicaments pour traiter l'infection par le VIH.

### **Tracleer avec des aliments et boissons**

Tracleer peut être pris au cours ou non d'un repas.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines :**

Si **vous avez des vertiges** lorsque vous prenez du Tracleer, il est déconseillé de conduire ou d'utiliser des outils ou des machines nécessitant de la vigilance.

### **Informations importantes concernant certains des composants de Tracleer**

Chaque comprimé de Tracleer 32 mg comprimé dispersible contient 3,7 mg d'aspartam (E951) qui est une source de phénylalanine. L'aspartame peut être dangereux pour les sujets atteints de phénylcétonurie.

## **3. Comment prendre Tracleer**

Toujours respecter la prescription et les indications de votre médecin.  
En cas de doute, ne pas hésitez à demander à votre médecin

## 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 au Tracleer. Enfants et patients de faible poids corporel.

### Enfants et patients de faible poids corporel.

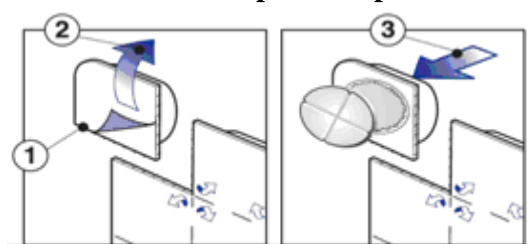
Pour les enfants et les patients de faible poids corporel, le traitement par Tracleer est généralement débuté par 2 mg/kg de poids corporel deux fois par jour (matin et soir). Votre médecin vous conseillera sur la dose qui vous convient. Si nécessaire le comprimé dispersible peut être divisé en 4 parties égales selon les marques de cassure prédécoupées sur la surface.

### Comment prendre Tracleer

Tracleer doit 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 ouvert par un enfant.**

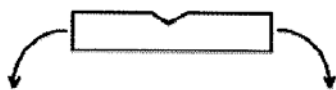
### Pour retirer le comprimé dispersible :



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 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'information à votre médecin ou votre pharmacien.

## **4. Effets indésirables possibles :**

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

Les effets indésirables observés au cours des des essais cliniques menés avec Tracleer ont été les suivants:

### **Effets indésirables très fréquents (survenus chez plus d'une personne sur 10)**

- Maux de tête
- Tests de la fonction hépatique perturbés
- Oedèmes (gonflements des jambes ou des chevilles ou autres signes de rétention hydro-sodée)

### **Effets indésirables fréquents (survenus jusqu'à chez une personne sur 10)**

- Anémie (diminution du nombre des globules rouges dans le sang) ou diminution du taux d'hémoglobine
- Apparition de rougeurs
- Réactions d'hypersensibilité (ou allergie) incluant un aspect inflammatoire de la peau, démangeaisons et éruption cutanée
- Reflux gastro-oesophagien (reflux acide dans l'oesophage)
- Diarrhée
- Rougeur de la peau.

Depuis la commercialisation de Tracleer, les effets indésirables suivants ont été observés:

### **Effets indésirables fréquents (pouvant survenir jusqu'à chez une personne sur 10)**

- Syncope (évanouissement)
- Palpitations (battements du cœur rapides ou irréguliers)
- Pression sanguine basse.

### **Effets indésirables peu fréquents (pouvant 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 des analyses de sang destinées à contrôler la fonction hépatique avec des hépatites (inflammation au niveau du foie) et/ou un ictère (coloration jaune de votre peau ou du blanc de vos yeux)

### **Effets indésirables rares (pouvant survenir jusqu'à chez une personne sur 1000)**

- Anaphylaxie (réaction allergique généralisée), angioedème (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)

**Effets indésirables de fréquence non connue** (fréquence de survenue ne pouvant être estimée à partir des données disponibles)

- Anémie (diminution du nombre de globules rouges dans le sang) ou diminution de l'hémoglobine nécessitant des transfusions sanguines.

Si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice ou si vous êtes sujet à un des effets mentionnés et qu'il vous semble grave ou si apparaissent des signes de réaction allergique (tels que gonflement du visage ou de la langue, réaction cutanée, démangeaisons) pendant votre traitement par Tracleer ou si l'un quelconque des effets secondaires mentionnés ci-dessus vous inquiète, informez en votre médecin traitant ou votre pharmacien.

### **5. Comment conserver Tracleer**

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

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée 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.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de 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), acesulfame potassique, stéarate de magnésium.

#### **Qu'est ce que Tracleer et contenu de l'emballage extérieur**

Tracleer 32 mg comprimés dispersibles sont des 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**

Actelion Registration Ltd  
BSI Building 13<sup>th</sup> Floor  
389 Chiswick High Road  
Londres W4 4AL  
Royaume-Uni

**Fabricant:**

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH  
Basler Strasse 63 – 65  
79100 Freiburg  
Allemagne

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**

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)15 284 777

**Luxembourg/Luxemburg**

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.  
Tél/Tel:+32(0) 15 284 777

**България**

АКВАХИМ ЕООД  
Тел.: +359 2 807 50 00

**Magyarország**

Actelion Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 48 (22) 262 31 00

**Česká republika**

Actelion Pharmaceuticals CZ, s.r.o.  
Tel: +420 221 968 006

**Malta**

Actelion Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +48 (22) 262 31 00

**Danmark**

Actelion Danmark,  
Filial af Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,  
Sverige  
Tlf: +45 3694 45 95

**Nederland**

Actelion Pharmaceuticals Nederland B.V.  
Tel: +31 (0)348 435950

**Deutschland**

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH  
Tel: +49 761 45 64 0

**Norge**

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,  
Filial Norge  
Tlf: +47 2248 0370

**Eesti**

Nycomed SEFA AS  
Tel: +372 6112 569

**Österreich**

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH  
Tel: +43 1 505 452

**Ελλάδα**

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 675 25 00

**Polska**

Actelion Pharma Polska Sp. z.o.o  
Tel: + 48(22) 262 31 00

**España**

Actelion Pharmaceuticals España S.L.  
Tel: +34 93 253 10 64

**Portugal**

Actelion Pharmaceuticals Portugal Lda.  
Tel: +351 21 358 6120

**France**

Actelion Pharmaceuticals France SAS  
Tél: +33 1 58 62 32 32

**Ireland**

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd  
Tel: +353 1890 771 648

**Ísland**

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,  
Simi: +46 (0)8 544 982 50

**Italia**

Actelion Pharmaceuticals Italia S.r.l.  
Tel: +39 0542 64 87 40

**Κύπρος**

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 675 25 00

**Latvija**

Nycomed Latvija  
Tel: +371 784 0082

**Lietuva**

Nycomed atstovybė  
Tel: +370 5210 9070

**România**

Geneva Romfarm International  
Tel:+40(021)231 3561

**Slovenija**

Medis d.o.o.  
Tel:+386-(0)1 589 69 00

**Slovenská republika**

Actelion Pharmaceuticals SK, s.r.o  
Tel: +420 221 968 006

**Suomi/Finland**

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,  
Filial Finland  
Puh/Tel: +358 9 2510 7720

**Sverige**

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB  
Tel: +46 8 544 982 50

**United Kingdom**

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd  
Tel: +44 845 075 0555

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est en**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Européenne du Médicament: <http://www.ema.europa.eu/>.