

1. TRACLEER® bosentan. **2. FORME ET PRESENTATION** : TRACLEER 62,5 mg, comprimés pelliculés (couleur blanc-orangé, ronds, biconvexes, sur lesquels est gravé "62,5" sur une face) : boîte de 56 sous plaquettes thermoformées PVC/PVDC/PE/aluminium. **TRACLEER 125 mg**, comprimés pelliculés (couleur blanc-orangé, ovales, biconvexes, sur lesquels est gravé "125" sur une face) : boîte de 56 sous plaquettes thermoformées PVC/PVDC/PE/aluminium. **3. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : *Par comprimé pelliculé* : bosentan : 62,5 mg (sous forme de bosentan monohydrate). **bosentan** : 125 mg de (sous forme de bosentan monohydrate). excipients (commun) : *Noyau du comprimé* : Amidon du maïs. Amidon prégélatinisé. Carboxyméthylamidon sodique. Povidone Dibéhénate de glycérol. Stéarate de magnésium. *Pelliculage* : Hypromellose. Triacétate de glycérol. Talc Ethylcellulose. *Colorant du pelliculage* : Dioxyde de titane (E171). Oxyde de fer jaune (E172). Oxyde de fer rouge (E172). **4. DONNÉES 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 des patients en classe fonctionnelle III. L'efficacité a été démontrée dans : • l'hypertension artérielle pulmonaire primitive, • l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une sclérodémie sans pathologie interstitielle significative associée. **4.2. Posologie et mode d'administration** : Le traitement sera initié et surveillé uniquement par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire. Le traitement par Tracleer sera initié à la posologie de 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines, et la posologie sera ensuite augmentée jusqu'à la posologie d'entretien de 125 mg deux fois par jour. Les comprimés de Tracleer seront pris par voie orale, matin et soir, au cours ou en dehors d'un repas. 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. Si l'arrêt de Tracleer est envisagé, cet arrêt devra être progressif, parallèlement à l'initiation du nouveau 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 2 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. *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. *Enfants* : La sécurité et l'efficacité du bosentan n'ont pas été entièrement étudiées chez les patients de moins de 12 ans.

Les posologies suivantes ont été utilisées dans l'essai AC-052-356 (BREATHE-3) :

Poids corporel (kg)	Posologie initiale (4 semaines)	Posologie d'entretien
10 ≤ x ≤ 20	31,25 mg une fois par jour	31,25 mg deux fois par jour
20 < x ≤ 40	31,25 mg deux fois par jour	62,5 mg deux fois par jour

> 40 kg	62,5 mg deux fois par jour	125 mg deux fois par jour
---------	----------------------------	---------------------------

Cet essai était essentiellement conçu pour déterminer la pharmacocinétique du bosentan chez les enfants. Le nombre d'enfants étudiés dans chaque groupe de dose a été insuffisant pour établir la posologie optimale chez les enfants de moins de 12 ans ( voir également rubrique 5.1).

L'exposition systémique retrouvée était plus faible chez les enfants que chez les adultes présentant une hypertension artérielle pulmonaire ( voir rubrique 5.2). Ces données suggèrent la possibilité d'un effet incomplet sur la vascularisation pulmonaire des doses utilisées dans cet essai. Toutefois, la tolérance de posologies supérieures administrées chez les enfants n'a pas été établie.

Aucune donnée n'est disponible chez les enfants de moins de 3 ans.

Sujets à faible poids corporel : Peu de données concernant les patients pesant moins de 40 kg sont disponibles.

**4.3. Contre-indications** : • Hypersensibilité au bosentan ou à l'un des excipients. • Insuffisance hépatique modérée à sévère correspondant à la classe B ou C de la classification de Child-Pugh (voir rubrique 5.2). • Taux sériques des aminotransférases hépatiques, aspartate aminotransférases (ASAT) et/ou alanine aminotransférases (ALAT), supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale avant la mise en route du traitement (voir rubrique 4.4). • Association à la cyclosporine A (voir rubrique 4.5). • Grossesse. • Femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes de contraception fiables (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.6).

**4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières 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 I ou II (classification OMS). Aucun essai clinique n'a été conduit dans l'hypertension artérielle pulmonaire associée à d'autres étiologies qu'une collagénose (essentiellement la sclérodermie). Le traitement par Tracleer ne sera initié que si la pression artérielle systémique systolique est supérieure à 85 mmHg.

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 par Tracleer. De plus, un dosage sérique des aminotransférases hépatiques doit être réalisé 2 semaines après toute augmentation de posologie.**

**Recommandations en cas d'augmentation des taux sériques d'ALAT/ASAT : Taux d'ALAT/ASAT : Recommandations pour le traitement et la surveillance :**

- > 3 et ≤ 5LSN : Confirmer l'anomalie par un autre bilan hépatique ; si l'augmentation est confirmée, réduire la posologie quotidienne ou arrêter le traitement (voir rubrique 4.2), et reconstrôler les 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 ≤ 8LSN : 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.
- > 8LSN : Le traitement doit être arrêté et Tracleer ne doit pas être réintroduit.

**En cas de signes cliniques évocateurs d'une atteinte hépatique** : nausées, vomissements, fièvre, douleurs abdominales, ictère, asthénie, syndrome

grippal (arthralgies, myalgies, fièvre) **l'administration de Tracleer doit être interrompue et le traitement ne doit pas être repris.** Réintroduction de Tracleer : La reprise du traitement par Tracleer après son interruption ne doit être envisagée que si le bénéfice potentiel prévaut sur le risque encouru et lorsque les taux sériques des aminotransférases sont revenus à leurs valeurs de base. L'avis d'un hépatologue est recommandé. Lors de la réintroduction de Tracleer, il conviendra de respecter les recommandations détaillées dans la rubrique 4.2. **Les taux d'aminotransférases sériques doivent être vérifiés dans les 3 jours suivant la reprise du traitement, puis après 2 semaines, puis selon les recommandations ci-dessus.**

LSN = Limite Supérieure de la Normale. Taux d'hémoglobine : Des cas de diminution modérée, dose-dépendante du taux d'hémoglobine, ont été observés au cours du traitement par le bosentan (voir rubrique 4.8). La baisse de l'hémoglobine induite par le bosentan se stabilise 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. Utilisation chez les 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). Un test de grossesse est recommandé une fois par mois pendant le traitement par Tracleer. 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. En conséquence, 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. Dans le suivi post-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 Tracleer 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 Tracleer, 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 pas été observé aucune différence sur le nombre total d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou sur la mortalité, entre le groupe de patients traités par Tracleer 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 recommandées. Un traitement diurétique doit être envisagé d'emblée chez les patients présentant des signes de rétention hydrosodée avant le début de traitement par Tracleer. 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 : la co-administration de Tracleer avec la 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'interaction** : 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 (voir rubrique 4.4). Pour ces mêmes raisons, l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 (tel que le kétoconazole, l'itraconazole et le ritonavir) et d'un inhibiteur du CYP2C9 (tel que le voriconazole) au cours d'un traitement par Tracleer n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Des études d'interaction spécifiques ont abouti aux résultats suivants :

*Contraceptifs hormonaux* : la co-administration de Tracleer 125mg, 2 fois par jour pendant 7 jours, et d'une dose unique d'un contraceptif oral contenant 1mg de noréthistérone + 35 mcg d'éthinylestradiol a diminué respectivement de 14% et 31% l'aire sous la courbe (SSC) de la noréthistérone et de l'éthinylestradiol. Toutefois, les réductions d'exposition allaient respectivement jusqu'à 56% et 66%, pour certains patients. Les contraceptifs hormonaux incluant les contraceptifs oraux, injectables, transdermiques ou implantables peuvent donc ne pas être fiables lorsque Tracleer est co-administré. En conséquence, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception complémentaire ou avoir recours à une autre méthode de contraception fiable quand elles sont traitées par Tracleer ( voir rubrique 4.3 et 4.6) *Cyclosporine A* : l'association de cyclosporine A ( un inhibiteur de la calcineurine ) et de Tracleer 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. Le mécanisme de cette interaction n'est pas connu. Les concentrations plasmatiques de cyclosporine A (un substrat du CYP3A4) étaient diminuées d'environ 50 %.

*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 de Tracleer 125 mg 2 fois par jour pendant 5 jours, diminue de 40 % la concentration plasmatique du glibenclamide (un substrat du CYP3A4), pouvant entraîner une diminution de son effet hypoglycémiant. Les concentrations plasmatiques du bosentan sont également diminuées de 29 %. De plus, une augmentation de la fréquence de l'élévation des taux sériques d'aminotransférases est observée chez les patients recevant les deux médicaments associés. Le glibenclamide et le bosentan inhibent tous deux la BSEP (Bile Salt Export Pump), ce qui pourrait expliquer l'élévation des taux sériques d'aminotransférases hépatiques. En conséquence, cette association ne doit pas être utilisée (voir rubrique 4.4). Aucune donnée n'est disponible sur l'association de Tracleer avec les autres sulfonyles. *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 essais 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 de Tracleer 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 de Tracleer 62,5 mg deux fois par jour pendant 6 jours et de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, a augmenté d'un facteur deux environ les concentrations plasmatiques du bosentan. En conséquence, aucune adaptation de la posologie de Tracleer n'est à prévoir. Bien que non démontrée dans des études *in vivo*, une augmentation similaire des concentrations plasmatiques du bosentan est attendue avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que l'itraconazole et 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. *Digoxine* : la co-administration du bosentan, à la dose de 500 mg 2 fois par jour pendant 7 jours, 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. *Epoprosténol* : des données limitées provenant d'un essai (AC-052-356, BREATHE-3) au cours duquel 10 enfants ont reçu du Tracleer 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) *Rifampicine* : la co-administration, chez 9 sujets sains de Tracleer 125 mg, 2 fois par jour pendant 7 jours, et de rifampicine, un puissant inducteur de CYP2C9 et CYP3A4, a entraîné une diminution de 58% de la concentration plasmatique du bosentan, et cette diminution a atteint près de 90% chez un sujet. Une diminution significative de l'effet du bosentan est donc attendue quand le bosentan est co-administré avec la rifampicine. Des données concernant d'autres inducteurs de CYP3A4, tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénoïne et l'hypericum perforatum ( millepertuis) font défaut, mais il est attendu que leur administration concomitante réduise l'exposition systémique au bosentan. Une réduction significative de l'efficacité clinique ne peut être exclue. *Sildénafil* : la co-administration de Tracleer 125 mg, 2 fois par jour (à l'état d'équilibre) et de sildénafil, 80 mg 3 fois par jour (à l'état d'équilibre), administré concomitamment pendant 6 jours à des volontaires sains a conduit à une diminution de 63% de l'aire sous la courbe (SSC) du sildénafil et à une augmentation de 50% de l'aire sous la courbe (SSC) du bosentan. La prudence est recommandée en cas de co-administration.

**4.6. Grossesse et allaitement : Grossesse** : Les études réalisées chez l'animal ont montré une toxicité du bosentan sur les fonctions de reproduction (téragogénicité, embryotoxicité, voir rubrique 5.3). Il n'existe que peu de données sur l'utilisation du Tracleer chez la femme enceinte provenant des cas peu nombreux rapportés après commercialisation. Le risque n'est toujours pas connu dans la population humaine, ; néanmoins, Tracleer doit être considéré comme un produit téragogène et ne doit pas être utilisé en cours de grossesse. Aucune grossesse ne doit être envisagée pendant les 3 premiers mois au moins qui suivent l'arrêt du traitement par Tracleer. L'administration de Tracleer est contre-indiquée durant la grossesse (voir rubrique 4.3) . Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception fiable pendant le traitement par Tracleer et au minimum dans les 3 premiers mois qui suivent l'arrêt du traitement. Un traitement par Tracleer pouvant diminuer l'efficacité d'une contraception hormonale (voir rubrique 4.5), les femmes en âge de procréer ne doivent pas utiliser les contraceptifs hormonaux ( incluant les contraceptifs oraux, injectables, transplantables ou transdermiques) comme seule méthode contraceptive. Il conviendra de leur recommander d'utiliser une méthode de contraception complémentaire ou d'avoir recours à une autre méthode de contraception fiable. Un test de grossesse est recommandé une fois par mois pendant le traitement par Tracleer. Il conviendra d'informer les femmes qui débutent une grossesse alors

qu'elles reçoivent du Tracleer du risque potentiel pour le fœtus. Utilisation durant l'allaitement : Il n'existe pas de données sur le passage du bosentan dans le lait maternel. En conséquence, l'allaitement est déconseillé pendant le traitement. **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 : Événements indésirables** : Essais contrôlés contre placebo : Au cours de huit études contrôlées contre placebo, dont six ont été conduites dans des indications autres que l'hypertension artérielle pulmonaire, 677 patients ont été traités par du bosentan à des posologies quotidiennes de 100 mg à 2000 mg et 288 patients ont reçu du placebo pendant des durées allant de 2 semaines à 6 mois. Les effets indésirables observés plus fréquemment dans le groupe bosentan que dans le groupe placebo plus de 3 % des patients traités par le bosentan, avec une différence de  $\geq 2$  %) étaient des céphalées (15,8 % contre 12,8 %), des bouffées de chaleur (6,6 % contre 1,7 %), des perturbation de la fonction hépatique (5,9 % contre 2,1 %), des œdèmes des membres inférieurs (4,7 % contre 1,4 %) et une anémie (3,4 % contre 1,0 %) ; tous ces événements étaient dose-dépendants. Essais contrôlés contre placebo dans l'hypertension artérielle pulmonaire : Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables survenus chez plus de 3 % des patients traités par Tracleer (posologie de 125 et 250 mg deux fois par jour) et plus fréquemment observés par rapport au groupe placebo, au cours des essais contrôlés contre placebo menés dans l'hypertension artérielle pulmonaire. **Effets indésirables survenus chez plus de 3 % des patients et plus fréquemment chez les patients sous Tracleer (posologie de 125 mg et 250 mg deux fois par jour) au cours des essais contrôlés contre placebo menés dans l'hypertension artérielle pulmonaire.**

Classe organe/événement indésirable	Placebo		Tracleer (toutes les posologies)	
	N = 80 N°.	%	N = 165 N°.	%
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Infection respiratoire haute	9	11 %	20	12 %
Rhinopharyngite	6	8 %	18	11 %
Pneumonie	1	1 %	5	3 %
<b>Troubles cardiaques</b>				
Œdèmes des membres inférieurs	4	5 %	13	8 %
Palpitations	1	1 %	8	5 %
Œdèmes	2	3 %	7	4 %
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Dyspepsie		–	7	4 %
Sécheresse buccale	1	1 %	5	3 %
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Céphalées	16	20 %	36	22 %
<b>Troubles d'origine vasculaire</b>				
Bouffées de chaleur	4	5 %	15	9 %
Hypotension	3	4 %	11	7 %
<b>Atteintes cutanées</b>				
Prurit		–	6	4 %
<b>Troubles généraux et au site d'administration</b>				
Asthénie	1	1 %	6	4 %
<b>Troubles hépato-biliaires</b>				
Anomalies de la fonction hépatique	2	3 %	14	8 %

Remarque : seuls les événements indésirables apparaissant au début du traitement et jusqu'à un jour après la fin du traitement ont été pris en compte. Un même patient peut avoir présenté plus d'un événement indésirable.

A la posologie d'entretien recommandée ou à deux fois cette posologie (125 mg ou 250 mg deux fois par jour), les effets indésirables observés plus souvent dans le groupe Tracleer que dans le groupe placebo (chez plus de 3 % des patients traités par Tracleer avec une différence de plus de 2 %) sont la rhinopharyngite, les bouffées de chaleur, les anomalies de la fonction hépatique, les œdèmes des membres inférieurs, l'hypotension, les palpitations, la dyspepsie, l'asthénie et le prurit. Les effets indésirables survenus chez plus de 1 % et moins de 3 % de ces patients et plus fréquemment sous traitement par Tracleer que sous placebo (différence  $\geq 2$  %) sont l'anémie, le reflux gastro-œsophagien et l'hémorragie rectale ; l'ensemble de ces effets indésirables est de l'ordre de 2,4 % sous Tracleer et 0 % sous placebo. Moins d'arrêts de traitement dus à des événements indésirables ont été observés chez les patients traités par Tracleer par rapport aux patients traités par placebo (5,5 % contre 10 %, respectivement) au cours des essais cliniques menés dans l'hypertension artérielle pulmonaire, aux doses de 125 et de 250 mg deux fois par jour. **Anomalies biologiques :**

**Anomalies des tests hépatiques** : Le traitement par le bosentan a été associé à des augmentations dose-dépendantes des taux sériques d'aminotransférases hépatiques, aspartate et alanine aminotransférases. **Au cours des essais cliniques**, ces anomalies du bilan hépatique ont été observées généralement au cours des 26 premières semaines de traitement, leur évolution était lente et elles restaient souvent asymptomatiques. Toutes les anomalies observées au cours des essais cliniques ont été réversibles, sans séquelle, dans un délai allant de quelques jours à 9 semaines, soit spontanément, soit après une diminution de la posologie ou un arrêt du traitement. **Depuis la commercialisation, de rares cas de cirrhose hépatique et d'insuffisance hépatique ont été rapportés (voir fin de rubrique 4.8)** 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). Dans les huit études contrôlées contre placebo, dont six ont été conduites dans des indications autres que l'hypertension artérielle pulmonaire, des augmentations des aminotransférases hépatiques au-delà de 3 fois la normale ont été observées chez 11,2 % des patients traités par le bosentan contre 1,8 % des patients traités par placebo. Les augmentations des aminotransférases ( $> 3$  LSN) étaient associées à des augmentations de la bilirubine  $> 3$ LSN chez 2 des 658 (0,3 %) patients traités par le bosentan. Neuf des 74 patients traités par le bosentan et ayant présenté des augmentations des aminotransférases hépatiques ( $> 3$ LSN), avaient des symptômes tels que des douleurs abdominales, des nausées/vomissements, et de la fièvre. Au cours des études menées chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, l'incidence des augmentations des aminotransférases hépatiques ( $> 3$ LSN) a été de 12,7 % (n = 165) ; 11,6 % des patients étaient traités par 125 mg de bosentan 2 fois par jour et 14,3 % des patients traités par 250 mg de bosentan 2 fois par jour. Des augmentations au-delà de 8 fois la normale ont été observées chez 2,1 % des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire et traités à une posologie de 125 mg deux fois par jour et chez 7,1 % des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire et traités à une posologie de 250 mg deux fois par jour. **Hémoglobine** : La diminution moyenne du taux d'hémoglobine en fin d'essai clinique par rapport à la valeur mesurée en début de traitement était de 0,9 g/dl chez les patients traités par le bosentan et de 0,1 g/dl chez les patients traités par placebo. Dans les huit études contrôlées contre placebo, une diminution cliniquement significative de l'hémoglobine (diminution  $> 15$  % par rapport à la valeur de base, et taux  $< 11$  g/dl) a été observée chez 5,6 % des patients traités par le bosentan et 2,6 % des patients traités par placebo. Chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, des diminutions cliniquement significatives du taux d'hémoglobine ont été observées chez 3,0 % des patients traités par le bosentan (125 mg et 250 mg deux fois par jour) et 1,3 % des patients traités par placebo. **Expérience après commercialisation** : Avec une exposition estimée à environ 31 000 patients depuis la commercialisation de Tracleer, la majorité des effets indésirables rapportés ont été similaires à ceux rapportés pendant les essais cliniques. Les effets indésirables sont classés par fréquence selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $> 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $> 1/1000, \leq 1/100$ ) ; rare ( $> 1/10 000, \leq 1/1000$ ) ; très rare ( $\leq 1/10 000$ ) : Troubles gastro-intestinaux : Fréquents : nausées. Peu fréquents : vomissements, douleurs abdominales, diarrhées. Troubles hépato-biliaires : Peu fréquent : élévation des transaminases avec hépatite et/ou ictère. **Rare : cirrhose hépatique, insuffisance hépatique**. Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : Peu fréquent :

réactions d'hypersensibilité incluant dermatite, prurit et rash. Système immunitaire : rare : anaphylaxie et / ou angio- œdème. Depuis la commercialisation, de rares cas de cirrhose hépatique inexpliquée ont été rapportés après un traitement prolongé par Tracleer chez des patients présentant de multiples facteurs associés de co-morbidités et polymédicamentés. De rares cas d'insuffisance hépatique ont également été rapportés. Ces cas renforcent l'importance d'une surveillance mensuelle de la fonction hépatique pendant toute la durée du traitement par Tracleer tel que préconisé (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. Aucun cas de surdosage n'a été rapporté au-delà des doses décrites ci-dessus. Un surdosage important est susceptible d'entraîner une hypotension prononcée nécessitant une assistance cardio-vasculaire.

## **5. PROPRIÉTÉS 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 sclérodémie, 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> ( $K_i = 4.1-43$  nM) que pour les récepteurs ET<sub>B</sub> ( $K_i = 38-730$  nM). Le bosentan est spécifique des récepteurs ET et ne se lie pas à d'autres récepteurs.

Efficacité : Modèles animaux : Dans les modèles animaux d'hypertension pulmonaire, l'administration orale chronique du bosentan induit une diminution des résistances vasculaires pulmonaires et une régression de l'hypertrophie vasculaire pulmonaire et ventriculaire droite. Dans un modèle animal de fibrose pulmonaire, le bosentan a réduit le dépôt de collagène dans les poumons. Efficacité chez les patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire : Deux essais contrôlés contre placebo, multicentriques, en double aveugle, randomisés, ont été réalisés 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 sclérodémie principalement). Après 4 semaines de traitement par Tracleer 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'essai AC-052-351 et de 125 et 250 mg deux fois par jour dans l'essai AC-052-352. Tracleer 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 essai était la modification de la distance de marche de 6 minutes après 12 semaines pour le premier essai et après 16 semaines pour le deuxième essai. Les deux essais ont montré une augmentation significative de la distance parcourue au cours du test de marche sous Tracleer. Les augmentations de la distance 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 2 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 Tracleer 125 mg 2 fois par jour dans les essais randomisés 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 la 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 8 patients qui se sont détériorés à la huitième semaine, 3 se sont améliorés entre la douzième et la 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 Tracleer 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 Tracleer. Une amélioration des scores d'intensité de la dyspnée pendant les tests de marche a été observée chez les patients traités par Tracleer. Dans l'essai clinique AC-052-352, 92 % des 213 patients étaient initialement classés dans la classe fonctionnelle III de l'OMS et 8 % dans la classe IV. Le traitement par Tracleer 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 essais a été significativement meilleur pour les patients traités par Tracleer que pour les patients traités par placebo. Le traitement par Tracleer a réduit significativement la fréquence des aggravations cliniques à 28 semaines, comparé au groupe placebo (10,7 % contre 37,1 % respectivement ;  $p = 0,0015$ ). Il n'existe pas d'étude démontrant l'effet bénéfique d'un traitement par le bosentan sur la survie. Toutefois la survie à long terme a été évaluée chez les 235 patients qui ont été traités dans les 2 essais 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 était en classe fonctionnelle OMS III( 84%) à la mise en route du traitement par le 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 époprosténol chez 43 des 235 patients traités par le bosentan. *Etude réalisée chez les enfants atteints d'hypertension artérielle pulmonaire.* Un essai a été conduit chez des enfants présentant une hypertension artérielle pulmonaire. Cet essai en ouvert et non contrôlé, a été mené chez 19 enfants présentant une hypertension artérielle pulmonaire (Essai AC-052-356, BREATHE-3 incluant 10 patients avec hypertension artérielle pulmonaire primitive, et 9 patients avec hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale). Cet essai était essentiellement conçu comme une étude pharmacocinétique ( voir rubrique 5.2).Les patients étaient répartis en 3 groupes selon leur poids corporel et recevaient une dose déterminée en fonction de leur poids corporel ( voir rubrique 4.2) 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'essai. 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, 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 de la résistance vasculaire pulmonaire était de 389 dyn.sec.cm-5. L'amélioration de ces paramètres hémodynamiques par rapport aux valeurs à l'inclusion était du même ordre de grandeur avec ou sans administration concomitante d'époprosténol. Les résultats des tests à l'effort à 12 semaines étaient extrêmement variables et aucune des variations par rapport aux valeurs à l'inclusion n'a été significative. *Association avec l'époprosténol.* L'association de Tracleer avec

l'époprosténol a été étudiée dans 2 essais : AC-052-355 (BREATHE-2) et AC-052-356 (BREATHE-3). L'essai AC-052-355 était un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, évaluant sur 2 groupes parallèles un traitement par Tracleer versus un traitement par placebo chez 33 patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire sévère qui recevaient un traitement concomitant par époprosténol. L'essai AC-052-356 était un essai en ouvert, non contrôlé ; 10 parmi les 19 enfants de l'essai ont reçu de l'époprosténol associé au Tracleer pendant les 12 semaines de l'essai. 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.

**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 ou l'adolescent de moins de 3 ans.

**Enfants.** La pharmacocinétique après administration unique ou répétée a été étudiée chez des enfants présentant une hypertension artérielle pulmonaire et ayant reçu une dose de bosentan déterminée en fonction de leur poids corporel (voir rubriques 4.2 et 5.1). Les résultats ont montré une diminution de l'exposition au bosentan en fonction du temps en relation avec les propriétés connues d'auto inducteur enzymatique du bosentan. Les valeurs moyennes de 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 10-20kg, 20-40kg et > 40kg correspondait respectivement à 43%, 67% et 75% de la valeur observée chez l'adulte. Les raisons de cette différence ne sont pas élucidées, une augmentation de l'excrétion et du

métabolisme hépatique peut être à l'origine de ces observations. La valeur prédictive de ces résultats en terme d'hépatotoxicité n'est pas déterminée. Il n'a pas été mis en évidence d'effet significatif lié au sexe du patient ou à l'administration concomitante d'époprosténol par voie intraveineuse sur la pharmacocinétique du bosentan. *Insuffisance hépatique* : Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Classe A de Child–Pugh), aucune modification significative du profil pharmacocinétique n'a été observée. Les SSC à l'état d'équilibre de bosentan et du métabolite actif Ro 48-5033 étaient augmentées de 9 % et de 33 % respectivement, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère par rapport à celles des volontaires sains. Le profil pharmacocinétique du bosentan n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique de la classe B ou C de Child-Pugh et Tracleer est contre-indiqué dans cette population de patients ( voir rubrique 4.3). *Insuffisance rénale* : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 30 ml/min), les concentrations plasmatiques du bosentan diminuent approximativement de 10 %. Les concentrations plasmatiques des métabolites du bosentan augmentent d'environ 2 fois chez ces patients, comparées 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, 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES : 6.1. Durée de conservation** : 4 ans. **6. 2. Précautions particulières de conservation** : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. **Liste I.** Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes et /ou aux services spécialisés en pneumologie, en cardiologie ou en médecine interne. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. AMM EU/1/02/220/002 ; CIP 563 621-1 comprimés 62,5 mg( rév.10.08.06). EU/1/02/220/004 ; CIP 563 622-8 comprimés 125 mg (rev.10.08.06). Mis sur le marché en 2002. Agréé aux Collectivités. Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100% et sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A .Titulaire de l'AMM: Actelion Registration Ltd, BSI Building 13th floor, 389 Chiswick high road, Londres W4 4AL, Royaume Uni. Actelion Pharmaceuticals France - 18,rue Royale - 75008 PARIS. Téléphone : 01 58 62 32 32. Information médicale/Pharmaceutique et Pharmacovigilance : N° azur : 0810 811 053. date d'approbation/Révision : août 2006 .V06.