

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bosentan Accord 62,5 mg comprimés pelliculés
Bosentan Accord 125 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 62,5 mg de bosentan (sous forme monohydratée).
Chaque comprimé pelliculé contient 125 mg de bosentan (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé :

Bosentan Accord 62,5 mg comprimés pelliculés
Comprimés pelliculés biconvexes, ronds (6,2 mm de diamètre), de couleur orange clair, portant l'inscription « IB1 » sur une face.

Bosentan Accord 125 mg comprimés pelliculés
Comprimés pelliculés biconvexes, ovales (11 mm de longueur et 5 mm de largeur), de couleur orange clair, portant l'inscription « IB2 » sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), en vue d'améliorer la capacité à l'effort et les symptômes chez les patients en classe fonctionnelle III de l'OMS. Son efficacité a été démontrée dans :

- l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (idiopathique et héréditaire)
- l'hypertension artérielle pulmonaire secondaire à une sclérodermie sans pneumopathie interstitielle significative
- l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec le syndrome d'Eisenmenger.

Certaines améliorations ont aussi été observées chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire en classe fonctionnelle II de l'OMS (voir rubrique 5.1).

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

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

Posologie

Hypertension artérielle pulmonaire

Le traitement doit uniquement être instauré et surveillé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de l'HTAP.

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

Adultes

Chez les patients adultes, le traitement par bosentan doit être instauré à la posologie de 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines, et celle-ci est ensuite augmentée jusqu'à la posologie d'entretien de 125 mg deux fois par jour. Les mêmes recommandations s'appliquent à la réintroduction du bosentan après un arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques obtenues chez l'enfant ont montré que les concentrations plasmatiques de bosentan chez des enfants âgés de 1 an à 15 ans atteints d'HTAP étaient en moyenne inférieures à celles obtenues chez les patients adultes et que l'augmentation de la posologie des comprimés de bosentan au-dessus de 2 mg/kg de poids corporel ou que l'augmentation de la fréquence d'administration de deux fois par jour à trois fois par jour n'entraînait pas d'augmentation de ces concentrations plasmatiques (voir rubrique 5.2). Il est probable que l'augmentation de la posologie ou de la fréquence d'administration n'entraînera pas de bénéfice clinique supplémentaire.

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

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

Prise en charge en cas de détérioration clinique de l'HTAP

En cas de détérioration clinique (par ex., diminution d'au moins 10 % de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes par rapport à la mesure avant le traitement) malgré un traitement par bosentan d'une durée d'au moins 8 semaines (posologie d'entretien administrée pendant au moins 4 semaines), il conviendra d'envisager d'autres traitements. Toutefois, certains patients qui n'ont présenté aucune réponse après 8 semaines de traitement par bosentan peuvent répondre favorablement après 4 à 8 semaines supplémentaires de traitement.

En cas de détérioration clinique tardive malgré un traitement par bosentan (c.-à-d. après plusieurs mois de traitement), ce traitement doit être réévalué. Chez certains patients qui ont répondu insuffisamment à la dose de bosentan de 125 mg administrée deux fois par jour, la capacité à l'effort peut être légèrement améliorée lorsque la posologie est augmentée jusqu'à 250 mg deux fois par jour. Le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement évalué, en tenant compte du fait que la toxicité hépatique est dose-dépendante (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Arrêt du traitement

On dispose d'une expérience limitée en ce qui concerne l'arrêt brutal du traitement par bosentan chez les patients atteints d'HTAP. Aucune observation n'a suggéré la possibilité d'un rebond aigu. Toutefois, afin d'éviter la survenue d'une détérioration clinique résultant d'un effet rebond potentiel, une diminution progressive de la posologie (diminution de moitié de la dose pendant 3 à 7 jours)

devra être envisagée. Une surveillance accrue est recommandée pendant la période d'arrêt du traitement.

S'il a été décidé d'arrêter le traitement par bosentan, cet arrêt doit être progressif, et doit se produire parallèlement à l'instauration d'un autre traitement.

Sclérodémie systémique avec ulcères digitaux évolutifs

Le traitement doit uniquement être instauré et surveillé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de la sclérodémie systémique.

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

Adultes

Le traitement par Bosentan Accord doit être instauré à la posologie de 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines, et celle-ci doit être ensuite augmentée jusqu'à la posologie d'entretien de 125 mg deux fois par jour. Les mêmes recommandations s'appliquent à la réintroduction du bosentan après un arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

L'expérience acquise lors d'études cliniques contrôlées dans cette indication est limitée à 6 mois (voir rubrique 5.1).

La réponse du patient au traitement et la nécessité de poursuivre le traitement devront être réévaluées de façon régulière. Le rapport bénéfice/risque devra être soigneusement évalué, en tenant compte de la toxicité hépatique du bosentan (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Population pédiatrique

Il n'y a pas de données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité du bosentan chez les patients âgés de moins de 18 ans. La pharmacocinétique du bosentan en comprimés n'a pas été étudiée chez les jeunes enfants atteints de cette pathologie.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Le bosentan est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

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

Patients âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Insuffisance hépatique modérée à sévère, c.-à-d. classe B ou C de Child-Pugh (voir

rubrique 5.2)

- Taux sériques des transaminases hépatiques, c.-à-d. aspartate aminotransférases (ASAT) et/ou alanine aminotransférases (ALAT), supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) avant la mise en route du traitement (voir rubrique 4.4)
- Utilisation concomitante de cyclosporine A (voir rubrique 4.5)
- Grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- Femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthodes contraceptives fiables (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.6)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'efficacité du bosentan n'a pas été établie chez les patients souffrant d'HTAP sévère. Le passage à un traitement qui est recommandé au stade sévère de la maladie (par ex., l'époprosténol) devra être envisagé en cas de détérioration de l'état clinique (voir rubrique 4.2).

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

Le traitement par bosentan doit uniquement être instauré si la pression artérielle systolique systémique est supérieure à 85 mm Hg.

Il n'a pas été montré que Bosentan Accord avait un effet bénéfique sur la cicatrisation des ulcères digitaux existants.

Fonction hépatique

Les élévations des taux d'aminotransférases hépatiques, c.-à-d. l'aspartate aminotransférase (ASAT) et/ou l'alanine aminotransférase (ALAT) associées au bosentan sont dose-dépendantes. Ces anomalies du bilan hépatique peuvent aussi survenir plus tardivement au cours du traitement (voir rubrique 4.8). Ces augmentations peuvent être en partie dues à l'inhibition compétitive de l'élimination des sels biliaires par les hépatocytes. Toutefois, d'autres mécanismes, qui n'ont pas été clairement établis, sont probablement aussi partiellement responsables de l'apparition de ce dysfonctionnement hépatique. L'accumulation du bosentan dans les hépatocytes entraînant une cytolysse et des lésions hépatiques potentiellement sévères, ou un mécanisme immunologique, ne peuvent être écartés. De rares cas d'hépatite auto-immune avec une période de latence de quelques mois à quelques années ont été rapportés. Le risque de dysfonctionnement hépatique peut aussi être accru en cas d'administration concomitante de médicaments inhibiteurs de la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP) tels que la rifampicine, le glibenclamide et la cyclosporine A (voir rubriques 4.3 et 4.5), avec le bosentan, mais on ne dispose que de données limitées sur ces associations.

Les taux d'aminotransférases hépatiques doivent être mesurés avant d'instaurer le traitement, puis tous les mois pendant toute la durée du traitement par Bosentan Accord. Par ailleurs, les taux d'aminotransférases hépatiques doivent être mesurés 2 semaines après toute augmentation de posologie.

Recommandations en cas d'élévations des taux d'ALAT/ASAT

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

> 3 et $\leq 5 \times$ LSN

Le résultat doit être confirmé par un deuxième bilan hépatique ; s'il est confirmé, la décision de poursuivre le traitement par bosentan, possiblement en diminuant la posologie, ou de l'arrêter, devra être prise au

	cas par cas (voir rubrique 4.2). Les taux d'aminotransférases devront être recontrôlés au moins toutes les 2 semaines. Si les taux d'aminotransférases retournent aux valeurs initiales, la réinstauration de Bosentan Accord pourra être envisagée selon les modalités ci-dessous.
> 5 et $\leq 8 \times \text{LSN}$	Le résultat doit être confirmé par un deuxième bilan hépatique ; s'il est confirmé, le traitement doit être interrompu et les taux d'aminotransférases contrôlés au moins toutes les 2 semaines. Si les taux d'aminotransférases retournent aux valeurs initiales, la réinstauration de Bosentan Accord pourra être envisagée selon les modalités ci-dessous.
> $8 \times \text{LSN}$	Le traitement doit être arrêté et Bosentan Accord ne doit pas être réinstauré.

En cas de signes cliniques évocateurs d'une atteinte hépatique ou hépatite auto-immune c.-à-d., nausées, vomissements, fièvre, douleurs abdominales, ictère, léthargie ou asthénie inhabituelle, syndrome grippal (arthralgie, myalgie, fièvre), le traitement doit être arrêté et Bosentan Accord ne doit pas être réinstauré.

Reprise du traitement

La reprise du traitement par Bosentan Accord doit uniquement être envisagée si le bénéfice potentiel du traitement par bosentan prévaut sur le risque encouru et lorsque les taux d'aminotransférases hépatiques sont retournés aux valeurs initiales. L'avis d'un hépatologue est recommandé. La reprise du traitement doit adhérer aux recommandations détaillées à la rubrique 4.2. **Les taux d'aminotransférases doivent ensuite être contrôlés dans les 3 jours suivant la reprise du traitement, puis à nouveau après 2 semaines, puis selon les recommandations ci-dessus.**

LSN = Limite supérieure de la normale

Taux d'hémoglobine

Le traitement par bosentan a été associé à des diminutions doses-dépendantes de la concentration d'hémoglobine (voir rubrique 4.8). Lors d'études contrôlées versus placebo, les diminutions de la concentration d'hémoglobine liées au bosentan n'étaient pas progressives et se sont stabilisées après les 4 à 12 premières semaines de traitement. Il est recommandé de contrôler les concentrations d'hémoglobine avant d'instaurer le traitement, tous les mois pendant les 4 premiers mois, puis tous les trimestres. S'il se produit une diminution de la concentration d'hémoglobine cliniquement significative, un bilan clinique et des examens complémentaires doivent être réalisés afin d'en déterminer la cause et d'évaluer la nécessité d'un traitement spécifique. Dans la période consécutive à la mise sur le marché, des cas d'anémie ayant nécessité une transfusion de globules rouges ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

Femmes en âge de procréer

Étant donné que Bosentan Accord peut altérer l'efficacité des contraceptifs hormonaux et compte tenu du risque de détérioration de l'hypertension pulmonaire pendant la grossesse et des effets tératogènes observés chez l'animal :

- Le traitement par bosentan ne doit être instauré chez les femmes en âge de procréer que si ces dernières utilisent une méthode de contraception fiable et après avoir préalablement obtenu un résultat négatif à un test de grossesse.
- Les contraceptifs hormonaux ne peuvent pas constituer l'unique méthode de contraception durant le traitement par bosentan.
- Un test de grossesse est recommandé une fois par mois durant le traitement afin de pouvoir déceler précocement une grossesse.

Pour plus d'informations, voir les rubriques 4.5 et 4.6.

Maladie pulmonaire veino-occlusive

Des cas d'œdème pulmonaire ont été rapportés avec les vasodilatateurs (principalement les prostacyclines) lorsque ceux-ci étaient utilisés chez des patients atteints de maladie pulmonaire veino-occlusive. Dès lors, si des signes d'œdème pulmonaire apparaissent lorsque le bosentan est administré à des patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire, la possibilité d'une maladie veino-occlusive doit être envisagée. Lors du suivi post-commercialisation, de rares cas d'œdème pulmonaire ont été observés chez des patients traités par bosentan chez qui un diagnostic de maladie pulmonaire veino-occlusive était suspecté.

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

Aucune étude spécifique n'a été menée chez des patients souffrant d'hypertension pulmonaire associée à une insuffisance ventriculaire gauche. Toutefois, 1611 patients (804 patients traités par bosentan et 807 patients traités par placebo) souffrant d'insuffisance cardiaque chronique (ICC) sévère ont été traités pendant une durée moyenne de 1,5 an lors d'une étude contrôlée versus placebo (étude AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). Lors de cette étude, il a été observé une augmentation de l'incidence des hospitalisations dues à une ICC durant les 4 à 8 premières semaines de traitement par le bosentan, probablement en raison d'une rétention hydrique. Dans cette étude, la rétention hydrique s'est manifestée par un gain pondéral à un stade précoce, par une diminution de la concentration d'hémoglobine et par une augmentation des œdèmes des membres inférieurs. Au terme de cette étude, aucune différence n'a été observée au niveau du nombre total d'hospitalisations pour une insuffisance cardiaque ni du taux de mortalité entre les patients traités par bosentan et ceux traités par placebo. Dès lors, il est recommandé de surveiller les signes de rétention hydrique (par ex., le gain pondéral)), en particulier chez les patients qui présentent également une dysfonction systolique sévère. En cas d'apparition de signes évocateurs d'une rétention hydrique, il est recommandé d'instaurer un traitement par diurétiques ou d'augmenter la posologie du traitement diurétique existant. Le traitement par diurétiques doit être envisagé d'emblée chez les patients présentant des signes évocateurs d'une rétention hydrique avant le commencement du traitement par bosentan.

Hypertension artérielle pulmonaire associée à une infection par le VIH

On dispose d'une expérience limitée en matière d'études cliniques pour ce qui est de l'utilisation du bosentan chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une infection par le VIH, qui sont traités par des médicaments antirétroviraux (voir rubrique 5.1). Une étude portant sur les interactions entre le bosentan et l'association lopinavir + ritonavir chez des sujets sains a mis en évidence une augmentation des concentrations plasmatiques de bosentan, la concentration maximale étant atteinte durant les 4 premiers jours de traitement (voir rubrique 4.5). Lorsque le traitement par bosentan est instauré chez des patients qui ont besoin de recevoir un schéma à base d'inhibiteurs de la protéase en association à du ritonavir, il convient de surveiller attentivement la tolérance du patient au bosentan en prêtant une attention toute particulière, au début de la phase d'instauration du traitement, au risque d'hypotension et au bilan hépatique. Une augmentation du risque de toxicité hépatique à long terme et d'effets indésirables hématologiques ne peut pas être écartée lorsque le bosentan est utilisé en association à des médicaments antirétroviraux. Du fait de la possibilité d'interactions liées à l'effet inducteur du bosentan sur le CYP450 (voir rubrique 4.5), qui pourraient altérer l'efficacité du traitement antirétroviral, ces patients doivent aussi faire l'objet d'une surveillance attentive en ce qui concerne leur infection par le VIH.

Hypertension pulmonaire secondaire à une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

La sécurité d'emploi et la tolérance du bosentan ont été évaluées lors d'une étude exploratoire, non

contrôlée, de 12 semaines, chez 11 patients atteints d'une hypertension pulmonaire secondaire à une BPCO sévère (stade III de la classification de GOLD). Une augmentation de la ventilation minute et une diminution de la saturation en oxygène ont été observées, et l'effet indésirable le plus fréquent était la dyspnée, effet qui a disparu après l'arrêt du traitement par bosentan.

Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

L'utilisation concomitante de bosentan et de cyclosporine A est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

L'utilisation concomitante de bosentan et de glibenclamide, de fluconazole et de rifampicine est déconseillée. Pour de plus amples informations, voir la rubrique 4.5.

L'administration concomitante d'un inhibiteur du CYP3A4 et d'un inhibiteur du CYP2C9 avec le bosentan doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Sodium

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « exempt de sodium ».

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

Le bosentan est un inducteur des isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P450 (CYP). Les données *in vitro* suggèrent aussi une induction du CYP2C19. En conséquence, les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par ces isoenzymes diminueront en cas d'administration concomitante de bosentan. La possibilité d'une altération de l'efficacité des médicaments métabolisés par ces isoenzymes doit être envisagée. Il pourra être nécessaire d'ajuster la posologie de ces médicaments après l'instauration, un changement de posologie ou l'arrêt du traitement concomitant par bosentan.

Le bosentan est métabolisé par le CYP2C9 et le CYP3A4. L'inhibition de ces isoenzymes peut augmenter la concentration plasmatique du bosentan (voir kétoconazole). L'influence des inhibiteurs du CYP2C9 sur la concentration du bosentan n'a pas été étudiée. Cette association doit donc être utilisée avec prudence.

Fluconazole et autres inhibiteurs du CYP2C9 et du CYP3A4 : l'administration concomitante du bosentan avec le fluconazole, qui inhibe principalement le CYP2C9, mais dans une certaine mesure également le CYP3A4, pourrait entraîner une augmentation importante de la concentration plasmatique du bosentan. Cette association n'est pas recommandée. Pour cette même raison, 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) avec le bosentan n'est pas recommandée.

Cyclosporine A : l'administration simultanée de bosentan et de cyclosporine A (un inhibiteur de la calcineurine) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Après administration concomitante de ces deux médicaments lors d'une étude, les concentrations minimales initiales de bosentan étaient environ 30 fois supérieures à celles mesurées après l'administration du bosentan seul. À l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de bosentan étaient 3 à 4 fois plus élevées qu'avec le bosentan administré seul. Le mécanisme de cette interaction est très probablement une inhibition des protéines de transport du bosentan dans les hépatocytes par la cyclosporine. Les concentrations sanguines de cyclosporine A (un substrat du CYP3A4) ont diminué d'environ 50 %. Ceci est très probablement dû à l'induction du CYP3A4 par le bosentan.

Tacrolimus, sirolimus : l'administration concomitante de tacrolimus ou de sirolimus et de bosentan

n'a pas été étudiée chez l'homme mais de façon analogue à l'interaction observée avec la cyclosporine A, on peut s'attendre à ce que l'administration simultanée de tacrolimus ou de sirolimus et de bosentan entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de bosentan. L'administration concomitante de bosentan peut réduire les concentrations plasmatiques de tacrolimus et de sirolimus. Par conséquent, l'utilisation concomitante de bosentan et de tacrolimus ou de sirolimus est déconseillée. Chez les patients nécessitant un traitement associant ces médicaments, il convient de surveiller attentivement la survenue d'effets indésirables potentiels liés au bosentan ainsi que les concentrations sanguines de tacrolimus et de sirolimus.

Glibenclamide : l'administration concomitante de 125 mg de bosentan deux fois par jour pendant 5 jours a entraîné une diminution de 40 % de la concentration plasmatique de glibenclamide (un substrat du CYP3A4), accompagnée d'une diminution potentiellement significative de l'effet hypoglycémiant. Les concentrations plasmatiques du bosentan étaient aussi diminuées de 29 %. Par ailleurs, une augmentation de la fréquence de l'élévation des taux de transaminases a été observée chez les patients qui recevaient l'association des deux médicaments. Le glibenclamide et le bosentan inhibent tous deux la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP), ce qui pourrait expliquer l'élévation du taux d'aminotransférases. Cette association ne doit donc pas être utilisée. Aucune donnée n'est disponible sur les interactions potentielles entre le bosentan et les autres sulfonylurées.

Rifampicine : l'administration concomitante de 125 mg de bosentan deux fois par jour pendant 7 jours à 9 sujets sains, en association à la rifampicine, un puissant inducteur du CYP2C9 et du CYP3A4, a réduit les concentrations plasmatiques du bosentan de 58 %, et cette diminution a atteint près de 90 % chez un sujet particulier. Dès lors, on peut s'attendre à ce que l'effet du bosentan soit significativement réduit lorsqu'il est administré de façon concomitante à la rifampicine. L'utilisation simultanée de rifampicine et de Bosentan Accord n'est pas recommandée. Il n'y a pas de données concernant les autres inducteurs du CYP3A4 tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et le millepertuis, mais on s'attend à ce que leur administration concomitante entraîne une diminution de l'exposition systémique au bosentan. Une diminution cliniquement significative de l'efficacité ne peut pas être écartée.

Lopinavir + ritonavir (et autres inhibiteurs des protéases potentialisés par le ritonavir) : l'administration concomitante de 125 mg de bosentan deux fois par jour et de l'association lopinavir + ritonavir 400 + 100 mg deux fois par jour pendant 9,5 jours à des volontaires sains a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques résiduelles initiales de bosentan, qui ont été environ 48 fois supérieures à celles mesurées après administration du bosentan seul. Au 9^e jour du traitement, les concentrations plasmatiques de bosentan étaient environ 5 fois supérieures à celles obtenues après administration du bosentan seul. Cette interaction est probablement due à l'inhibition par le ritonavir des protéines de transport du bosentan dans les hépatocytes et du CYP3A4, ayant pour conséquence une diminution de la clairance du bosentan. La tolérance du traitement par le bosentan doit donc être surveillée en cas de traitement concomitant par l'association lopinavir + ritonavir, ou par d'autres inhibiteurs des protéases potentialisés par le ritonavir.

Après administration concomitante du bosentan pendant 9,5 jours, les concentrations plasmatiques de lopinavir et de ritonavir ont diminué dans des proportions non cliniquement significatives (d'environ 14 % et 17 %, respectivement). Toutefois, l'effet inducteur maximal du bosentan peut ne pas avoir été atteint et une diminution plus importante des concentrations plasmatiques des inhibiteurs de protéases ne peut pas être écartée. Une surveillance appropriée du traitement de l'infection par le VIH est recommandée. Des effets similaires peuvent être attendus avec les autres inhibiteurs des protéases potentialisés par le ritonavir (voir rubrique 4.4).

Autres médicaments antirétroviraux : Aucune recommandation spécifique ne peut être formulée pour les autres médicaments antirétroviraux disponibles en raison de l'absence de données. Du fait de l'hépatotoxicité de la névirapine, qui pourrait s'ajouter à celle du bosentan, cette association n'est pas recommandée.

Contraceptifs hormonaux : Lors de l'administration concomitante de 125 mg de bosentan deux fois par jour pendant 7 jours et d'une dose unique d'un contraceptif oral à base de noréthistérone 1 mg + éthinyliestradiol 35 µg, l'aire sous la courbe (ASC) de la noréthistérone et celle de l'éthinyliestradiol ont diminué respectivement de 14 % et de 31 %. Toutefois, les diminutions d'exposition allaient respectivement jusqu'à 56 % et 66 %, chez certaines femmes. Par conséquent, une méthode de contraception uniquement hormonale, quelle que soit sa voie d'administration (orale, injectable, transdermique ou implantable) ne peut être considérée comme fiable (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Warfarine : L'administration de 500 mg de bosentan deux fois par jour pendant 6 jours a entraîné une diminution de respectivement 29 % et 38 % des concentrations plasmatiques de la S-warfarine (un substrat du CYP2C9) et de la R-warfarine (un substrat du CYP3A4). Les essais cliniques portant sur l'administration concomitante de bosentan et de warfarine à des patients souffrant d'HTAP n'ont pas entraîné de modifications cliniquement pertinentes de l'INR ni de la dose de warfarine (comparaison entre l'inclusion dans l'étude clinique et la fin de l'étude clinique). En outre, lors des études, la fréquence des modifications de la posologie de warfarine dues à des variations de l'INR ou à des effets indésirables était similaire chez les patients traités par bosentan et les patients traités par placebo. Aucun ajustement de la posologie de la warfarine ou d'autres anticoagulants oraux similaires n'est nécessaire lors de l'instauration d'un traitement par bosentan, mais une surveillance accrue de l'INR est recommandée, en particulier pendant les périodes d'instauration du traitement par bosentan et d'augmentation de la posologie.

Simvastatine : L'administration concomitante de 125 mg de bosentan deux fois par jour pendant 5 jours a entraîné une diminution de respectivement 34 % et 46 % de la concentration plasmatique de la simvastatine (un substrat du CYP3A4) et de son métabolite actif acide β -hydroxylé. La concentration plasmatique du bosentan n'a pas été modifiée par l'administration concomitante de simvastatine. Une surveillance des taux de cholestérol et un ajustement consécutif de la posologie devront être envisagés.

Kétoconazole : L'administration concomitante de 62,5 mg de bosentan deux fois par jour pendant 6 jours, et de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, a augmenté la concentration plasmatique du bosentan d'un facteur 2 environ. Aucun ajustement de la posologie du bosentan n'est jugé nécessaire. Même si cela n'a pas été démontré lors d'études *in vivo*, des augmentations similaires des concentrations plasmatiques du bosentan sont attendues avec les autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que l'itraconazole ou le ritonavir). Toutefois, l'association du bosentan à un inhibiteur du CYP3A4 expose les patients qui sont des métaboliseurs lents du CYP2C9 à une augmentation du risque d'élévation des concentrations plasmatiques du bosentan, pouvant entraîner des effets indésirables sévères.

Époprosténol : Les données limitées tirées d'une étude clinique (AC-052-356 [BREATHE-3]) dans laquelle 10 patients pédiatriques ont reçu l'association de bosentan et d'époprosténol indiquent qu'après administration de doses uniques et répétées, les valeurs de la C_{max} et de l'ASC pour le bosentan étaient similaires chez les patients ayant reçu ou non une perfusion continue d'époprosténol (voir rubrique 5.1).

Sildénafil : L'administration concomitante de 125 mg de bosentan deux fois par jour (état d'équilibre) et de 80 mg de sildénafil trois fois par jour (état d'équilibre), pendant 6 jours chez des volontaires sains a entraîné une diminution de 63 % de l'ASC du sildénafil et une augmentation de 50 % de l'ASC du bosentan. La prudence est recommandée avec cette association.

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

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

Population pédiatrique :

Les études d'interaction ont uniquement été effectuées chez l'adulte

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur les fonctions de reproduction (tératogénicité, embryotoxicité, voir rubrique 5.3). Il n'existe pas de données fiables sur l'utilisation du bosentan chez la femme enceinte. Le risque potentiel pour l'être humain n'est toujours pas connu. Le bosentan est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Femmes en âge de procréer

Avant l'instauration d'un traitement par le bosentan chez la femme en âge de procréer, il convient de vérifier l'absence de grossesse, d'offrir aux patientes des informations et conseils appropriés à propos des méthodes de contraception, et de mettre en route une contraception fiable. Patientes et prescripteurs doivent être informés qu'en raison de potentielles interactions pharmacocinétiques, le bosentan peut rendre inefficace les contraceptions hormonales (voir rubrique 4.5). Par conséquent, les femmes en âge de procréer ne doivent pas utiliser pour seule contraception une méthode hormonale (notamment les contraceptifs oraux, injectables, transdermiques ou implantables) mais il doit leur être recommandé 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 de contraception le plus adapté pour chaque patiente, l'avis d'un gynécologue est recommandé. En raison de la possibilité d'échec d'une contraception hormonale pendant le traitement par le bosentan, et compte tenu également du risque d'aggravation de l'hypertension pulmonaire avec la grossesse, il est recommandé de réaliser un test de grossesse tous les mois pendant le traitement par le bosentan, afin de détecter la survenue d'une grossesse au stade le plus précoce possible.

Allaitement

Les données d'un rapport de cas décrivent la présence de bosentan dans le lait maternel à faible concentration. Les informations concernant les effets du bosentan sur le nourrisson allaité sont insuffisantes. Un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu. L'allaitement est déconseillé pendant le traitement par bosentan.

Fertilité

Les études chez l'animal ont montré des effets sur les testicules (voir rubrique 5.3). Lors d'une étude clinique évaluant les effets du bosentan sur la fonction testiculaire chez des patients atteints d'HTAP, une diminution de la concentration des spermatozoïdes d'au moins 50 % par rapport à la valeur à l'inclusion a été observée à 6 mois de traitement chez 6 des 24 patients (25 %) traités par bosentan dans l'essai. Compte tenu de ces résultats et des données précliniques, la possibilité que le bosentan puisse avoir un effet néfaste sur la spermatogenèse ne peut pas être écartée. Un effet à long terme du traitement par bosentan sur la fertilité d'enfants de sexe masculin ne peut pas être écarté.

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

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

4.8 Effets indésirables

Lors de 20 études contrôlées versus placebo, menées dans différentes indications thérapeutiques, un total de 2486 patients ont été traités avec du bosentan à une posologie de 100 mg à 2000 mg par jour et 1838 patients ont reçu un placebo. La durée moyenne du traitement était de 45 semaines. Les effets indésirables étaient définis comme des événements survenant chez au moins 1 % des patients traités par bosentan et à une fréquence d'au moins 0,5 % supérieure à celle observée avec le placebo. Les effets indésirables les plus fréquents sont des céphalées (11,5 %), des œdèmes/rétentions hydriques (13,2%), des anomalies du bilan hépatique (10,9 %) et une anémie /diminution du taux sanguin d'hémoglobine (9,9 %).

Le traitement par le bosentan a été associé à des élévations dose-dépendante des aminotransférases hépatiques et à des diminutions de la concentration d'hémoglobine (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables observés lors de 20 études contrôlées versus placebo et depuis la commercialisation du bosentan sont classées par fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre l'ensemble global de données et les indications approuvées.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Anémie, diminution du taux d'hémoglobine, (voir rubrique 4.4)
	Fréquence indéterminée	Anémie ou diminution du taux d'hémoglobine nécessitant une transfusion d'hématies ¹
	Peu fréquent	Thrombocytopénie ¹
	Peu fréquent	Neutropénie, leucopénie ¹
Affections du système immunitaire	Fréquent	Réactions d'hypersensibilité (y compris dermatite, prurit et rash) ²
	Rare	Anaphylaxie et/ou angioœdème ¹
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées ³
	Fréquent	Syncope ^{1,4}
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations ^{1,4}
Affections vasculaires	Fréquent	Bouffées vasomotrices
	Fréquent	Hypotension ^{1,4}

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Congestion nasale ¹
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Reflux gastro-œsophagien Diarrhée
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Anomalie du bilan hépatique, (voir rubrique 4.4)
	Peu fréquent	Élévations des aminotransférases associées à une hépatite (y compris exacerbation potentielle d'une hépatite sous-jacente) et/ou un ictère ¹ (voir rubrique 4.4)
	Rare	Cirrhose hépatique, insuffisance hépatique ¹ , hépatite auto-immune
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Érythème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Œdème, rétention hydrique ⁵
Affections oculaires	Fréquence indéterminée	Vision floue ¹

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

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

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

⁴Ces types de réactions peuvent aussi être liés à la pathologie sous-jacente.

⁵Des œdèmes ou des rétentions hydriques ont été rapportés chez 13,2 % des patients traités par le bosentan et 10,9 % des patients sous placebo.

Depuis la commercialisation, de rares cas de cirrhose hépatique inexpliquée ont été rapportés après un traitement prolongé par le bosentan chez des patients qui présentaient plusieurs comorbidités et qui recevaient plusieurs traitements médicamenteux. De rares cas d'insuffisance hépatique et une hépatite auto-immune avec une latence de quelques mois à quelques années ont aussi été rapportés. Ces cas soulignent l'importance de la surveillance mensuelle de la fonction hépatique pendant toute la durée du traitement par le bosentan (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Études cliniques non contrôlées dans la population pédiatrique

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

Une analyse groupée des études pédiatriques non contrôlées menées dans l'HTAP avec le bosentan 32 mg en comprimés dispersibles (FUTURE 1/2, FUTURE 3 / Extension) a inclus un total de 100 enfants traités par le bosentan 2 mg/kg deux fois par jour (n = 33), 2 mg/kg trois fois

par jour (n = 31) ou 4 mg/kg deux fois par jour (n = 36). À l'inclusion, 6 enfants étaient âgés de 3 mois à 1 an, 15 enfants avaient entre 1 an et moins de 2 ans, et 79 étaient âgés de 2 à 12 ans. La durée médiane de traitement était de 71,8 semaines (allant de 0,4 à 258 semaines).

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

Dans une étude randomisée contrôlée contre placebo, conduite dans l'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HTPPN) (FUTURE-4), un total de 13 nouveau-nés ont été traités avec le bosentan en comprimés dispersibles à la dose de 2 mg/kg deux fois par jour (contre 8 patients qui ont reçu du placebo).

La durée médiane de traitement par bosentan ou par le placebo a été respectivement de 4,5 jours (allant de 0,5 à 10,0 jours) et 4,0 jours (allant de 2,5 à 6,5 jours). Les événements indésirables les plus fréquents dans le groupe des patients traités par le bosentan et le groupe des patients recevant du placebo ont été, respectivement, l'anémie ou la diminution du taux d'hémoglobine (7 et 2 patients), l'œdème généralisé (3 et 0 patients) et les vomissements (2 et 0 patients).

Anomalies des paramètres biochimiques

Anomalies du bilan hépatique

Au cours du programme d'études cliniques, des élévations dose-dépendantes des aminotransférases hépatiques ont été observées généralement au cours des 26 premières semaines du traitement ; ces élévations étaient apparues progressivement et elles étaient 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 des aminotransférases peuvent régresser spontanément malgré la poursuite du traitement à la posologie d'entretien de bosentan ou après diminution de la posologie, mais l'interruption ou l'arrêt définitif peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.4).

Au cours des 20 études intégrées contrôlées versus placebo, des élévations des aminotransférases hépatiques $\geq 3 \times$ LSN ont été observées chez 11,2 % des patients traités par le bosentan contre 2,4 % des patients sous placebo. Des élévations jusqu'à $\geq 8 \times$ LSN ont été observées chez 3,6 % des patients traités par le bosentan et 0,4 % des patients sous placebo. Ces élévations des aminotransférases étaient associées à des augmentations des taux de bilirubine ($\geq 2 \times$ LSN) sans preuve d'obstruction biliaire chez 0,2 %, soit 5 patients traités par le bosentan et 0,3 % soit 6 patients sous placebo.

Dans l'analyse groupée de 100 patients atteints d'HTAP inclus dans les études pédiatriques non contrôlées FUTURE 1/2 et FUTURE 3/Extension, des élévations des aminotransférases hépatiques

≥ 3 x LSN ont été observées chez 2 % des patients.

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

Hémoglobine

Dans les études contrôlées *versus* placebo chez les patients adultes, une diminution de la concentration 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).

Lors de l'analyse combinée des études pédiatriques FUTURE ½ et FUTURE 3/Prolongation menées chez 100 enfants présentant une HTAP, une diminution de la concentration d'hémoglobine à moins de 10 g/dL a été rapportée par rapport à l'entrée dans l'étude chez 10,0 % des patients. Aucune diminution en dessous de 8 g/dL n'a été observée.

Lors de l'étude FUTURE-4, 6 des 13 nouveau-nés atteints d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HTPPN) traités par bosentan ont présenté une diminution du taux d'hémoglobine, de la plage de référence à l'entrée dans l'étude jusqu'en dessous de la limite inférieure de la normale pendant le traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

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

Un surdosage important peut entraîner une hypotension prononcée nécessitant une assistance cardiovasculaire active. Depuis la commercialisation, il a été rapporté un cas de surdosage avec 10 000 mg de bosentan chez un adolescent. Les symptômes ont été des nausées, des vomissements, une hypotension, des sensations vertigineuses, une sudation et des troubles visuels. Le patient s'est complètement rétabli en l'espace de 24 heures avec le traitement de l'hypotension artérielle. Remarque : le bosentan n'est pas éliminé par la dialyse.

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 (ETA) présentant une affinité pour les deux récepteurs ETA et ETB. Le bosentan diminue les résistances vasculaires pulmonaires et systémiques, et augmente ainsi le débit cardiaque sans accélérer la fréquence cardiaque.

L'endothéline-1 (ET-1) est une neurohormone qui est l'un des plus puissants vasoconstricteurs connus ; elle joue également un rôle dans la fibrose, la prolifération cellulaire, l'hypertrophie et le remodelage cardiaque, et est pro-inflammatoire. Ces effets font intervenir la liaison de l'endothéline aux récepteurs ETA et ETB situés sur l'endothélium et les cellules musculaires lisses vasculaires. Les concentrations tissulaires et plasmatiques d'ET-1 sont augmentées dans plusieurs affections cardiovasculaires telles que l'HTAP, l'insuffisance cardiaque aigue ou chronique, l'ischémie myocardique, l'hypertension artérielle systémique et l'athérosclérose, ainsi que dans des collagénoses telles que la sclérodermie, suggérant un rôle pathogène de l'ET-1 dans ces pathologies. Dans l'HTAP et l'insuffisance cardiaque, en l'absence d'antagoniste des récepteurs de l'endothéline, l'augmentation des concentrations d'ET-1 est fortement corrélée à la sévérité et au pronostic de ces maladies.

Le bosentan entre en compétition avec la liaison de l'ET-1 et d'autres ET peptidiques à la fois sur les récepteurs ETA et ETB, avec une affinité légèrement plus élevée pour les récepteurs ETA ($K_i = 4,1\text{--}43$ nanomolaire) que pour les récepteurs ETB ($K_i = 38\text{--}730$ nanomolaire). Le bosentan est un antagoniste spécifique des récepteurs ET et ne se lie pas à d'autres récepteurs.

Efficacité

Modèles animaux

Dans les modèles animaux d'hypertension pulmonaire, l'administration orale chronique de bosentan a entraîné une diminution de la résistance vasculaire pulmonaire 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 randomisées, en double-aveugle, multicentriques, contrôlées versus placebo, ont été menées chez 32 (étude AC-052-351) et 213 (étude AC-052-352 [BREATHE-1]) patients adultes atteints d'HTAP de classe fonctionnelle III-IV de l'OMS (hypertension pulmonaire primitive ou hypertension pulmonaire secondaire principalement à une sclérodermie). Après 4 semaines de traitement par 62,5 mg de bosentan deux fois par jour, les posologies d'entretien évaluées dans ces études étaient de 125 mg deux fois par jour dans l'étude AC-052-351 et de 125 mg, deux fois par jour dans l'étude AC-052-352.

Le bosentan a été ajouté au traitement habituel des patients, qui pouvait inclure une association d'anticoagulants, de vasodilatateurs (par ex., des inhibiteurs calciques), des diurétiques, de l'oxygène et de la digoxine, mais pas d'époprosténol. Dans le groupe contrôle, les patients recevaient un placebo en plus de leur traitement habituel.

Le critère d'efficacité principal pour chaque étude était la modification de la distance de marche de 6 minutes à 12 semaines pour la première étude, et à 16 semaines pour la deuxième étude. Dans les deux études, le traitement par le bosentan a entraîné des augmentations significatives de la capacité à l'effort. Les augmentations de la distance de marche corrigées par rapport au placebo ont été de 76 mètres ($p = 0,02$; test-t) et 44 mètres ($p = 0,0002$; test U de Mann-Whitney), respectivement, pour chaque étude. Les différences entre les deux groupes, 125 mg deux fois par jour et 250 mg deux fois par jour, n'ont pas été statistiquement significatives, mais il y avait une tendance à une amélioration de la capacité à l'effort dans le groupe traité à la posologie de 250 mg deux fois par jour.

L'amélioration de la distance de marche est apparue dès 4 semaines de traitement, a été confirmée après 8 semaines, et s'est maintenue jusqu'à la 28^e semaine de traitement en double-aveugle dans un sous-groupe de la population de patients.

Une analyse rétrospective de la réponse au traitement basée sur la modification de la distance de marche, de la classe fonctionnelle de l'OMS et de la dyspnée a été réalisée chez les 95 patients recevant 125 mg de bosentan deux fois par jour lors des études contrôlées versus placebo. Cette analyse a montré qu'à la 8^e semaine, 66 patients avaient présenté une amélioration, 22 étaient stabilisés et 7 s'étaient détériorés. Sur les 22 patients stabilisés à la 8^e semaine, 6 s'étaient améliorés entre la 12^e et la 16^e semaine et 4 s'étaient détériorés par rapport à l'évaluation effectuée lors de leur inclusion dans l'étude. Parmi les 7 patients dont l'état s'était détérioré à la 8^e semaine, 3 avaient connu une amélioration entre la 12^e et la 16^e semaine et 4 s'étaient détériorés par rapport à l'évaluation initiale.

Les paramètres hémodynamiques invasifs ont été évalués uniquement dans la première étude. Le traitement par le bosentan a entraîné une augmentation significative de l'indice cardiaque accompagnée d'une diminution significative de la pression artérielle pulmonaire, de la résistance vasculaire pulmonaire et de la pression auriculaire droite moyenne.

Une diminution des symptômes d'HTAP a été observée chez les patients traités par le bosentan. Une amélioration des mesures de la dyspnée lors des tests de marche a été constatée chez les patients traités par le bosentan. Dans l'étude 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 le bosentan a entraîné une amélioration de la classe fonctionnelle de l'OMS chez 42,4 % des patients (30,4 % dans le groupe placebo). Le changement global de la classe fonctionnelle de l'OMS au cours des deux études a été significativement meilleur chez les patients traités par le bosentan que chez les patients sous placebo. Le traitement par bosentan a été associé à une diminution significative du taux d'aggravation clinique à 28 semaines par rapport au placebo (10,7 % contre 37,1 %, respectivement ; $p = 0,0015$).

Lors d'une étude randomisée, en double-aveugle, multicentrique, contrôlée versus placebo (AC-052-364 [EARLY]), 185 patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle II de l'OMS (distance moyenne de marche de 6 minutes de 435 mètres) ont reçu 62,5 mg de bosentan deux fois par jour pendant 4 semaines, puis 125 mg de bosentan deux fois par jour ($n = 93$), ou un placebo ($n = 92$) pendant 6 mois. Les patients recrutés dans l'étude étaient soit naïfs de traitement pour l'HTAP ($n = 156$) soit traités par une dose stable de sildénafil ($n = 29$). Les deux critères d'efficacité principaux étaient les modifications après 6 mois de traitement (exprimées en pourcentage par rapport aux valeurs initiales) de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP) et de la distance de marche de 6 minutes, comparativement au placebo. Le tableau ci-dessous illustre les analyses pré-spécifiées dans le protocole.

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

IC : intervalle de confiance ; RVP : résistance vasculaire pulmonaire ; DS : déviation standard

Par rapport au placebo, le traitement par le bosentan a été associé à une diminution de la fréquence des cas d'aggravation clinique, définie selon le critère composite incluant la progression des

symptômes, l'hospitalisation pour HTAP ou le décès (réduction du risque relatif 77 %, intervalle de confiance [IC] à 95 % 20 %-94 %, $p = 0,0114$). L'effet du traitement résultait d'une amélioration de la progression des symptômes. Il y a eu une hospitalisation due à l'aggravation de l'HTAP dans le groupe traité par bosentan et trois hospitalisations dans le groupe sous placebo. Un seul décès s'est produit dans chaque groupe pendant les 6 mois de l'étude en double-aveugle, et aucune conclusion ne peut être tirée concernant la survie.

Des données à long terme ont été obtenues chez les 173 patients qui étaient traités par le bosentan durant la phase contrôlée et/ou qui étaient passés du placebo au bosentan lors de la phase de prolongation en ouvert de l'étude EARLY. La durée moyenne d'exposition au traitement par bosentan était de $3,6 \pm 1,8$ ans (jusqu'à 6,1 ans), avec 73 % de patients traités pendant au moins 3 ans et 62 % pendant au moins 4 ans. Les patients pouvaient recevoir d'autres traitements de l'HTAP conformément au protocole de l'étude de prolongation en ouvert. La majorité des patients avaient reçu un diagnostic d'HTAP idiopathique ou héréditaire (61 %). Globalement, 78 % des patients se sont maintenus dans la classe fonctionnelle II de l'OMS. Les taux de survie estimés selon la méthode de Kaplan-Meier étaient respectivement de 90 % et 85 % à 3 et 4 ans après le début du traitement. Sur ces mêmes périodes, 88 % et 79 % des patients n'ont pas connu d'aggravation de leur HTAP (définie comme : décès toutes causes confondues, transplantation pulmonaire, atrioseptostomie ou instauration d'un traitement par prostanoïde administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée). Les contributions respectives du traitement précédent par placebo pendant la période en double-aveugle et des autres médicaments instaurés pendant la période de prolongation en ouvert ne sont pas connues.

Lors d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (AC-052-405 [BREATHE-5]), des patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle III de l'OMS, et présentant un syndrome d'Eisenmenger associé à une cardiopathie congénitale ont reçu 62,5 mg de bosentan deux fois par jour pendant 4 semaines, puis 125 mg deux fois par jour pendant 12 semaines supplémentaires ($n = 37$, dont 31 présentaient un shunt bidirectionnel prédominant droite - gauche). L'objectif principal était de montrer que le bosentan n'entraînait pas d'aggravation de l'hypoxémie. Après 16 semaines de traitement, la saturation en oxygène moyenne a été augmentée de 1,0 % (IC 95 % 0,7 %-2,8 %) dans le groupe sous bosentan comparé au groupe sous placebo ($n = 17$), ce qui indique que le bosentan n'a pas aggravé l'hypoxémie. La résistance vasculaire pulmonaire a été significativement réduite dans le groupe sous bosentan (avec un effet prédominant observé dans le sous-groupe de patients présentant un shunt intracardiaque bidirectionnel). Après 16 semaines, l'augmentation moyenne de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes, corrigée par rapport au placebo, était de 53 mètres ($p = 0,0079$), ce qui reflétait une amélioration de la capacité à l'effort. Vingt-six patients ont continué à recevoir le bosentan pendant la phase de prolongation en ouvert de 24 semaines (AC-052-409) de l'étude BREATHE-5 (durée moyenne du traitement = $24,4 \pm 2,0$ semaines) et, en général, l'efficacité a été maintenue.

Une étude en ouvert, non comparative (AC-052-362[BREATHE-4]) a été réalisée chez 16 patients présentant une HTAP de classe fonctionnelle III de l'OMS associée à une infection par le VIH. Ces patients ont été traités par 62,5 mg de bosentan deux fois par jour pendant 4 semaines, puis ont reçu 125 mg de bosentan deux fois par jour pendant les 12 semaines suivantes. Après 16 semaines de traitement, des améliorations significatives de la capacité à l'effort ont été notées par rapport aux valeurs initiales : l'augmentation moyenne de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes était de + 91,4 mètres par rapport à la valeur moyenne initiale de 332,6 mètres ($p < 0,001$). Aucune conclusion formelle ne peut être tirée concernant les effets du bosentan sur l'efficacité du médicament antirétroviral (voir aussi rubrique 4.4).

Il n'existe pas d'études démontrant les effets bénéfiques du traitement par le bosentan sur la survie. Toutefois, la survie à long terme a été enregistrée pour l'ensemble des 235 patients qui ont été traités par le bosentan au cours des deux études pivots contrôlées versus placebo (AC-052-351 et AC-052-352) et/ou de leurs phases de prolongation en ouvert non contrôlées. La durée moyenne du traitement par le bosentan était de $1,9 \text{ an} \pm 0,7 \text{ an}$ (minimum : 0,1 an ; maximum : 3,3 ans) et les patients ont été

observés pendant une durée moyenne de $2,0 \pm 0,6$ ans. La majorité des patients avaient reçu un diagnostic d'hypertension pulmonaire primitive (72 %) et étaient en classe fonctionnelle III de l'OMS (84 %). Dans cette population totale, les estimations de la survie selon la méthode de Kaplan-Meier étaient respectivement de 93 % et 84 % 1 et 2 ans après le début du traitement par le bosentan. La survie estimée était moindre dans le sous-groupe de patients atteints d'HTAP secondaire à une sclérodémie systémique. Ces estimations peuvent avoir été influencées par l'instauration d'un traitement par époprosténol chez 43 des 235 patients traités par le bosentan.

Études réalisées chez des enfants atteints d'hypertension artérielle pulmonaire

BREATHE-3 (AC-052-356)

Le bosentan a été évalué au cours d'une étude en ouvert non contrôlée menée chez 19 patients pédiatriques atteints d'HTAP âgés de 3 à 15 ans. Cet essai était essentiellement conçu comme une étude pharmacocinétique (voir rubrique 5.2). Ces patients présentaient une HTAP primitive (10 patients) ou une hypertension artérielle pulmonaire liée à des cardiopathies congénitales (9 patients) et étaient initialement en classe fonctionnelle II ($n = 15$, 79 %) ou III ($n = 4$, 21 %) de l'OMS. Ils étaient répartis en 3 groupes selon leur poids corporel et recevaient le bosentan à une dose d'environ 2 mg/kg deux fois par jour pendant 12 semaines. La moitié des patients dans chaque groupe recevaient déjà un traitement intraveineux par de l'époprosténol, et la posologie d'époprosténol est restée constante pendant toute la durée de l'étude.

Les paramètres hémodynamiques ont été mesurés chez 17 patients. Par rapport aux valeurs initiales, l'augmentation moyenne de l'indice cardiaque était de $0,5 \text{ l/min/m}^2$, la diminution moyenne de la pression artérielle pulmonaire était de 8 mm Hg, et la diminution moyenne de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP) était de $389 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$. Ces améliorations des paramètres hémodynamiques par rapport aux valeurs initiales étaient similaires qu'il y ait eu ou non administration concomitante d'époprosténol. Les changements observés à la 12^e semaine par rapport aux valeurs à l'inclusion dans l'étude, au niveau des paramètres des tests à l'effort, étaient extrêmement variables et aucune des variations observées n'a été significative.

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

FUTURE 1 était une étude non contrôlée, menée en ouvert avec le comprimé dispersible de bosentan, administré à une dose d'entretien de 4 mg/kg deux fois par jour à 36 patients âgés de 2 à 11 ans. Elle était principalement conçue comme une étude pharmacocinétique (voir rubrique 5.2). À l'entrée dans l'étude, les patients présentaient une HTAP idiopathique (31 patients [86 %] ou familiale (5 patients [14 %]), et étaient en classe fonctionnelle II ($n = 23$, 64 %) ou III ($n = 13$, 36 %) de l'OMS. Dans l'étude FUTURE 1, l'exposition médiane au traitement à l'étude était de 13,1 semaines (intervalle : 8,4 à 21,1). Trente-trois (33) de ces patients ont pu poursuivre le traitement en recevant des comprimés dispersibles de bosentan à une dose de 4 mg/kg deux fois par jour lors de la phase de prolongation non contrôlée FUTURE 2 pendant une durée médiane globale de traitement de 2,3 ans (intervalle : 0,2 à 5,0 ans). À l'entrée dans l'étude FUTURE 1, 9 patients prenaient de l'époprosténol. Un médicament spécifique pour le traitement de l'HTAP a été nouvellement instauré chez 9 patients au cours de l'étude. L'estimation par la méthode de Kaplan-Meier de l'absence de survenue d'événement d'aggravation de l'hypertension artérielle pulmonaire (décès, transplantation pulmonaire ou hospitalisation pour aggravation de l'HTAP) à 2 ans était de 78,9 %. L'estimation par la méthode de Kaplan-Meier de la survie globale à 2 ans était de 91,2 %.

FUTURE 3 (AC-052-373)

Lors de cette étude randomisée menée en ouvert avec le comprimé dispersible de 32 mg de bosentan, 64 enfants présentant une HTAP stabilisée, âgés de 3 mois à 11 ans, ont été randomisés en vue de recevoir un traitement de 24 semaines par bosentan 2 mg/kg deux fois par jour ($n = 33$) ou 2 mg/kg trois fois par jour ($n = 31$). Quarante-trois (43) enfants (67,2 %) étaient âgés de 2 à 11 ans, 15 (23,4 %) étaient âgés de 1 à 2 ans, et 6 (9,4 %) étaient âgés de 3 mois à un 1 an. Cette étude était principalement conçue comme une étude pharmacocinétique (voir rubrique 5.2) et les critères

d'efficacité étaient uniquement exploratoires. Les étiologies de l'HTAP, selon la classification de Dana Point, comprenaient l'HTAP idiopathique (46 %), l'HTAP héréditaire (3 %), l'HTAP associée à une cardiopathie congénitale après une chirurgie cardiaque réparatrice (38 %) ou avec shunts gauche-droit y compris des cas de syndrome d'Eisenmenger (13 %). Les patients qui étaient en classe fonctionnelle I (n = 19, 29 %), II (n = 27, 42 %) ou III (n = 18, 28 %) de l'OMS au début du traitement de l'étude. À l'entrée dans l'étude, les patients ont été traités par des médicaments pour l'HTAP (le plus fréquemment un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 [sildénafil] en monothérapie [35,9 %], du bosentan en monothérapie [10,9 %], et une association de bosentan, d'iloprost et de sildénafil [10,9 %]) et ont poursuivi leur traitement pour l'HTAP pendant l'étude.

Au début de l'étude, moins de la moitié des patients inclus (45,3 %, [29/64]) recevaient un traitement par bosentan en monothérapie, non associé à d'autres médicaments spécifiques de l'HTAP. 40,6 % (26/64) ont continué à recevoir du bosentan en monothérapie pendant les 24 semaines du traitement de l'étude sans connaître d'aggravation de leur HTAP. L'analyse sur la population entière de l'étude (64 patients) a montré que la majorité des patients sont restés au moins stables (c.-à-d. sans détérioration) sur la base de l'évaluation de la classe fonctionnelle de l'OMS non spécifique de l'enfant (97 % à la posologie de deux fois par jour, 100 % à la posologie de trois fois par jour) pendant la période de traitement. L'estimation par la méthode de Kaplan-Meier de l'absence de survenue d'événement d'aggravation de l'hypertension artérielle pulmonaire (décès, transplantation pulmonaire ou hospitalisation pour aggravation de l'HTAP) à 24 semaines était respectivement de 96,9 % et de 96,7 % dans les groupes recevant les posologies de deux et trois fois par jour.

Il n'y a eu aucune preuve de bénéfice clinique avec la posologie de 2 mg/kg trois fois par jour, comparé à la posologie de 2 mg/kg deux fois par jour.

Étude menée chez des nouveau-nés souffrant d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HTPPN) :

FUTURE 4 (AC-052-391)

Il s'agissait d'une étude randomisée, contrôlée versus placebo, en double-aveugle, menée chez des nouveau-nés prématurés ou nés à terme (âge gestationnel de 36 à 42 semaines) souffrant d'HTPPN. Les patients ayant présenté une réponse sous-optimale à un traitement continu d'au moins 4 heures par oxyde nitrique inhalé (ONi) ont été traités par des comprimés dispersibles de bosentan à 2 mg/kg deux fois par jour (N = 13) ou par un placebo (N = 8) au moyen d'une sonde nasogastrique à titre de traitement adjuvant de l'ONi jusqu'à sevrage total de l'ONi ou jusqu'à échec du traitement (défini comme étant la nécessité d'avoir recours à l'oxygénation extracorporelle par membrane [OECM] ou à l'instauration d'un autre vasodilatateur pulmonaire) et pendant une période maximale de 14 jours.

La durée médiane d'exposition au traitement à l'étude était de 4,5 (intervalle : 0,5 – 10,0) jours dans le groupe traité par bosentan et de 4,0 (intervalle : 2,5 – 6,5) jours dans le groupe recevant le placebo.

Les résultats n'ont pas mis en évidence de bénéfice supplémentaire du bosentan dans cette population :

- La durée médiane jusqu'au sevrage total de l'ONi était de 3,7 jours (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,17 – 6,95) sous bosentan et de 2,9 jours (IC à 95 % : 1,26 – 4,23) sous placebo (p = 0,34).
- La durée médiane jusqu'au sevrage complet de la ventilation mécanique était de 10,8 jours –IC à 95 % : 3,21 – 12,21) sous bosentan et de 8,6 jours (IC à 95 % : 3,71 - 9,66) sous placebo.
- Le traitement a échoué (nécessité d'avoir recours à l'OECM tel que défini dans le protocole) chez un patient du groupe sous bosentan. Ce résultat a été déclaré sur la base de l'augmentation des valeurs de l'indice d'oxygénation dans les 8 heures l'administration de la première dose du médicament à l'étude. Ce patient s'est rétabli pendant la période de suivi de 60 jours.

Association avec l'époprosténol

L'association de bosentan et d'époprosténol a été évaluée lors de deux études : AC-052-355

(BREATHE-2) et AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, à groupes parallèles évaluant le traitement par le bosentan versus l'administration de placebo chez 33 patients présentant une HTAP sévère qui recevaient un traitement concomitant par époprosténol. AC-052-356 était une étude en ouvert, non contrôlée ; 10 des 19 patients pédiatriques ont reçu un traitement associant bosentan et époprosténol pendant les 12 semaines de l'étude. Le profil de tolérance de l'association n'a pas été différent de celui attendu avec chaque médicament, et l'association a été bien tolérée chez les enfants et les adultes. Le bénéfice clinique de l'association n'a pas été démontré.

Sclérodémie systémique avec ulcères digitaux

Deux études randomisées, en double-aveugle, multicentriques, contrôlées versus placebo ont été menées chez 122 (étude AC-052-401 [RAPIDS-1]) et 190 (étude AC-052-331 [RAPIDS-2]) patients adultes 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'étude AC-052-331, les patients présentaient au moins un ulcère digital d'apparition récente, et sur les deux études 85 % des patients présentaient des ulcères digitaux évolutifs à leur inclusion dans l'étude. Après 4 semaines de traitement par 62,5 mg de bosentan deux fois par jour, la posologie d'entretien évaluée dans ces deux études était de 125 mg deux fois par jour. La durée du traitement en double-aveugle était de 16 semaines dans l'étude AC-052-401 et de 24 semaines dans l'étude 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 pendant au moins 1 mois avant le début du traitement et pendant toute la période de l'étude en double-aveugle.

Le critère principal d'efficacité pour les 2 études était le nombre de nouveaux ulcères digitaux apparus entre le début et la fin de l'étude. Le traitement par le bosentan a entraîné une diminution du nombre de nouveaux ulcères digitaux apparus pendant la durée de traitement, comparativement au placebo. Dans l'étude AC-052-401, pendant 16 semaines de traitement en double-aveugle, les patients traités par le bosentan ont développé en moyenne 1,4 nouvel ulcère digital contre 2,7 nouveaux ulcères digitaux dans le groupe recevant le placebo ($p = 0,0042$). Dans l'étude AC-052-331, pendant 24 semaines de traitement en double-aveugle, les résultats correspondants étaient respectivement de 1,9 nouvel ulcère digital contre 2,7 nouveaux ulcères digitaux ($p = 0,0351$). Dans les deux études, les patients traités par bosentan étaient moins susceptibles de développer plusieurs nouveaux ulcères digitaux pendant l'étude 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 diminution du nombre de nouveaux ulcères digitaux a été plus prononcé chez les patients qui présentaient des ulcères digitaux multiples.

Dans les deux essais, le bosentan n'a eu aucun effet sur le temps de cicatrisation des ulcères digitaux.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du bosentan a été principalement documentée chez les sujets sains. Des données limitées montrent que l'exposition au bosentan chez des patients adultes présentant une HTAP est environ 2 fois plus importante que 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 orale, l'exposition systémique est proportionnelle à la dose jusqu'à 500 mg. Aux doses orales plus élevées, la C_{max} et l'ASC augmentent moins proportionnellement que la dose.

Absorption

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

Distribution

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

Un volume de distribution (Vss) d'environ 18 litres a été déterminé après l'administration intraveineuse d'une dose de 250 mg.

Biotransformation et élimination

Après administration intraveineuse unique d'une dose de 250 mg, la clairance est de 8.2 l/h. La demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) est de 5,4 heures.

Après administration de doses répétées, les concentrations plasmatiques du bosentan diminuent progressivement jusqu'à des valeurs correspondant à 50 – 65 % de celles observées après l'administration d'une dose unique. Cette diminution est probablement due à une auto-induction des enzymes hépatiques impliquées dans le métabolisme. Les conditions d'équilibre sont atteintes en 3 à 5 jours.

Le bosentan est éliminé par excrétion biliaire après avoir subi une métabolisation dans le foie par les isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P450. Moins de 3 % de la dose administrée par voie orale est récupérée dans les urines.

Le bosentan aboutit à la formation de trois métabolites et seul l'un d'entre eux est pharmacologiquement actif. Ce métabolite est principalement excrété sous forme inchangée via la bile. Chez les patients adultes, l'exposition au métabolite actif est plus importante que chez les sujets sains. Chez les patients présentant des signes évocateurs d'une cholestase, l'exposition au métabolite actif peut être augmentée.

Le bosentan est un inducteur des isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4 et peut-être aussi, de CYP2C19 et de la P-glycoprotéine. *In vitro*, le bosentan inhibe la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP) dans des hépatocytes en culture.

Les données *in vitro* ont montré que le bosentan n'a pas d'effet inhibiteur pertinent sur les isoenzymes CYP testées (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). En conséquence, on ne s'attend pas à ce que le bosentan augmente les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par ces isoenzymes.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Compte tenu de l'ensemble de valeurs étudiées pour chaque variable, les paramètres pharmacocinétiques du bosentan ne semblent pas être influencés de façon significative par le sexe, le poids corporel, l'origine ethnique ou l'âge de la population adulte.

Enfants

Les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués chez des patients pédiatriques dans le cadre de 4 études cliniques (BREATHE-3, FUTURE-1, FUTURE-3 et FUTURE-4, voir rubrique 5.1). Compte tenu du nombre limité de données chez les enfants âgés de moins de 2 ans, la pharmacocinétique n'est toujours pas bien caractérisée dans cette tranche d'âge.

L'étude AC-052-356 (BREATHE-3) a évalué la pharmacocinétique après administration unique ou répétée de la présentation de bosentan en comprimés pelliculés chez 19 enfants âgés de 3 à 15 ans atteints d'HTAP ayant reçu une posologie de 2 mg/kg deux fois par jour, déterminée en fonction de leur poids corporel. Dans cette étude, l'exposition au bosentan a diminué en fonction du temps, conformément aux propriétés connues d'auto-induction enzymatique du bosentan. Les valeurs moyennes de l'ASC (CV%) du bosentan chez les patients pédiatriques 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'HTAP recevant 125 mg deux fois par jour. À l'état d'équilibre, les expositions systémiques chez les patients pédiatriques pesant 10–20 kg, 20–40 kg et > 40 kg étaient respectivement de 43 %, 67 % et 75 %, de l'exposition systémique observée chez l'adulte.

Dans l'étude AC-052-365 [FUTURE 1], le bosentan en comprimés dispersibles a été administré à 36 enfants âgés de 2 à 11 ans atteints d'HTAP. Aucune proportionnalité n'a été observée par rapport à la posologie étant donné que les concentrations plasmatiques et les aires sous la courbe (ASC) de bosentan à l'état d'équilibre étaient comparables, à des doses orales de 2 et 4 mg/kg (l'ASC_τ : 3577 ng·h/ml pour 2 mg/kg deux fois par jour et 3371 ng·h/ml pour 4 mg/kg deux fois par jour). L'exposition moyenne au bosentan chez ces patients pédiatriques était environ la moitié de l'exposition correspondant à la posologie d'entretien de 125 mg deux fois par jour chez les patients adultes, mais il apparaissait de larges zones de recouvrement avec les valeurs de l'exposition observées chez l'adulte.

Lors de l'étude AC-052-373 [FUTURE 3], qui utilisait les comprimés dispersibles, l'exposition au bosentan chez les patients traités à la posologie de 2 mg/kg deux fois par jour a été comparable à celle observée dans l'étude FUTURE 1. Dans l'ensemble de la population de l'étude (n = 31), la posologie de 2 mg/kg deux fois par jour a donné lieu à une exposition journalière de 8 565 ng.h/ml ; l'ASC_τ était de 4 268 ng.h/ml (CV : 61 %). Chez les patients âgés de 3 mois à 2 ans, l'exposition journalière était de 7 879 ng.h/ml ; l'ASC_τ était de 3 939 ng.h/ml (CV : 72 %). Chez les patients âgés de 3 mois à 1 an (n = 2), l'ASC_τ était de 5 914 ng.h/ml (CV : 85 %) et chez les patients âgés de 1 à 2 ans (n = 7), l'ASC_τ était de 3 507 ng.h/ml (CV : 70 %). Chez les patients âgés de plus de 2 ans (n = 22), l'exposition journalière était de 8 820 ng.h/ml ; l'ASC_τ était de 4 410 ng.h/ml (CV : 58 %). L'administration de bosentan 2 mg/kg trois fois par jour n'a pas augmenté l'exposition. L'exposition journalière était de 7 275 ng.h/ml (CV : 83 %, n = 27).

Compte tenu des résultats des études BREATHE-3, FUTURE 1 et FUTURE 3, il semble que l'exposition au bosentan atteigne un plateau à des doses plus faibles chez les patients pédiatriques que chez les adultes, et que par conséquent, l'administration de posologies supérieures à 2 mg/kg deux fois par jour (4 mg/kg deux fois par jour ou 2 mg/kg trois fois par jour) à des patients pédiatriques n'entraînera pas d'augmentation des expositions au bosentan.

Dans l'étude AC-052-391 [FUTURE 4] menée chez des nouveau-nés, les concentrations de bosentan ont augmenté lentement et de façon continue tout au long du premier intervalle posologique, ce qui a donné lieu à une faible exposition (ASC₀₋₁₂ dans le sang total : 164 ng.h/ml, n = 11). À l'état d'équilibre, l'ASC_τ était de 6 165 ng.h/ml (CV : 133 %, n = 7), ce qui est semblable à l'exposition observée chez des patients adultes atteints d'HTAP recevant une posologie de 125 mg deux fois par jour et en prenant en compte un rapport de distribution sang/plasma de 0,6.

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

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), aucune modification pertinente des paramètres pharmacocinétiques n'a été observée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, l'ASC du bosentan à l'état d'équilibre était 9 % supérieure et l'ASC du métabolite actif, Ro 48-5033, était 33 % supérieure à celles observées chez des volontaires sains.

L'impact de l'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du bosentan et de son principal métabolite, Ro 48-5033, a été évaluée au cours d'une étude menée chez 5 patients atteints d'hypertension pulmonaire associée à une hypertension portale et à une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), et 3 patients atteints d'HTAP d'origine différente et ayant une fonction hépatique normale. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), l'ASC moyenne (IC à 95 %) du bosentan à l'état d'équilibre était de 360 (212-613) ng.h/ml, c.-à-d. 4,7 fois supérieure à celle observée dans le groupe de patients ayant une fonction hépatique normale (ASC moyenne [IC 95 %] : 76,1 [9,07-638] ng.h/ml) ; et l'ASC moyenne (IC à 95 %) du métabolite actif Ro 48-5033 était 106 (58,4-192) ng.h/ml, c.-à-d. 12,4 fois supérieure à celle observée chez les patients ayant une fonction hépatique normale (ASC moyenne [IC 95 %] 8,57 [1,28-57,2] ng.h/ml). Malgré la grande variabilité et le nombre limité de patients inclus dans cette étude, ces données indiquent une augmentation importante de l'exposition au bosentan et à son métabolite principal, Ro 48-5033, chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh).

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

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 15–30 ml/min), les concentrations plasmatiques du bosentan ont diminué d'environ 10 %. Les concentrations plasmatiques des métabolites du bosentan ont augmenté d'un facteur 2 environ chez ces patients, comparativement aux sujets ayant une fonction rénale normale. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Il n'existe pas d'expérience clinique spécifique chez les patients dialysés. Étant donné les propriétés physicochimiques du bosentan et sa liaison importante aux protéines plasmatiques, l'élimination du bosentan par la dialyse est peu probable (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Une étude de carcinogénicité d'une durée de 2 ans réalisée chez la souris a mis en évidence une incidence combinée élevée d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires chez les mâles, mais pas chez les femelles, à des concentrations plasmatiques d'environ 2 à 4 fois supérieures aux concentrations plasmatiques obtenues avec la dose thérapeutique chez l'homme. Chez le rat, l'administration orale de bosentan pendant 2 ans a produit une augmentation légère, mais significative, de l'incidence combinée des adénomes et carcinomes folliculaires thyroïdiens chez les mâles, mais pas chez les femelles, à des concentrations plasmatiques d'environ 9 à 14 fois les concentrations plasmatiques obtenues aux doses thérapeutiques chez l'homme. Le bosentan a donné des résultats négatifs dans les tests de génotoxicité. Chez le rat, un léger effet du bosentan a été observé sur l'équilibre hormonal thyroïdien. Toutefois, rien ne laisse supposer que le bosentan affecte la fonction thyroïdienne chez l'homme (thyroxine, TSH).

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

Il a été montré que le bosentan est tératogène chez le rat à des concentrations plasmatiques supérieures à 1,5 fois les concentrations plasmatiques obtenues à la dose thérapeutique chez l'homme. Les effets

tératogènes, notamment des malformations de la tête, de la face et des principaux vaisseaux, étaient dose-dépendants. Les similitudes des malformations observées avec d'autres antagonistes des récepteurs ET et chez des souris « knock-out », au gène ET inactivé, suggèrent un effet de classe. Des précautions appropriées doivent être prises chez les femmes en âge de procréer (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.6).

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

Dans les études de fertilité chez le rat mâle et femelle, aucun effet n'a été observé sur le nombre, la motilité et la viabilité des spermatozoïdes, ni sur l'accouplement ou la fertilité à des expositions correspondant à 21 et 43 fois les concentrations thérapeutiques attendues chez l'Homme respectivement ; aucun effet indésirable n'a été rapporté sur le développement de l'embryon avant l'implantation, ni sur l'implantation.

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Amidon de maïs

Amidon (maïs) prégélatinisé

Glycolate d'amidon sodique (type A)

Povidone

Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hypromellose

Triacétine

Talc

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquettes thermoformées oPA/Alu/PVC//Alu

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Plaquettes thermoformées PVC/PE/PVDC//Alu

Ne pas conserver à une température supérieure à 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Bosentan Accord 62,5 mg comprimés pelliculés

Plaquettes thermoformées oPA/Alu/PVC//Alu ou PVdC/PE/PVC//Alu contenant 14, 56 ou 112 comprimés pelliculés.

Bosentan Accord 125 mg comprimés pelliculés

Plaquettes thermoformées oPA/Alu/PVC//Alu ou PVdC/PE/PVC//Alu contenant 56, 112 ou 120 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination du produit.

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Nederland

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bosentan Accord 62,5 mg comprimés pelliculés : BE 470844—BE470853

Bosentan Accord 125 mg comprimés pelliculés : BE 470862—BE470871

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

Date de première autorisation : 06/03/2015

Date de renouvellement : 28/05/2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation AFMPS : 05/2026.