

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bosentan Sandoz 62,5 mg comprimés pelliculés

Bosentan Sandoz 125 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 62,5 mg de bosentan (ce qui correspond à 64,541 mg de bosentan monohydraté)

Chaque comprimé pelliculé contient 125 mg de bosentan (ce qui correspond à 129,082 mg de bosentan monohydraté)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

62,5 mg :

comprimés pelliculés de couleur orange clair, ronds, biconvexes, de 6 mm.

125 mg :

comprimés pelliculés de couleur orange clair, ovales, biconvexes, de 11 x 5 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

- l'HTAP primitive (idiopathique et héréditaire) ;
- l'HTAP résultant d'une sclérodermie, sans maladie pulmonaire interstitielle significative ;
- l'HTAP associée à des shunts congénitaux entre la circulation systémique et la circulation pulmonaire et un syndrome d'Eisenmenger.

Une certaine amélioration a également été montrée chez les patients présentant une HTAP, appartenant à la classe fonctionnelle II de l'OMS (voir rubrique 5.1).

Bosentan Sandoz est également indiqué pour réduire le nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients souffrant de sclérose systémique et présentant des ulcères digitaux continus (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypertension artérielle pulmonaire

Le traitement doit uniquement être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement de l'HTAP. Une carte d'alerte du patient fournissant des informations de sécurité importantes dont les patients doivent être conscients avant et pendant le traitement par Bosentan Sandoz est incluse dans l'emballage.

Adultes

Chez les patients adultes, le traitement par Bosentan Sandoz doit être instauré à une posologie de 62,5 mg, deux fois par jour, pendant 4 semaines. La posologie sera ensuite augmentée à une dose d'entretien de 125 mg, deux fois par jour. Les mêmes recommandations s'appliquent à une reprise du traitement par Bosentan Sandoz suite à son arrêt (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Des données pharmacocinétiques recueillies auprès de patients pédiatriques ont montré que les concentrations plasmatiques de bosentan chez les enfants souffrant d'HTAP, âgés entre 1 et 15 ans, étaient en moyenne plus faibles que chez les patients adultes et n'ont pas augmenté en conséquence d'une augmentation de la posologie de Bosentan Sandoz supérieure à 2 mg/kg de poids corporel ou en conséquence d'une augmentation de la fréquence de l'administration, de deux à trois fois par jour (voir rubrique 5.2). Il est probable qu'augmenter la posologie ou la fréquence de l'administration n'entraînera pas de bénéfice clinique supplémentaire.

Sur la base des résultats pharmacocinétiques, lorsqu'elle est utilisée chez des patients pédiatriques atteints d'HTAP, âgés d'un an ou plus, la dose d'entretien et la dose initiale recommandée est de 2 mg/kg, le matin et le soir.

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

Les doses de bosentan (2 mg/kg) ne sont pas adaptées avec ce médicament chez les enfants pesant moins de 31 kg. Pour ces patients, la prise d'un comprimé de bosentan d'un dosage moindre sera nécessaire.

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

En cas de détérioration clinique (ex. : diminution d'au moins 10 % du test de marche de 6 minutes par rapport à la mesure avant le traitement), malgré un traitement par Bosentan Sandoz pendant au moins 8 semaines (la dose cible pour au moins 4 semaines), d'autres traitements devront être envisagés. Toutefois, certains patients n'ayant montré aucune réponse après 8 semaines de traitement par Bosentan Sandoz peuvent répondre favorablement après 4 à 8 semaines de traitement supplémentaires.

En cas de détérioration clinique tardive, malgré la prise du traitement par Bosentan Sandoz (c.-à-d. après plusieurs mois de traitement), il conviendra de réévaluer le traitement. Certains patients répondant mal à la dose de 125 mg de Bosentan Sandoz, deux fois par jour, peuvent légèrement améliorer leur tolérance à l'effort lorsque la posologie est augmentée à raison de 250 mg, deux fois par jour. Une évaluation soignée du rapport bénéfice-risque devra être réalisée, en prenant en considération que la toxicité hépatique est dose-dépendante (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Arrêt du traitement

On dispose d'une expérience limitée sur l'arrêt soudain du traitement par Bosentan Sandoz chez les patients atteints d'une HTAP. Aucun effet rebond aigu n'a été mis en évidence. Toutefois, afin d'éviter une éventuelle détérioration clinique dangereuse, en conséquence d'un effet rebond potentiel, une

diminution progressive de la posologie (en divisant la dose pendant 3 à 7 jours) doit être prise en considération. Une surveillance accrue est recommandée pendant la période d'interruption. S'il est décidé d'interrompre le traitement par Bosentan Sandoz, l'interruption devra se faire progressivement, pendant qu'un autre traitement sera instauré.

Sclérose systémique, accompagnée d'ulcères digitaux continus

Le traitement ne doit être instauré et contrôlé que par un médecin expérimenté dans le traitement de l'HTAP ou de la sclérose systémique.

Une carte d'alerte du patient fournissant des informations de sécurité importantes dont les patients doivent être conscients avant et pendant le traitement par Bosentan Sandoz est incluse dans l'emballage.

Adultes

Le traitement par Bosentan Sandoz doit être instauré à une posologie de 62,5 mg, deux fois par jour, pendant 4 semaines. La posologie sera ensuite augmentée à une dose d'entretien de 125 mg, deux fois par jour. Les mêmes recommandations s'appliquent à une reprise du traitement par Bosentan Sandoz suite à son arrêt (voir rubrique 4.4).

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

La réponse du patient au traitement et le besoin de poursuivre le traitement devront être réévalués à intervalles réguliers. Une évaluation soignée du rapport bénéfice-risque devra être réalisée, en tenant compte de la toxicité hépatique du bosentan (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Population pédiatrique

Aucune donnée relative à la sécurité et l'efficacité de ce médicament n'est disponible chez les patients âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour Bosentan Sandoz chez des patients pédiatriques atteints de cette maladie.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Bosentan Sandoz 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 (c.-à-d. classe A de la classification de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients dialysés (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées

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

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.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Insuffisance hépatique modérée à sévère (c.-à-d. classe B ou C de la classification de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2)

- Taux des aminotransférases hépatiques (c.-à-d. aspartate aminotransférase [ASAT] et/ou alanine aminotransférase [ALAT]) supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale avant l'instauration du traitement (LSN ; voir rubrique 4.4)
- Utilisation concomitante de ciclosporine A (voir rubrique 4.5)
- Grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- Femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyens de contraception fiables (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.6)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'efficacité de Bosentan Sandoz n'a pas été établie chez les patients présentant une HTAP sévère. Le passage à un traitement recommandé à un stade sévère de la maladie (ex. : époprosténol) doit être envisagé si l'état clinique du patient se détériore (voir rubrique 4.2).

Le rapport bénéfice-risque du bosentan n'a pas été établi chez les patients présentant une HTAP sévère appartenant à la classe fonctionnelle I de l'OMS.

Le traitement par Bosentan Sandoz doit uniquement être instauré si la pression artérielle systolique est supérieure à 85 mmHg.

Bosentan Sandoz n'a pas montré d'effet bénéfique sur la cicatrisation des ulcères digitaux existants.

Fonction hépatique

Les élévations des aminotransférases hépatiques (c.-à-d. l'aspartate aminotransférase [ASAT] et/ou l'alanine aminotransférase [ALAT]) associées au bosentan, sont dose-dépendantes. Les variations des enzymes hépatiques surviennent généralement au cours des 26 premières semaines de traitement mais peuvent également survenir plus tard au cours du traitement (voir rubrique 4.8). Ces augmentations peuvent être en partie dues à une inhibition compétitive de l'élimination des sels biliaires par les hépatocytes. Toutefois, d'autres mécanismes n'ayant pas encore été clairement établis, sont probablement également impliqués dans la survenue d'un dysfonctionnement hépatique.

L'accumulation de bosentan dans les hépatocytes – entraînant une cytolysse et un risque potentiel d'atteinte hépatique sévère – ou un mécanisme immunologique ne peuvent être écartés. Un risque de dysfonctionnement hépatique peut également augmenter lorsque des médicaments inhibant la pompe d'exportation des sels biliaires (ex. : la rifampicine, le glibenclamide et la ciclosporine A [voir rubriques 4.3 et 4.5]) sont administrés en concomitance avec le bosentan, mais peu de données sont disponibles.

Les taux d'aminotransférases hépatiques doivent être mesurés avant l'instauration du traitement, puis mensuellement pendant toute la durée du traitement par Bosentan Sandoz. De plus, les taux d'aminotransférases hépatiques doivent être mesurés 2 semaines après toute augmentation posologique.

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

Taux d'ALAT/ASAT – Recommandations en matière de traitement et de suivi

> 3 et ≤ 5 fois la LSN	Le résultat doit être confirmé par un second bilan hépatique ; si le résultat est confirmé, il conviendra de décider, au cas par cas, si le traitement par Bosentan Sandoz doit être continué, éventuellement à une posologie réduite, ou bien si son administration doit être interrompue (voir rubrique 4.2). Le contrôle des taux d'aminotransférases doit être continué au moins toutes les 2 semaines. Si les taux d'aminotransférases redeviennent identiques à ceux observés avant le traitement, la poursuite ou la reprise du traitement par Bosentan Sandoz devra être envisagée, selon les modalités décrites ci-après.
> 5 et ≤ 8 fois la LSN	Le résultat doit être confirmé par un second bilan hépatique ; si le résultat est confirmé, le traitement devra être interrompu et les taux

> 8 fois la LSN

d'aminotransférases devront être contrôlés au moins toutes les 2 semaines. Si les taux d'aminotransférases redeviennent identiques à ceux observés avant le traitement, la reprise du traitement par Bosentan Sandoz devra être envisagée, selon les modalités décrites ci-après. Le traitement doit être interrompu et la réintroduction de Bosentan Sandoz ne doit pas être envisagée.

En cas de symptômes cliniques évoquant une atteinte hépatique (ex. : nausées, vomissements, fièvre, douleurs abdominales, jaunisse, état de léthargie ou fatigue, syndrome grippal [arthralgie, myalgie, fièvre]), **le traitement doit être interrompu et la réintroduction de Bosentan Sandoz ne doit pas être envisagée.**

Réintroduction du traitement

La réintroduction du traitement par Bosentan Sandoz doit être uniquement envisagée si les bénéfices éventuels du traitement par Bosentan Sandoz l'emportent sur les risques éventuels, et lorsque les taux d'aminotransférases hépatiques redeviennent identiques à ceux observés avant le traitement. L'avis d'un hépatologue est recommandé. La réintroduction doit se faire dans le respect des lignes directrices détaillées dans la rubrique 4.2. **Les taux d'aminotransférases doivent ensuite être contrôlés dans les 3 jours qui suivent la réintroduction du traitement, puis de nouveau après 2 semaines supplémentaires, et ensuite, conformément aux recommandations fournies plus haut.**

LSN = limite supérieure de la normale

Taux d'hémoglobine

Le traitement par bosentan a été associé à des diminutions dose-dépendantes du taux d'hémoglobine (voir rubrique 4.8). Dans le cadre des études contre placebo, les diminutions du taux d'hémoglobine induites par le bosentan n'étaient pas progressives et elles se stabilisaient après les 4 à 12 premières semaines de traitement. Il est recommandé de contrôler les taux d'hémoglobine avant l'instauration du traitement, tous les mois pendant les 4 premiers mois, et tous les trimestres ensuite. En cas de diminution cliniquement pertinente du taux d'hémoglobine, des bilans et des examens complémentaires devront être entrepris pour déterminer la cause de cette diminution et le besoin d'un traitement spécifique. Dans le cadre de l'expérience acquise suite à la commercialisation du produit, des cas d'anémie exigeant des transfusions sanguines ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

Femmes en âge de procréer

Bosentan Sandoz pouvant rendre les contraceptifs hormonaux inefficaces, et en tenant compte du risque d'aggravation de l'hypertension pulmonaire qu'entraîne la grossesse et les effets tératogènes observés chez les animaux :

- Le traitement par Bosentan Sandoz ne doit pas être instauré chez les femmes en âge de procréer, à moins qu'elles utilisent un moyen de contraception fiable et que le résultat du test de grossesse effectué avant le traitement soit négatif.
- Les contraceptifs hormonaux ne peuvent pas être utilisés comme unique moyen de contraception pendant le traitement par Bosentan Sandoz.
- Il est recommandé de réaliser des tests de grossesse tous les mois au cours du traitement afin de pouvoir détecter toute grossesse le plus tôt possible.

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

Maladie pulmonaire veino-occlusive

Des cas d'œdèmes pulmonaires ont été rapportés lorsque des vasodilatateurs (principalement des prostacyclines) ont été utilisés chez les patients présentant une maladie pulmonaire veino-occlusive. Par conséquent, si des signes d'œdèmes pulmonaires surviennent lors de l'administration de Bosentan Sandoz chez des patients atteints d'HTAP, l'éventualité d'une maladie veino-occlusive doit être prise en compte. Dans le cadre de l'expérience acquise suite à la commercialisation du produit, des cas

d'œdèmes pulmonaires ont été rapportés chez des patients traités par Bosentan Sandoz, chez lesquels un diagnostic de maladie pulmonaire veino-occlusive avait été suspecté.

Patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, associée à une insuffisance concomitante du ventricule gauche

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire et une insuffisance concomitante du ventricule gauche. Toutefois, 1 611 patients (804 traités par bosentan et 807 traités par placebo), présentant une insuffisance cardiaque chronique sévère ont été traités pendant une durée moyenne d'un an et demi dans le cadre d'une étude contre placebo (étude AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). Au cours de cette étude, une augmentation de l'incidence des hospitalisations en raison d'une insuffisance cardiaque chronique sévère, au cours des 4 à 8 premières semaines de traitement par bosentan, a été observée. Cette augmentation pourrait avoir été la conséquence d'une rétention hydrosodée. Dans cette étude, les cas de rétention hydrosodée se sont manifestés par une prise de poids précoce, une diminution du taux d'hémoglobine et une augmentation de l'incidence des œdèmes des membres inférieurs. Au terme de cette étude, aucune différence n'a été observée au niveau du nombre global d'hospitalisations en raison d'une insuffisance cardiaque ou au niveau du taux de mortalité, entre les patients traités par bosentan et les patients traités par placebo. Par conséquent, il est recommandé de contrôler, chez les patients, les signes de rétention hydrosodée (ex. : prise de poids), notamment si les patients souffrent en même temps d'une dysfonction systolique sévère. Si de tels signes se manifestent, il est alors recommandé de débiter un traitement à base de diurétiques ou bien d'augmenter la posologie des diurétiques si un traitement a déjà été instauré. Un traitement diurétique doit être envisagé chez les patients présentant des signes de rétention hydrosodée avant le début du traitement par Bosentan Sandoz.

Hypertension artérielle pulmonaire associée à une infection par le VIH

On dispose de données limitées, issues d'études cliniques, sur l'utilisation de Bosentan Sandoz chez les patients atteints d'HTAP associée à une infection par le VIH, traités par des antirétroviraux (voir rubrique 5.1). Une étude d'interaction entre le bosentan et l'association lopinavir/ritonavir chez des sujets sains ont montré une augmentation des concentrations plasmatiques du bosentan, avec un niveau maximal au cours des 4 premiers jours de traitement (voir rubrique 4.5). Lors de l'instauration du traitement par Bosentan Sandoz chez les patients nécessitant un traitement par des inhibiteurs de protéase potentialisés par le ritonavir, la tolérance du patient à Bosentan Sandoz doit être étroitement contrôlée en faisant particulièrement attention, au début de la phase d'instauration, au risque d'hypotension et d'altérations des tests de la fonction hépatique. Une augmentation du risque de toxicité hépatique sur le long terme et du risque d'événements indésirables hématologiques ne peut être écartée quand le bosentan est utilisé en association avec des antirétroviraux. En raison d'interactions éventuelles, liées à l'effet inducteur du bosentan sur le CYP450 (voir rubrique 4.5), susceptibles d'affecter l'efficacité du traitement antirétroviral, ces patients doivent également être étroitement suivis en ce qui concerne leur infection par le VIH.

Hypertension pulmonaire due à une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

La sécurité et la tolérance du bosentan ont été étudiées dans le cadre d'un essai clinique exploratoire et non contrôlé de 12 semaines, réalisé chez 11 patients présentant une hypertension pulmonaire due à une BPCO sévère (stade III de la classification GOLD). Une augmentation de la ventilation minute et une diminution de la saturation artérielle en oxygène ont été observées. L'événement indésirable le plus fréquent était la dyspnée, qui a régressé à l'arrêt du bosentan.

Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

L'utilisation de Bosentan Sandoz en concomitance avec de la ciclosporine A est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

L'utilisation de Bosentan Sandoz en concomitance avec du glibenclamide, du fluconazole et de la rifampicine n'est pas recommandée. Pour davantage d'informations, prière de se référer à la rubrique 4.5.

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

Bosentan Sandoz contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans 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. Les données in vitro suggèrent également une induction du CYP2C19. Par conséquent, les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par ces isoenzymes diminueront lorsque Bosentan Sandoz est administré en association. L'éventualité d'une diminution de l'efficacité des médicaments métabolisés par ces isoenzymes doit être envisagée. La posologie de ces produits peut avoir besoin d'être ajustée après l'instauration, un ajustement posologique ou l'interruption du traitement par Bosentan Sandoz en concomitance.

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 être utilisée avec prudence.

Fluconazole et autres inhibiteurs du CYP2C9 et du CYP3A4 :

L'administration concomitante de fluconazole, qui inhibe principalement le CYP2C9, mais également le CYP3A4 dans une certaine mesure, pourrait entraîner d'importantes augmentations des concentrations plasmatiques du bosentan. Cette association est déconseillée. Pour la même raison, l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 (comme le kétoconazole, l'itraconazole ou le ritonavir) et d'un inhibiteur du CYP2C9 (comme le voriconazole) avec Bosentan Sandoz est déconseillée.

Ciclosporine A :

L'administration de Bosentan Sandoz en concomitance avec de la ciclosporine A (un inhibiteur de la calcineurine) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). En cas d'administration concomitante, les concentrations résiduelles initiales de bosentan étaient environ 30 fois supérieures à celles mesurées après l'administration du bosentan seul. A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de bosentan étaient 3 à 4 fois supérieures à celles mesurées lorsque le bosentan est administré seul. Le mécanisme de cette interaction consiste le plus probablement en l'inhibition de l'absorption du bosentan dans les hépatocytes grâce à ses protéines de transport par la ciclosporine. Les concentrations plasmatiques de ciclosporine A (un substrat du CYP3A4) ont diminué d'environ 50 %. Cela est principalement dû à l'induction du CYP3A4 par le bosentan.

Tacrolimus, sirolimus :

L'administration de tacrolimus ou de sirolimus en concomitance avec Bosentan Sandoz n'a pas été étudiée chez l'homme mais l'administration concomitante de tacrolimus ou de sirolimus et de Bosentan Sandoz peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de bosentan de la même manière que l'administration du produit en concomitance avec la ciclosporine A. L'administration concomitante de Bosentan Sandoz peut diminuer les concentrations plasmatiques de tacrolimus et de sirolimus. L'utilisation de Bosentan Sandoz en concomitance avec du tacrolimus ou du sirolimus est donc déconseillée. Les patients nécessitant une telle association devront être étroitement suivis pour pouvoir détecter tout effet indésirable associé à Bosentan Sandoz et pour surveiller les concentrations sanguines de tacrolimus et de sirolimus.

Glibenclamide :

L'administration en concomitance avec du bosentan 125 mg, deux fois par jour, pendant 5 jours, a diminué les concentrations plasmatiques de glibenclamide (un substrat du CYP3A4) de 40 %, avec

une diminution significative éventuelle de son effet hypoglycémiant. Les concentrations plasmatiques du bosentan ont également diminué de 29 %. De plus, une augmentation de l'élévation des taux d'aminotransférases a été observée chez les patients recevant ces deux médicaments en association. Le glibenclamide et le bosentan inhibent tous deux la pompe d'exportation des sels biliaires, ce qui pourrait expliquer l'élévation des taux d'aminotransférases. Cette association ne doit donc pas être utilisée. Aucune donnée relative aux interactions médicamenteuses n'est disponible avec les autres sulfonyles.

Rifampicine :

Chez 9 sujets sains, l'administration de la rifampicine (un puissant inducteur du CYP2C9 et du CYP3A4) en concomitance avec du bosentan 125 mg, deux fois par jour, pendant 7 jours, a diminué les concentrations plasmatiques de bosentan de 58 %. Cette diminution a atteint près de 90 % chez l'un des sujets. Par conséquent, une diminution significative de l'effet du bosentan est attendue en cas d'administration concomitante avec la rifampicine. L'utilisation de Bosentan Sandoz en concomitance avec de la rifampicine n'est pas recommandée. Des données sur d'autres inducteurs du CYP3A4 (ex. : la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et le millepertuis perforé) manquent, 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 être exclue.

Lopinavir + ritonavir (et autres inhibiteurs de protéase potentialisés par le ritonavir) :

L'administration de l'association lopinavir/ritonavir 400/100 mg, deux fois par jour, en concomitance avec du bosentan 125 mg, deux fois par jour, pendant 9,5 jours chez des volontaires sains, a entraîné des concentrations plasmatiques résiduelles initiales de bosentan qui étaient environ 48 fois supérieures à celles mesurées lorsque le bosentan est administré seul. Au 9^e jour de traitement, les concentrations plasmatiques de bosentan étaient environ 5 fois supérieures à celles mesurées lorsque le bosentan est administré seul. L'effet inhibiteur du ritonavir sur l'absorption du bosentan dans les hépatocytes grâce à ses protéines de transport, ainsi que sur le CYP3A4 – ce qui réduit ainsi la clairance du bosentan – est très probablement à l'origine de cette interaction. La tolérance au traitement par Bosentan Sandoz devra donc être surveillée en cas d'administration concomitante de l'association lopinavir/ritonavir ou d'autres inhibiteurs de protéase potentialisés par le ritonavir.

Après l'administration concomitante du bosentan pendant 9,5 jours, l'exposition plasmatique au lopinavir et au ritonavir a diminué dans des proportions non cliniquement significatives (d'environ 14 et 17 %, respectivement). Toutefois, l'effet inducteur du bosentan peut ne pas avoir atteint son maximum ; une diminution plus importante des concentrations d'inhibiteurs de protéase ne peut donc pas être exclue. Un suivi adéquat du traitement anti-VIH est recommandé. Des effets similaires seraient attendus avec d'autres inhibiteurs de protéase potentialisés par le ritonavir (voir rubrique 4.4).

Autres médicaments antirétroviraux :

En l'absence de données, aucune recommandation spécifique ne peut être formulée en ce qui concerne l'utilisation des autres médicaments antirétroviraux disponibles. En raison de l'hépatotoxicité marquée de la névirapine, qui pourrait éventuellement s'ajouter à celle du bosentan, cette association est déconseillée.

Contraceptifs hormonaux :

L'administration d'une dose unique de contraceptif oral (contenant 1 mg de noréthistérone et 35 µg d'éthinylestradiol) en concomitance avec du bosentan 125 mg, deux fois par jour, pendant 7 jours, a diminué l'ASC de la noréthistérone et de l'éthinylestradiol de respectivement 14 et 31 %. Toutefois, les réductions d'exposition allaient respectivement jusqu'à 56 et 66 %, chez différents sujets. Par conséquent, les contraceptifs hormonaux seuls, quelle que soit leur voie d'administration (orale, injectable, transdermique ou implantable) ne peuvent être considérés comme fiables (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Warfarine :

L'administration en concomitance avec du bosentan 500 mg, deux fois par jour, pendant 6 jours, a diminué les concentrations plasmatiques de la warfarine-S (un substrat du CYP2C9) de 29 %, et de la warfarine-R (un substrat du CYP3A4) de 38 %. Selon l'expérience acquise lors des études cliniques, l'administration concomitante du bosentan et de la warfarine chez des patients atteints d'HTAP n'a pas entraîné de variations cliniquement pertinentes de l'INR, ni de modifications de la dose de warfarine (comparaison réalisée entre l'inclusion et la fin de l'étude). De plus, la fréquence des modifications de la dose de warfarine au cours des études cliniques, en raison d'une variation de l'INR ou de la survenue d'effets indésirables, était semblable chez les patients traités par bosentan et chez les patients traités par placebo. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour la warfarine et les autres anticoagulants oraux semblables, lorsque le traitement par bosentan est instauré. Cependant, un suivi plus important de l'INR est recommandé, surtout pendant l'instauration du traitement par bosentan et en cas d'augmentation de la posologie.

Simvastatine :

L'administration en concomitance avec du bosentan 125 mg, deux fois par jour, pendant 5 jours, a diminué les concentrations plasmatiques de simvastatine (un substrat du CYP3A4) de 34 %, et de son métabolite actif (acide β -hydroxylé) de 46 %. Les concentrations plasmatiques du bosentan n'ont pas été affectées par l'administration de la simvastatine en concomitance. Un contrôle de la cholestérolémie et un ajustement posologique, au besoin, devront être envisagés.

Kétoconazole :

L'administration du kétoconazole (un puissant inhibiteur du CYP3A4) en concomitance avec du bosentan 62,5 mg, deux fois par jour, a presque doublé les concentrations plasmatiques du bosentan. Aucun ajustement posologique de Bosentan Sandoz n'est considéré comme nécessaire. Bien que non démontrées dans des études in vivo, des augmentations similaires des concentrations plasmatiques du bosentan sont attendues avec d'autres puissants inhibiteurs du CYP3A4 (comme l'itraconazole ou le ritonavir). Toutefois, en cas d'association avec un inhibiteur du CYP3A4, les patients faibles métaboliseurs du CYP2C9 présentent un risque potentiellement accru d'augmentation des concentrations plasmatiques de bosentan, ce qui peut engendrer des événements indésirables éventuellement dangereux.

Epoprosténol :

Des données limitées issues d'une étude (AC-052-356 [BREATHE-3]), au cours duquel 10 patients pédiatriques ont reçu du bosentan en association à de l'époprosténol, ont montré qu'après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples, les valeurs de la $C_{\max}$ et de l'ASC du bosentan étaient similaires chez les patients ayant reçu ou non de l'époprosténol en perfusion continue (voir rubrique 5.1).

Sildénafil :

L'administration du sildénafil 80 mg, trois fois par jour (état d'équilibre), en concomitance avec du bosentan 125 mg, deux fois par jour (état d'équilibre), pendant 6 jours, chez des volontaires sains, a abouti à une diminution de 63 % de l'ASC du sildénafil et à une augmentation de 50 % de l'ASC du bosentan. Il est recommandé de faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante.

Tadalafil :

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

Digoxine :

L'administration de la digoxine en concomitance avec du bosentan 500 mg, deux fois par jour, pendant 7 jours, a diminué l'ASC, la $C_{\max}$ et la $C_{\min}$ de la digoxine, respectivement de 12 %, 9 % et 23 %. Le mécanisme de cette interaction peut être lié à une induction de la glycoprotéine P. Cette interaction n'a a priori aucune pertinence clinique.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (tératogénicité, embryotoxicité, voir rubrique 5.3). Il n'existe pas de données fiables sur l'utilisation de Bosentan Sandoz chez la femme enceinte. Le risque potentiel pour les humains demeure inconnu. Bosentan Sandoz est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Femmes en âge de procréer

Avant l'instauration du traitement par Bosentan Sandoz chez les femmes en âge de procréer, il conviendra de vérifier que la patiente n'est pas enceinte, des conseils adéquats devront être fournis en matière de moyens de contraception fiables et l'utilisation d'un moyen de contraception fiable devra être débutée. Les patientes et les prescripteurs doivent être conscients de l'éventualité d'interactions pharmacocinétiques ; Bosentan Sandoz peut rendre les contraceptifs hormonaux inefficaces (voir rubrique 4.5). Par conséquent, les femmes en âge de procréer ne doivent pas utiliser de contraceptifs hormonaux, quelle que soit leur voie d'administration (orale, injectable, transdermique ou implantable), comme seul moyen de contraception. Elles devront utiliser un moyen de contraception complémentaire ou différent, qui soit fiable. En cas de doute pour le choix du moyen de contraception le mieux adapté à la patiente, il sera recommandé à celle-ci de voir un gynécologue. Compte tenu du risque d'échec éventuel de l'effet du contraceptif hormonal pendant le traitement par Bosentan Sandoz, et en tenant également compte du fait que la grossesse risque d'aggraver sévèrement un cas d'hypertension artérielle pulmonaire, il est recommandé que des tests de grossesse soient réalisés tous les mois au cours du traitement par Bosentan Sandoz afin de pouvoir détecter toute grossesse le plus tôt possible.

Allaitement

Des données issues d'un cas rapporté décrivent la présence de bosentan dans le lait maternel humain à une faible concentration. Les informations disponibles concernant les effets du bosentan sur le nourrisson allaité sont insuffisantes. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par Bosentan Sandoz.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal ont montré que le bosentan a des effets sur les testicules (voir rubrique 5.3). Dans le cadre d'une étude clinique visant à observer les effets du bosentan sur la fonction testiculaire chez des patients de sexe masculin, atteints d'HTAP, six sujets sur 24 (25%) ont montré une diminution de la concentration des spermatozoïdes d'au moins 50 % par rapport aux valeurs initiales après 6 mois de traitement par bosentan. Sur la base de ces résultats et de données précliniques, il ne peut être exclu que le bosentan puisse avoir un effet néfaste sur la spermatogenèse chez les hommes. Chez les enfants de sexe masculin, un impact à long terme sur la fertilité après un traitement par bosentan ne peut être exclu.

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

Aucune étude spécifique n'a été menée pour déterminer l'effet direct de Bosentan Sandoz sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, Bosentan Sandoz peut induire une hypotension, accompagnée de sensations vertigineuses, de vision floue ou de syncopes, qui pourraient affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Au cours de 20 études contre placebo, menées dans différentes indications thérapeutiques, un total de 2 486 patients ont été traités par bosentan à une posologie journalière comprise entre 100 mg et 2 000 mg, tandis que 1 838 patients ont reçu du placebo. La durée moyenne du traitement a été 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 sous placebo. Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont des maux de tête (11,5 %), des œdèmes/rétentions hydrosodées (13,2 %), des résultats anormaux des tests de la fonction hépatique (10,9 %) et une anémie/diminution du taux d'hémoglobine (9,9 %).

Le traitement par bosentan a été associé à des élévations dose-dépendantes des aminotransférases hépatiques et à des diminutions dose-dépendantes du taux d'hémoglobine (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables observés dans le cadre de 20 études contre placebo et de l'expérience acquise suite à la commercialisation du bosentan, sont classés en fonction de leur fréquence d'apparition, selon la convention suivante : très fréquents ($\geq 1/10$) ; fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquents ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rares ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rares ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Troubles 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 sanguine ¹
	Peu fréquent	Thrombopénie ¹
	Peu fréquent	Neutropénie, leucopénie ¹
Troubles du système immunitaire	Fréquent	Réactions d'hypersensibilité (ex. : dermatite, prurit, éruption cutanée) ²
	Rare	Choc anaphylactique et/ou angio-œdème ¹
Troubles du système nerveux	Très fréquent	Maux de tête ³
	Fréquent	Syncope ^{1, 4}
Affections oculaires	Fréquence indéterminée	Vision floue ¹
Troubles cardiaques	Fréquent	Palpitations ^{1, 4}
Troubles vasculaires	Fréquent	Bouffées de chaleur, hypotension ^{1, 4}
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Fréquent	Congestion nasale ¹
Troubles gastro-intestinaux	Fréquent	Reflux gastro-œsophagien, diarrhée
Troubles hépatobiliaires	Très fréquent	Résultats anormaux des tests de la fonction hépatique (voir rubrique 4.4)
	Peu fréquent	Élévation des aminotransférases associée à une hépatite (incluant une possible aggravation d'une hépatite sous-jacente) et/ou une jaunisse ¹ (voir rubrique 4.4)
	Rare	Cirrhose hépatique, insuffisance hépatique ¹
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Erythème

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Œdème, rétention hydrosodée ⁵
---	---------------	--

¹ Données issues de l'expérience acquise depuis la commercialisation du bosentan ; les fréquences sont basées sur le modèle statistique des données des essais cliniques contre placebo.

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

³ Des maux de tête ont été rapportés chez 11,5 % des patients traités par bosentan et chez 9,8 % des patients traités par placebo.

⁴ Ces types de réactions peuvent également être associés à une maladie sous-jacente.

⁵ Des cas d'œdèmes ou de rétention hydrosodée ont été rapportés chez 13,2 % des patients traités par bosentan et chez 10,9 % des patients traités par placebo.

Depuis la mise sur le marché du produit, de rares cas de cirrhose hépatique inexpliqués ont été rapportés suite à un traitement prolongé par bosentan, chez des patients présentant plusieurs comorbidités et suivant plusieurs traitements. De rares cas d'insuffisance hépatique ont également été rapportés. Ces cas renforcent l'importance d'adhérer strictement au programme mensuel concernant le contrôle de la fonction hépatique pendant toute la durée du traitement par Bosentan Sandoz (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Etudes cliniques non contrôlées au sein de la population pédiatrique

Le profil d'innocuité, lors de la première étude non contrôlée, réalisée au sein de la population pédiatrique, en ouvert, avec le bosentan en comprimés pelliculés (BREATHE-3 – n = 19 / âge médian : 10 ans [entre 3 et 15 ans] / 2 mg/kg, deux fois par jour / durée du traitement : 12 semaines) a été similaire à celui observé au cours des essais pivots, réalisés auprès des patients adultes atteints d'HTAP. Dans l'étude BREATHE-3, les effets indésirables le plus fréquemment observés étaient des bouffées de chaleur (21 %), des maux de tête (16 %) et des résultats anormaux des tests de la fonction hépatique (16 %).

Une analyse groupée des études pédiatriques non contrôlées, menées auprès de patients atteints d'HTAP et traités avec du bosentan 32 mg en comprimés dispersibles (FUTURE 1/2 FUTURE 3/Extension), a inclus un total de 100 enfants traités par 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). A l'inclusion, 6 patients avaient entre 3 mois et 1 an, 15 patients avaient entre 1 et moins de 2 ans et 79 enfants avaient entre 2 et 12 ans. La durée médiane du traitement était de 71,8 semaines (0,4 à 258 semaines).

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

Dans le cadre d'une étude randomisée contre placebo, menée chez des patients atteints d'une 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 posologie de 2 mg/kg, deux fois par

jour (contre 8 patients qui ont reçu du placebo). La durée médiane du traitement par bosentan et par placebo était, respectivement, de 4,5 jours (0,5 à 10 jours) et de 4,0 jours (2,5 à 6,5 jours). Les événements indésirables le plus fréquemment observés au sein du groupe de patients traités par bosentan et du groupe de patients recevant le placebo ont été respectivement une anémie ou une diminution du taux d'hémoglobine (7 et 2 patients), un œdème généralisé (3 et 0 patients) et des vomissements (2 et 0 patients).

Anomalies biologiques

Anomalies du bilan hépatique

Au cours des études cliniques, des élévations dose-dépendantes des aminotransférases hépatiques sont généralement survenues au cours des 26 premières semaines de traitement – habituellement de manière progressive – et étaient principalement asymptomatiques. Depuis la mise sur le marché du produit, de rares cas de cirrhose hépatique et d'insuffisance hépatique ont été rapportés.

Le mécanisme de cet effet indésirable n'était pas clair. Ces élévations des aminotransférases peuvent se rétablir spontanément pendant la poursuite du traitement, avec la dose d'entretien de Bosentan Sandoz ou après une diminution de la posologie. Cependant, l'interruption ou l'arrêt du traitement pourra s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.4).

Dans le cadre des 20 études contre placebo intégrées, des élévations des aminotransférases hépatiques supérieures ou égales à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été observées chez 11,2 % des patients traités par bosentan, contre 2,4 % des patients traités par placebo. Des élévations supérieures ou égales à 8 fois la LSN ont été observées chez 3,6 % des patients traités par bosentan, contre 0,4 % des patients traités par placebo. Les élévations des aminotransférases ont été associées à une élévation du taux de bilirubine (supérieures ou égales à 2 fois la LSN), sans mise en évidence d'obstruction biliaire, chez 0,2 % (5) des patients traités par bosentan et chez 0,3 % (6) des patients traités par placebo.

Dans l'analyse groupée de 100 enfants atteints d'HTAP, issus des études pédiatriques non contrôlées FUTURE 1/2 et FUTURE 3/Extension, des élévations des aminotransférases hépatiques supérieures ou égales à 3 fois la LSN ont été observées chez 2 % des patients.

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

Hémoglobine

Dans le cadre des études contre placebo, une diminution du taux d'hémoglobine en dessous de 10 g/dl, par rapport à la valeur mesurée au moment de l'inclusion, a été rapportée chez 8,0 % des patients traités par bosentan et chez 3,9 % des patients traités par placebo (voir rubrique 4.4).

Dans l'analyse groupée de 100 enfants atteints d'HTAP, issus des études pédiatriques non contrôlées FUTURE 1/2 et FUTURE 3/Extension, une diminution du taux d'hémoglobine en dessous de 10 g/dl, par rapport à la valeur mesurée au moment de l'inclusion, a été rapportée chez 10,0 % des patients. Aucune diminution a été rapportée en dessous de 8 g/dl.

Au cours de l'étude FUTURE-4, 6 des 13 nouveau-nés traités par bosentan, atteints d'une HTPPN, ont développé une diminution du taux d'hémoglobine allant d'une valeur initiale à une valeur 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 l'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 2 400 mg chez des volontaires sains et jusqu'à 2 000 mg/jour, pendant 2 mois, à des patients souffrant de maladies autres que l'hypertension artérielle pulmonaire. L'effet indésirable le plus fréquemment observé correspondait à des maux de tête d'intensité légère à modérée.

Un surdosage important peut entraîner une hypotension marquée, nécessitant une assistance cardiovasculaire active. Dans le cadre de l'expérience acquise suite à la commercialisation du produit, un cas de surdosage de 10 000 mg de Bosentan Sandoz a été rapporté ; il s'agissait d'un adolescent de sexe masculin. Il présentait des symptômes comme des nausées, des vomissements, une hypotension, des sensations vertigineuses, des sueurs et une vision trouble. Il s'est remis complètement en l'espace de 24 heures, suite au traitement de la tension artérielle. Remarque : le bosentan n'est pas éliminé par dialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres antihypertenseurs, code ATC : C02KX01

Mécanisme d'action

Le bosentan est un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline (ERA), avec une affinité pour les deux récepteurs (ET_A et ET_B). Le bosentan diminue les résistances vasculaires pulmonaires et systémiques, et augmente ainsi le débit cardiaque sans accélérer la fréquence cardiaque.

L'endothéline (ET-1) est une neuro-hormone décrite comme l'un des plus puissants vasoconstricteurs connus. Elle est également impliquée dans la fibrose, la prolifération cellulaire, l'hypertrophie et le remodelage cardiaque et la réponse inflammatoire. Ces effets sont liés à la fixation de l'endothéline aux récepteurs ET_A et ET_B situés sur l'endothélium et sur les cellules musculaires lisses. Les concentrations d'ET-1 dans les tissus et dans le plasma sont augmentées dans plusieurs maladies cardiovasculaires et du tissu conjonctif, telles que l'HTAP, la sclérodermie, l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique, l'ischémie myocardique, l'hypertension artérielle systémique et l'athérosclérose, suggérant un rôle pathogène de l'ET-1 dans ces affections. En l'absence d'antagonistes des récepteurs de l'endothéline, l'élévation des concentrations d'ET-1 est fortement corrélée à la gravité et au pronostic de l'HTAP et de l'insuffisance cardiaque.

Le bosentan agit par compétition avec la liaison d'ET-1 et d'autres peptides ET à la fois sur les récepteurs ET_A et ET_B, avec une affinité légèrement plus élevée pour les récepteurs ET_A ($K_i = 4,1$ à 43 nanomolaires) que pour les récepteurs ET_B ($K_i = 38$ à 730 nanomolaires). Le bosentan a un effet antagoniste spécifique sur les 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 a induit 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 présentant une hypertension artérielle pulmonaire

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

Le bosentan a été ajouté aux traitements actuels des patients, qui pouvaient comprendre une association d'anticoagulants, des vasodilatateurs (ex. : des inhibiteurs calciques), des diurétiques, de l'oxygène et de la digoxine, mais pas d'époprosténol. Dans le groupe témoin, les patients ont reçu leur traitement actuel avec un placebo.

Le critère d'évaluation principal de chaque étude correspondait à la variation de la distance de marche lors du test de 6 minutes, après 12 semaines pour la première étude et après 16 semaines pour la deuxième étude. Au cours des deux études, le traitement par bosentan a montré une augmentation significative de la tolérance à l'effort. Les augmentations de la distance de marche corrigées par le placebo, par rapport aux valeurs initiales, étaient respectivement de 76 mètres ($p = 0,02$; test t) et de 44 mètres ($p = 0,0002$; test de Mann-Whitney U), au niveau du critère d'évaluation principal de chaque étude. Les différences entre les deux groupes – 125 mg, deux fois par jour, et 250 mg, deux fois par jour – n'étaient pas statistiquement significatives, mais une tendance à l'amélioration de la tolérance à l'effort a été observée au sein du groupe traité à 250 mg, deux fois par jour.

L'amélioration de la distance de marche était visible après 4 semaines de traitement, clairement visible après 8 semaines de traitement et a été maintenue pendant jusqu'à 28 semaines de traitement en double aveugle, au sein d'un sous-groupe de la population de l'étude.

Une analyse rétrospective de la réponse au traitement, basée sur les variations de la distance de marche, de la classe fonctionnelle de l'OMS et de la dyspnée, a été réalisée auprès des 95 patients randomisés pour recevoir le bosentan à 125 mg, deux fois par jour, dans les études contre placebo. Il a été montré qu'à la huitième semaine, 66 patients présentaient une amélioration de leur état, 22 patients avaient un état stable et 7 patients ont vu leur état s'aggraver. Parmi les 22 patients stables à la huitième semaine, 6 patients ont vu leur état s'améliorer entre les semaines 12 et 16, tandis que 4 patients ont vu leur état se détériorer par rapport à la phase initiale de l'étude. Parmi les 7 patients qui ont vu leur état s'aggraver à la huitième semaine, 3 patients présentaient une amélioration de leur état entre les semaines 12 et 16, tandis que 4 patients ont vu leur état se détériorer par rapport à la phase initiale de l'étude.

Les paramètres hémodynamiques invasifs ont été évalués seulement dans la première étude. Le traitement par bosentan a entraîné une amélioration considérable de l'index cardiaque, associée à une réduction significative de la pression artérielle pulmonaire, de la résistance vasculaire pulmonaire et de la pression auriculaire droite moyenne.

Une diminution des symptômes de l'HTAP a été observée avec le traitement par bosentan. Une amélioration de l'intensité de la dyspnée a été mise en évidence pendant les tests de marche, chez les patients traités par le bosentan. Dans le cadre de l'étude AC-052-352, 92 % des 213 patients ont été classés, au début de l'étude, dans la classe fonctionnelle III de l'OMS et 8 % dans la classe fonctionnelle IV. Le traitement par bosentan a entraîné une amélioration de la classe fonctionnelle 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 était considérablement meilleur chez les patients traités par bosentan que chez les patients traités par placebo. Le traitement par bosentan a été associé à une diminution considérable de la fréquence des aggravations cliniques après 28 semaines de traitement, par rapport au placebo (10,7 % contre 37,1 %, respectivement ; $p = 0,0015$).

Dans le cadre d'une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique et contre placebo (AC-052-364 [EARLY]), 185 patients atteints d'une HTAP en classe fonctionnelle II de l'OMS (distance de marche moyenne lors du test de 6 minutes au début de l'étude : 435 mètres) ont reçu du bosentan 62,5 mg, deux fois par jour, pendant 4 semaines. Par la suite, 93 d'entre eux ont reçu 125 mg de bosentan, deux fois par jour, et 92 d'entre eux ont reçu le placebo pendant 6 mois. Les patients recrutés étaient naïfs de tout traitement pour l'HTAP (n = 156) ou bien recevaient une dose stable de sildénafil (n = 29). Les deux critères d'évaluation principaux correspondaient au pourcentage de changement de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP) depuis le début de l'étude et le changement de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes depuis le début de l'étude jusqu'au Mois 6, en comparaison avec le placebo. Le tableau ci-dessous met en évidence les analyses réalisées conformément au protocole initial de l'étude.

	RVP (dyn*s/cm ⁵)		Distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes (m)	
	Placebo (n = 88)	Bosentan (n = 80)	Placebo (n = 91)	Bosentan (n = 86)
Valeur initiale ; moyenne (écart type)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Variation par rapport à la valeur initiale ; moyenne (écart type)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Effets du traitement	-22,6 %		19	
IC à 95 %	-34, -10		-4, 42	
Valeur de p	< 0,0001		0,0758	

IC = intervalle de confiance ; RVP = résistance vasculaire pulmonaire

Le traitement par bosentan a été associé à une diminution de la fréquence des aggravations cliniques – qui constituent un critère composite formé du regroupement des progressions des symptômes, des hospitalisations dues à l'HTAP et des décès – par rapport au placebo (réduction du risque relatif de 77 % ; intervalle de confiance [IC] à 95 % [20 % ; 94 %] ; p = 0,0114). L'effet du traitement a reflété l'amélioration de la progression des symptômes. Une hospitalisation a eu lieu au sein du groupe traité par bosentan, en raison d'une aggravation de l'HTAP, tandis que trois hospitalisations ont été rapportées au sein du groupe traité par placebo. Un seul décès s'est produit dans chaque groupe de traitement, au cours de la phase de l'étude de 6 mois en double aveugle ; par conséquent, aucune conclusion ne peut être tirée en rapport avec la survie.

Des données sur le long terme ont été obtenues auprès des 173 patients traités par bosentan au cours de la phase contrôlée et/ou qui étaient passés du placebo au bosentan au cours de la phase d'extension en ouvert de l'étude EARLY. La durée moyenne de l'exposition au traitement par bosentan était de $3,6 \pm 1,8$ ans (jusqu'à 6,1 ans), avec 73 % des patients traités pendant au moins 3 ans et 62 % des patients traités pendant au moins 4 ans. Les patients pouvaient recevoir un traitement complémentaire pour leur HTAP, conformément à ce qui était requis dans la phase d'extension en ouvert. La majorité des patients ont été diagnostiqués avec une HTAP idiopathique ou héréditaire (61 %). Dans l'ensemble, 78 % des patients sont restés en classe fonctionnelle II de l'OMS. Les estimations de Kaplan-Meier concernant la survie étaient respectivement de 90 % et de 85 % après 3 et 4 ans suivant le début du traitement. Sur ces mêmes périodes, 88 % et 79 % des patients n'ont pas vu leur HTAP s'aggraver (l'aggravation regroupant les décès toutes causes confondues, ainsi que la nécessité de réaliser une greffe du poumon, une atriostomie ou d'instaurer un traitement par prostanoïde par voie intraveineuse ou sous-cutanée). Les contributions respectives du traitement précédent par placebo, pendant la phase en double aveugle, et des autres traitements débutés pendant la phase d'extension en ouvert, sont inconnues.

Dans le cadre d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo (AC-052-405 [BREATHE-5]), les patients présentant une HTAP de la classe fonctionnelle III de l'OMS et 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 patients présentaient un shunt bidirectionnel prédominant de droite à gauche). L'objectif principal était de montrer que le bosentan n'aggrave pas l'hypoxémie. Après 16 semaines, la moyenne de la saturation en oxygène était augmentée de 1,0 % (IC à 95 % [-0,7 % ; 2,8 %]) par rapport au placebo, (n = 17), montrant ainsi que le bosentan n'avait pas aggravé l'hypoxémie. La résistance vasculaire pulmonaire moyenne a été considérablement réduite au sein du groupe traité par bosentan (avec un effet prédominant observé au sein du sous-groupe de patients avec un shunt intracardiaque bidirectionnel). Après 16 semaines, l'augmentation de la distance de marche corrigée par le placebo, lors du test de marche de 6 minutes, était de 53 mètres (p = 0,0079), montrant ainsi l'amélioration de la tolérance à l'effort. Vingt-six patients ont poursuivi le traitement par bosentan dans le cadre de la phase d'extension 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 non comparative en ouvert (AC-052-362 [BREATHE-4]) a été réalisée chez 16 patients présentant une HTAP en classe fonctionnelle III de l'OMS, associée à une infection par le VIH. Les patients ont été traités par bosentan 62,5 mg, deux fois par jour, pendant 4 semaines, puis par bosentan 125 mg, deux fois par jour, pendant 12 semaines supplémentaires. Après 16 semaines de traitement, des améliorations significatives de la tolérance à l'effort ont été observées par rapport aux valeurs initiales : l'augmentation moyenne de la distance de marche lors du test de 6 minutes était de +91,4 mètres par rapport à la valeur moyenne de 332,6 mètres au début de l'étude (p < 0,001). Aucune conclusion formelle ne peut être tirée en ce qui concerne les effets du bosentan sur l'efficacité des médicaments antirétroviraux (voir également rubrique 4.4).

Aucune étude démontrant les effets bénéfiques du traitement par Bosentan Sandoz sur la survie, n'a été menée. Toutefois, la survie à long terme a été évaluée chez les 235 patients ayant été traités par le bosentan dans le cadre des 2 études pivots, contre placebo (AC-052-351 et AC-052-352) et/ou dans leurs deux phases d'extension, non contrôlées, en ouvert. La durée moyenne d'exposition au bosentan a été de $1,9 \pm 0,7$ an (min. : 0,1 an ; max. : 3,3 ans) et les patients ont été suivis en moyenne pendant $2,0 \pm 0,6$ ans. La majorité des patients présentait une hypertension artérielle pulmonaire primitive (72 %) et étaient en classe fonctionnelle III de l'OMS (84 %). Dans l'ensemble de cette population, le taux de survie estimé par l'estimateur de Kaplan-Meier était respectivement de 93 % et de 84 % après 1 an et 2 ans de traitement par bosentan. La survie estimée dans le sous-groupe de patients souffrant d'HTAP induite par une sclérodermie systémique était moindre. La valeur de ces taux de survie a pu être influencée par l'instauration d'un traitement par époprosténol chez 43 des 235 patients.

Etudes réalisées chez la population pédiatrique atteints d'hypertension artérielle pulmonaire

BREATHE-3 (AC-052-356)

L'utilisation des comprimés pelliculés de bosentan a été évaluée dans le cadre d'une étude non contrôlée, en ouvert, menée chez 19 patients pédiatriques atteints d'HTAP et âgés entre 3 et 15 ans. Cette étude était principalement conçue comme étude pharmacocinétique (voir rubrique 5.2). Les patients présentaient une HTAP primitive (10 patients) ou une HTAP associée à une cardiopathie congénitale (9 patients) et étaient, au début de l'étude, en classe fonctionnelle II de l'OMS (n = 15, 79 %) ou en classe fonctionnelle III de l'OMS (n = 4, 21 %). Ils ont été répartis en trois groupes, selon leur poids corporel, et ont reçu le bosentan à une dose d'environ 2 mg/kg, deux fois par jour, pendant 12 semaines. La moitié des patients de chaque groupe était déjà traitée par époprosténol, par voie intraveineuse. La dose d'époprosténol est demeurée 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'index cardiaque était de 0,5 l/min/m², la diminution moyenne de la pression artérielle pulmonaire moyenne était de 8 mmHg, et la diminution moyenne de la RVP était de 389 dyn*s/cm⁵. L'amélioration de ces paramètres hémodynamiques par rapport aux valeurs initiales était semblable, avec ou sans administration concomitante d'époprosténol. Les variations des paramètres des tests de l'effort, entre l'inclusion et la 12^e semaine, étaient extrêmement variables et aucune d'elles n'a été significative.

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

L'étude FUTURE-1 était une étude en ouvert, non contrôlée, menée avec le bosentan en comprimés dispersibles, administré à une dose d'entretien de 4 mg/kg, deux fois par jour, chez 36 patients âgés entre 2 et 11 ans. Cette étude était principalement conçue comme étude pharmacocinétique (voir rubrique 5.2). Au début de l'étude, les patients présentaient une HTAP idiopathique (31 patients [86 %]) ou familiale (5 patients [14 %]) et étaient en classe fonctionnelle II de l'OMS (n = 23, 64 %) ou III de l'OMS (n = 13, 36 %). Dans l'étude FUTURE-1, l'exposition médiane au traitement de l'étude a été de 13,1 semaines (8,4 à 21,1 semaines). 33 de ces patients ont poursuivi le traitement par bosentan en comprimés dispersibles à la dose de 4 mg/kg, deux fois par jour, au cours de la phase d'extension non contrôlée FUTURE-2, pendant une durée médiane globale de traitement de 2,3 ans (0,2 à 5,0 ans). Au début de l'étude FUTURE-1, 9 patients prenaient de l'époprosténol. Pendant l'étude, un traitement spécifique pour l'HTAP a été instauré chez 9 patients. L'estimation, selon Kaplan-Meier, de l'absence d'événements en cas d'aggravation de l'HTAP (décès, greffe du poumon ou hospitalisation due à l'HTAP) après 2 ans était de 78,9 %. L'estimation, selon Kaplan-Meier, de la survie globale après 2 ans était de 91,2 %.

FUTURE-3 (AC-052-373)

Dans le cadre de cette étude randomisée en ouvert, réalisée avec le bosentan 32 mg en comprimés dispersibles, 64 patients pédiatriques atteints d'une HTAP stable et âgés entre 3 mois et 11 ans, ont été randomisés pour recevoir un traitement par bosentan pendant 24 semaines, soit à 2 mg/kg, deux fois par jour (n = 33), soit à 2 mg/kg, trois fois par jour (n = 31). 43 d'entre eux (67,2 %) avaient entre 2 et 11 ans, 15 enfants (23,4 %) avaient entre 1 et moins de 2 ans et 6 enfants (9,4 %) avaient entre 3 mois et 1 an. L'étude était principalement conçue comme étude pharmacocinétique (voir rubrique 5.2) et les critères d'évaluation de l'efficacité étaient uniquement exploratoires. L'étiologie de l'HTAP, selon la classification de Dana Point, a permis d'observer des cas d'HTAP idiopathiques (46 %), héréditaires (3 %) et induits par une chirurgie cardiaque réparatrice (38 %) et des cas d'HTAP avec coronaropathie congénitale, associés à des shunts entre la circulation systémique et la circulation pulmonaire – y compris un syndrome d'Eisenmenger (13 %). Les patients étaient en classe fonctionnelle I de l'OMS (n = 19, 29 %), en classe fonctionnelle II de l'OMS (n = 27, 42 %) ou en classe fonctionnelle III de l'OMS (n = 18, 28 %), au début du traitement de l'étude. Au moment de l'inclusion, certains patients étaient traités avec des médicaments spécifiques pour l'HTAP (plus fréquemment, avec un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 [le sildénafil] en monothérapie [35,9 %], du bosentan en monothérapie [10,9 %] et avec une association de bosentan, d'iloprost et de sildénafil [10,9 %]) qui ont été poursuivis pendant l'étude.

Au début de l'étude moins de la moitié des patients inclus (45,3 % [29/64]) ont reçu du bosentan en monothérapie, sans association avec d'autres médicaments contre l'HTAP. 40,6 % (26/64) ont poursuivi avec le bosentan en monothérapie pendant 24 semaines de l'étude, sans qu'aucune aggravation de l'HTAP ne soit observée. L'analyse réalisée sur la population globale de l'étude (64 patients) a montré que l'état de la majorité des patients était au moins resté stable (c.-à-d. sans aucune détérioration), sur la base de l'évaluation de la classe fonctionnelle de l'OMS non spécifique à l'enfant (97 % deux fois par jour, 100 % trois fois par jour) et des impressions cliniques globales des médecins (94 % deux fois par jour, 93 % trois fois par jour), pendant la phase de traitement. L'estimation, selon Kaplan-Meier, de l'absence d'événements en cas d'aggravation de l'HTAP (décès, greffe du poumon ou hospitalisation due à l'HTAP) après 24 semaines était respectivement de 96,9 % et de 96,7 %, dans les groupes traités deux et trois fois par jour.

Aucun bénéfice clinique n'a été mis en évidence avec la posologie de 2 mg/kg, trois fois par jour, en comparaison avec la posologie de 2 mg/kg, deux fois par jour.

Etude réalisée chez les nouveau-nés présentant une hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HTPPN) :

FUTURE-4 (AC-052-391)

Il s'agissait d'une étude randomisée, contre placebo, en double aveugle, menée chez des nouveau-nés avant ou à terme (âge gestationnel entre 36 et 42 semaines), présentant une HTPPN. Les patients présentant une réponse sous-optimale au monoxyde d'azote inhalé (MAi) malgré au moins 4 heures de traitement continu, ont été traités par bosentan en comprimés dispersibles à la posologie de 2 mg/kg, deux fois par jour (n = 13) ou le placebo (n = 8), par sonde nasogastrique, en complément du MAi, jusqu'au sevrage complet du MAi ou jusqu'à l'échec du traitement (défini comme le besoin d'oxygénation par membrane extracorporelle [ECMO] ou d'un autre vasodilatateur pulmonaire à inhaler), et ce, pour une durée maximale de 14 jours.

L'exposition médiane au traitement de l'étude a été de 4,5 (0,5 à 10,0) jours au sein du groupe traité par bosentan et de 4,0 (2,5 à 6,5) jours au sein du groupe traité par placebo.

Les résultats n'ont indiqué aucun bénéfice supplémentaire du bosentan au sein de cette population :

- La durée médiane jusqu'au sevrage complet du MAi a été de 3,7 jours (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,17 ; 6,95) au sein du groupe traité par bosentan et de 2,9 jours (IC à 95 % : 1,26 ; 4,23) au sein du groupe traité par placebo (p = 0,34).
- La durée médiane jusqu'au sevrage complet de la ventilation mécanique a été de 10,8 jours (degré de confiance à 95 % : 3,21 ; 12,21) au sein du groupe traité par bosentan et de 8,6 jours (degré de confiance à 95 % : 3,71 ; 9,66) au sein du groupe traité par placebo (p = 0,24).
- Un échec thérapeutique a eu lieu chez un patient appartenant au groupe traité par bosentan (besoin d'ECMO, conformément à la définition fournie dans le protocole). Cet échec a été détecté en raison d'une augmentation des valeurs de l'index d'oxygénation dans les 8 heures qui ont suivi la première administration du médicament de l'étude. Ce patient s'est remis au cours de la phase de suivi de 60 jours.

Association avec l'époprosténol

L'association du bosentan et de l'époprosténol a été étudiée au cours de deux études : AC-052-355 (BREATHE-2) et AC-052-356 (BREATHE-3). L'étude AC-052-355 était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle en groupes parallèles, visant à évaluer le bosentan par rapport au placebo, auprès de 33 patients présentant une HTAP sévère, qui recevaient un traitement par époprosténol en concomitance. L'étude AC-052-356 était une étude en ouvert et non contrôlée ; 10 des 19 patients pédiatriques ont suivi un traitement par bosentan et un traitement par époprosténol en concomitance, pendant les 12 semaines de l'étude. Le profil d'innocuité de l'association n'a pas différé de celui attendu avec chaque composant et l'association a bien été tolérée par la population pédiatrique et par les adultes. Le bénéfice clinique de l'association n'a pas été démontré.

Sclérose systémique, accompagnée d'ulcères digitaux

Deux études randomisées, en double aveugle, multicentriques, contre placebo, ont été réalisées respectivement chez 122 patients adultes (AC-052-401 [RAPIDS-1]) et 190 patients adultes (AC-052-331 [RAPIDS-2]), présentant une sclérose systémique et des ulcères digitaux (soit des ulcères digitaux continus, soit des antécédents d'ulcères digitaux au cours de l'année écoulée). Dans le cadre de l'étude AC-052-331, les patients devaient avoir au moins un ulcère digital débuté récemment, et au cours des 2 études, 85 % des patients avaient un ulcère digital continu à l'inclusion. Après 4 semaines de bosentan 62,5 mg, deux fois par jour, la dose d'entretien étudiée dans le cadre de ces deux études, était de 125 mg, deux fois par jour. La durée du traitement en double aveugle a été de 16 semaines au cours de l'étude AC-052-401 et de 24 semaines au cours de l'étude AC-052-331.

Les traitements de fond pour la sclérose systémique et les ulcères digitaux étaient autorisés s'ils restaient constants pendant au moins 1 mois avant le début du traitement et pendant toute la phase de l'étude en double aveugle.

Le critère d'évaluation principal des deux études était le nombre de nouveaux ulcères digitaux survenus entre le début et la fin de l'étude. Le traitement par bosentan a entraîné une réduction du nombre de nouveaux ulcères digitaux pendant la durée du traitement, par rapport au traitement par placebo. Dans le cadre de l'étude AC-052-401, pendant 16 semaines de traitement en double aveugle, les patients du groupe traité par bosentan ont développé en moyenne 1,4 nouvel ulcère digital contre 2,7 nouveaux ulcères digitaux dans le groupe traité par placebo ($p = 0,0042$). Dans le cadre de l'étude AC-052-331, pendant 24 semaines de traitement en double aveugle, les résultats correspondants étaient respectivement 1,9 contre 2,7 nouveaux ulcères digitaux ($p = 0,0351$). Dans les 2 études, les patients sous bosentan étaient moins susceptibles de développer de nouveaux ulcères digitaux multiples pendant l'étude et le délai d'apparition entre 2 ulcères digitaux successifs était plus long que pour les patients traités par placebo. L'effet du bosentan sur la diminution du nombre de nouveaux ulcères digitaux a été davantage prononcé chez les patients présentant des ulcères digitaux multiples.

Aucun effet du bosentan sur le temps de cicatrisation des ulcères digitaux n'a été observé dans ces études.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du bosentan a été principalement documentée chez les sujets sains. Des données restreintes montrent que l'exposition au bosentan chez les adultes présentant une HTAP est environ deux fois supérieure à celle observée chez les sujets sains adultes.

Chez les sujets sains, la pharmacocinétique du bosentan est dose et temps-dépendante. La clairance et le volume de distribution diminuent en cas d'augmentation des doses intraveineuses et augmentent avec le temps. Suite à une administration par voie orale, l'exposition systémique est proportionnelle à une dose allant jusqu'à 500 mg. A des doses supérieures par voie orale, la C_{max} et l'ASC augmentent moins que proportionnellement à la dose.

Absorption

Chez les sujets sains, la biodisponibilité absolue du bosentan est d'environ 50 % et n'est pas modifiée par la consommation d'aliments. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en l'espace de 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_{ee}) d'environ 18 litres a été déterminé après une administration par voie intraveineuse de 250 mg.

Biotransformation et élimination

Après une administration unique par voie intraveineuse de 250 mg, la clairance a été de 8,2 l/h. La demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) est de 5,4 heures.

Après l'administration de doses répétées, les concentrations plasmatiques du bosentan diminuent progressivement jusqu'à atteindre 50 à 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'état d'équilibre est atteint en l'espace de 3 à 5 jours.

Le bosentan est éliminé par excrétion biliaire, après avoir été métabolisé dans le foie par les isoenzymes du cytochrome P450 : le CYP2C9 et le CYP3A4. Moins de 3 % de la dose orale administrée sont retrouvés dans les urines.

Le bosentan forme trois métabolites et seulement un d'eux 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 d'une cholestase, l'exposition au métabolite actif peut être augmentée.

Le bosentan est un inducteur du CYP2C9 et du CYP3A4, et éventuellement aussi du CYP2C19 et de la glycoprotéine P. In vitro, le bosentan inhibe la pompe d'exportation des sels biliaires dans les cultures d'hépatocytes.

Les données in vitro ont démontré que le bosentan n'avait aucun effet inhibiteur pertinent sur les isoenzymes CYP testés (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que le bosentan augmente les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par ces isoenzymes.

Pharmacocinétique chez les populations particulières

Sur la base de l'ensemble des valeurs étudiées pour chacune des variables, on ne s'attend pas à ce que le profil pharmacocinétique du bosentan soit influencé par le sexe, le poids, la race ou l'âge dans la population adulte, et ce, dans aucune mesure pertinente.

Population pédiatrique

Les paramètres pharmacocinétiques ont été étudiés auprès des patients pédiatriques dans le cadre de 4 études cliniques (BREATHE-3, FUTURE-1, FUTURE-3 et FUTURE-4, voir rubrique 5.1). En raison de données limitées recueillies auprès d'enfants âgés de moins de 2 ans, la pharmacocinétique au sein de cette tranche d'âge n'est pas bien caractérisée.

L'étude AC-052-356 (BREATHE-3) a évalué la pharmacocinétique du bosentan après son administration unique ou multiple par voie orale, en utilisant le bosentan en comprimés pelliculés, chez 19 patients âgés entre 3 et 15 ans et présentant une HTAP et ayant reçu une dose de bosentan à 2 mg/kg, deux fois par jour, déterminée en fonction de leur poids corporel. Au cours de cette étude, l'exposition au bosentan a diminué avec le temps, de manière cohérente avec les propriétés d'auto-induction connues du bosentan. L'ASC moyenne (% du coefficient de variation) du bosentan chez les patients pédiatriques traités avec 31,25, 62,5 ou 125 mg, deux fois par jour, était respectivement de 3 496 (49), 5 428 (79) et 6 124 (27) ng*h/ml. Elle était inférieure à la valeur de 8 149 (47) n*h/ml, observée chez les patients adultes présentant une HTAP et recevant 125 mg, deux fois par jour. A l'état d'équilibre, l'exposition systémique mesurée chez les patients pédiatriques pesant entre 10 et 20 kg, entre 20 et 40 kg et plus de 40 kg correspondait respectivement à 43 %, 67 % et 75 % de l'exposition systémique mesurée chez les adultes.

Dans le cadre de l'étude AC-052-365 (FUTURE-1), des comprimés dispersibles ont été administrés chez 36 patients pédiatriques atteints d'HTAP, âgés entre 2 et 11 ans. Aucune proportionnalité par rapport à la dose n'a été observée étant donné que les concentrations plasmatiques et les ASC du bosentan à l'état d'équilibre étaient similaires aux doses orales de 2 et 4 mg/kg (ASC τ : 3 577 ng*h/ml et 3 371 respectivement pour 2 mg/kg et 4 mg/kg, deux fois par jour). L'exposition moyenne au bosentan chez ces patients pédiatriques correspondait à environ la moitié de l'exposition chez les patients adultes, à la dose d'entretien de 125 mg, deux fois par jour. Un important chevauchement avec les expositions chez les adultes a été observé.

Au cours de l'étude AC-052-373 (FUTURE-3), utilisant des comprimés dispersibles, l'exposition au bosentan chez les patients traités à la posologie de 2 mg/kg, deux fois par jour, était comparable à celle ayant été observée dans l'étude FUTURE-1. Au sein de la population globale (n = 31), la posologie de 2 mg/kg, deux fois par jour, a entraîné une exposition journalière au bosentan de 5 535 ng*h/ml ; l'ASC τ était de 4 268 ng*h/ml (coefficient de variation : 61 %). Chez les patients âgés entre 3 mois et 2 ans, l'exposition quotidienne était de 7 879 ng*h/ml ; l'ASC τ était de 3 939 ng*h/ml (coefficient de variation : 72 %). Chez les patients âgés entre 3 mois et 1 an (n = 2), l'ASC τ était de 5 914 ng*h/ml (coefficient de variation : 85 %) et chez les patients âgés entre 1 et 2 ans (n = 7), l'ASC τ était de 3 507 ng*h/ml (coefficient de variation : 70 %). Chez les patients âgés de plus de 2 ans (n = 22), l'exposition quotidienne était de 8 820 ng*h/ml ; l'ASC τ était de 4 410 ng*h/ml (coefficient de

variation : 58 %). Administrer du bosentan à la posologie de 2 mg/kg, trois fois par jour, n'a pas augmenté l'exposition au bosentan ; l'exposition quotidienne était de 7 275 ng*h/ml (coefficient de variation : 83 %, n = 27).

Sur la base des conclusions tirées lors des études BREATHE-3, FUTURE-1 et FUTURE-3, il semble que l'exposition au bosentan atteigne un plateau chez les patients pédiatriques à des doses plus faibles que chez les adultes et que 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) n'entraînera pas d'exposition plus importante au bosentan chez les patients pédiatriques.

Au cours de l'étude AC-052-391 (FUTURE-4), menée chez des nouveau-nés, les concentrations de bosentan ont lentement augmenté de manière continue au cours du premier intervalle d'administration, ce qui a entraîné une faible exposition au bosentan (ASC_{0-12} dans tout le sang : 164 ng*h/ml, n = 11). A l'état d'équilibre, l' ASC_{τ} était de 6 165 ng*h/ml (coefficient de variation : 133 %, n = 7), ce qui est similaire à l'exposition observée chez les patients adultes atteints d'HTAP, recevant 125 mg, deux fois par jour, en tenant compte d'un rapport de distribution sang/plasma de 0,6.

Les conséquences de ces résultats en termes d'hépatotoxicité sont inconnues. Le sexe et l'administration concomitante d'époprosténol par voie intraveineuse 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 la classification de Child-Pugh), aucune modification pertinente de la pharmacocinétique n'a été observée. A l'état d'équilibre, l'ASC du bosentan était 9 % plus importante et l'ASC du métabolite actif (Ro 48-5033) était 33 % plus élevée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère par rapport aux volontaires sains.

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

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

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 15 et 30 ml/min), les concentrations plasmatiques du bosentan ont diminué d'environ 10 %. Les concentrations plasmatiques des métabolites du bosentan ont été presque doublées chez ces patients, comparativement aux sujets présentant une fonction rénale normale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Il n'existe aucune expérience clinique chez les patients dialysés. Sur la base des propriétés physicochimiques du bosentan et de sa

forte liaison aux protéines, on ne s'attend pas à ce que le bosentan soit retiré de la circulation par dialyse dans une mesure significative (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

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 environ de 2 à 4 fois celles des concentrations plasmatiques obtenues chez les humains à la dose thérapeutique. Chez le rat, l'administration orale du bosentan pendant 2 ans a mis en évidence une faible augmentation, bien que considérable, de l'incidence combinée des carcinomes et des adénomes folliculaires dans la thyroïde chez les rats mâles, mais pas chez les femelles, à des concentrations plasmatiques d'environ 9 à 14 fois celles des concentrations plasmatiques obtenues chez les humains à la dose thérapeutique. Le bosentan a donné des résultats négatifs dans les tests de génotoxicité. Chez le rat, un léger déséquilibre des hormones thyroïdiennes, induit par le bosentan, a été observé. 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 est inconnue.

Il a été démontré que le bosentan a un effet tératogène chez le rat, à des taux plasmatiques supérieurs à 1,5 fois les concentrations plasmatiques obtenues chez les humains à la dose thérapeutique. Des effets tératogènes (ex. : malformations de la tête, du visage et des principaux vaisseaux) étaient dose-dépendants. Les similitudes des malformations observées avec d'autres antagonistes des récepteurs de l'ET et chez les souris présentant une invalidation du gène de l'ET indiquent qu'il s'agit d'un effet de classe. Des précautions adéquates doivent être prises chez les femmes en âge de procréer (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.6).

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

Les études de fertilité menées chez les rats mâles et femelles n'ont eu aucun effet sur le nombre, sur la mobilité et sur la viabilité des spermatozoïdes, ni sur l'accouplement ou sur la fertilité à des expositions correspondants à 21 et 43 fois les concentrations thérapeutiques attendues chez les humains respectivement ; aucun effet indésirable n'a été rapporté sur le développement de la pré-implantation et de l'implantation de l'embryon.

Une légère augmentation de l'incidence de l'atrophie des tubes séminifères a été observée chez les rats ayant reçu du bosentan par voie orale à des doses minimales de 125 mg/kg/jour (correspondant à environ 4 fois la dose maximale recommandée chez les humains et aux plus faibles doses testées) pendant deux ans, mais pas à des doses aussi élevées que 1 500 mg/kg/jour (correspondant à environ 50 fois la dose maximale recommandée chez les humains) pendant 6 mois. Au cours d'une étude visant à évaluer la toxicité chez de jeunes rats traités du 4^e jour après la naissance 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 (au 21^e jour post-partum) et de 2,3 fois (au 69^e jour post-partum) le taux d'exposition thérapeutique humain.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Amidon de maïs

Amidon de maïs prégélatinisé

Glycolate d'amidon sodique (type A)

Povidone K 30

Poloxamère 188

Silice colloïdale anhydre

Dibéhénate de glycérol

Stéarate de magnésium

Pelliculage (Opadry Orange 21K23007) :

Hypromellose

Dioxyde de titane (E 171)

Ethylcellulose

Triacétine (E 1518)

Talc (E 553b)

Oxyde de fer jaune (E 172)

Oxyde de fer rouge (E 172)

Oxyde de fer noir (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont emballés dans une feuille de PVC/PVDC/aluminium opaque et insérés dans un carton.

Conditionnements :

14, 56 ou 112 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sandoz nv/sa

Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

62,5 mg : BE497315

125 mg : BE497333

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

Date de première autorisation : 10 mai 2016

Date de dernier renouvellement : 7 janvier 2021

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2025