

**Monographie de produit**  
**Avec Renseignements destinés aux patient·e·s**

**Pr<sup>®</sup>TRACLEER<sup>®</sup>**

Comprimé de bosentan

Pour utilisation orale

62,5 et 125 mg de bosentan (sous forme de monohydrate de bosentan)

Antagoniste des récepteurs de l'endothéline

Janssen Inc.\*  
19 Green Belt Drive  
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Date d'approbation :  
2025-09-12

Numéro de contrôle : 297201

Marques de commerce utilisées sous licence.

\* Une compagnie Johnson & Johnson

## Modifications importantes apportées récemment à la monographie

|                                                                                                |         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <a href="#">4 Posologie et administration</a>                                                  | 2024-07 |
| <a href="#">7 Mises en garde et précautions, Généralités</a>                                   | 2024-07 |
| <a href="#">7 Mises en garde et précautions, Conduite et utilisation de machines</a>           | 2024-07 |
| <a href="#">7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique</a> | 2025-09 |
| <a href="#">7 Mises en garde et précautions, 7.1.2 Allaitement</a>                             | 2024-07 |

## Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

|                                                                          |          |
|--------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Modifications importantes apportées récemment à la monographie</b>    | <b>2</b> |
| <b>Table des matières</b>                                                | <b>2</b> |
| <b>Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé</b> | <b>4</b> |
| <b>1 Indications</b>                                                     | <b>4</b> |
| 1.1 Pédiatrie                                                            | 4        |
| 1.2 Gériatrie                                                            | 4        |
| <b>2 Contre-indications</b>                                              | <b>4</b> |
| <b>4 Posologie et administration</b>                                     | <b>5</b> |
| 4.1 Considérations posologiques                                          | 5        |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique                      | 5        |
| 4.4 Administration                                                       | 6        |
| 4.5 Dose oubliée                                                         | 6        |
| <b>5 Surdose</b>                                                         | <b>6</b> |
| <b>6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement</b> | <b>7</b> |
| <b>7 Mises en garde et précautions</b>                                   | <b>7</b> |
| Généralités                                                              | 7        |
| Cancérogenèse et génotoxicité                                            | 8        |
| Appareil cardiovasculaire                                                | 8        |
| Conduite et utilisation de machines                                      | 8        |
| Système sanguin et lymphatique                                           | 8        |
| Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique                            | 9        |
| Surveillance et examens de laboratoire                                   | 10       |
| Santé reproductive                                                       | 10       |
| 7.1 Populations particulières                                            | 10       |
| 7.1.1 Grossesse                                                          | 10       |

|           |                                                                                                                                    |           |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 7.1.2     | Allaitement .....                                                                                                                  | 11        |
| 7.1.3     | Enfants et adolescents .....                                                                                                       | 11        |
| 7.1.4     | Personnes âgées .....                                                                                                              | 12        |
| <b>8</b>  | <b>Effets indésirables.....</b>                                                                                                    | <b>12</b> |
| 8.1       | Aperçu des effets indésirables .....                                                                                               | 12        |
| 8.2       | Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....                                                                    | 12        |
| 8.2.1     | Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents .....                                          | 16        |
| 8.3       | Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....                                                     | 17        |
| 8.4       | Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives ..... | 18        |
| 8.5       | Effets indésirables observés après la commercialisation .....                                                                      | 19        |
| <b>9</b>  | <b>Interactions médicamenteuses .....</b>                                                                                          | <b>19</b> |
| 9.1       | Interactions médicamenteuses graves.....                                                                                           | 19        |
| 9.2       | Aperçu des interactions médicamenteuses.....                                                                                       | 20        |
| 9.3       | Interactions médicament-comportement .....                                                                                         | 20        |
| 9.4       | Interactions médicament-médicament .....                                                                                           | 20        |
| 9.5       | Interactions médicament-aliment .....                                                                                              | 25        |
| 9.6       | Interactions médicament-plante médicinale .....                                                                                    | 25        |
| 9.7       | Interactions médicament-examens de laboratoire.....                                                                                | 25        |
| <b>10</b> | <b>Pharmacologie clinique .....</b>                                                                                                | <b>25</b> |
| 10.1      | Mode d'action .....                                                                                                                | 25        |
| 10.2      | Pharmacodynamie.....                                                                                                               | 26        |
| 10.3      | Pharmacocinétique .....                                                                                                            | 27        |
| <b>11</b> | <b>Conservation, stabilité et mise au rebut .....</b>                                                                              | <b>29</b> |
|           | <b>Partie 2 : Renseignements scientifiques .....</b>                                                                               | <b>30</b> |
| <b>13</b> | <b>Renseignements pharmaceutiques.....</b>                                                                                         | <b>30</b> |
| <b>14</b> | <b>Études cliniques .....</b>                                                                                                      | <b>30</b> |
| 14.1      | Études cliniques par indication.....                                                                                               | 30        |
| <b>15</b> | <b>Microbiologie .....</b>                                                                                                         | <b>39</b> |
| <b>16</b> | <b>Toxicologie non clinique.....</b>                                                                                               | <b>39</b> |
|           | <b>Renseignements destinés aux patient·e·s .....</b>                                                                               | <b>43</b> |

## Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

### 1 Indications

TRACLEER® (monohydrate de bosentan) est indiqué pour le traitement de :

- l'hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle III ou IV selon la classification de l'OMS chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire primitive, ou
- l'hypertension pulmonaire consécutive à la sclérodermie, à une cardiopathie congénitale ou au virus de l'immunodéficience humaine qui ne répondent pas bien au traitement standard.

En outre, une prolongation du temps écoulé avant l'aggravation de l'état clinique a été démontrée chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle II selon la classification de l'OMS.

#### 1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (moins de 18 ans) : L'expérience de l'utilisation de TRACLEER est limitée chez les patients de moins de 18 ans (voir [7.1.3 Enfants et adolescents](#)). D'après les données revues par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de TRACLEER chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez ces patients.

#### 1.2 Gériatrie

Gériatrie (plus de 65 ans) : Santé Canada ne dispose pas de données suffisantes pour établir des différences d'innocuité et d'efficacité associées à l'utilisation de TRACLEER chez les personnes âgées.

### 2 Contre-indications

Le monohydrate de bosentan est contre-indiqué :

- chez les patients présentant une hypersensibilité au bosentan ou à l'un des ingrédients de sa préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour consulter la liste complète des ingrédients, voir [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#);
- chez les femmes enceintes ou en âge de procréer qui n'utilisent pas une méthode contraceptive fiable. Des malformations fœtales ont été signalées chez les animaux (voir [7.1.1 Grossesse](#));
- chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère ou dont le taux initial de transaminases hépatiques, c'est-à-dire d'aspartate-aminotransférase (AST) ou d'alanine-aminotransférase (ALT), ou des deux, est trois fois plus élevé que la limite supérieure de la normale (LSN), en particulier lorsque le taux total de bilirubine atteint plus de deux fois la LSN (voir [7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#));
- chez les patients traités en concomitance par la cyclosporine A;
- chez les patients traités en concomitance par le glyburide.

## 4 Posologie et administration

### 4.1 Considérations posologiques

L'emploi de TRACLEER chez le patient atteint d'insuffisance hépatique modérée ou sévère est contre-indiqué (voir [2 Contre-indications](#), [7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique](#)).

#### **Suivi du taux d'hémoglobine :**

Le taux d'hémoglobine doit être vérifié avant le début du traitement, puis après un et trois mois et, par la suite, tous les trois mois (voir [7 Mises en garde et précautions, Système sanguin et lymphatique](#)).

#### **Suivi des anomalies hépatiques :**

Le taux de transaminases hépatiques doit être mesuré avant le début du traitement, puis tous les mois par la suite (voir [7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#) et [Surveillance et examens de laboratoire](#)).

#### **Administration avec un inhibiteur de la protéase :**

Administration du bosentan aux patients qui prennent déjà un inhibiteur de la protéase depuis au moins 10 jours :

Instaurer le traitement à une dose de 62,5 mg une fois par jour ou tous les deux jours selon la tolérabilité du patient.

Administration d'un inhibiteur de la protéase ou d'un médicament antirétroviral aux patients qui prennent du bosentan :

Cesser l'administration du bosentan au moins 36 heures avant l'instauration du traitement par l'inhibiteur de la protéase. Après une période d'au moins 10 jours suivant l'instauration du traitement par l'inhibiteur de la protéase, reprendre l'administration du bosentan à une dose de 62,5 mg une fois par jour ou tous les deux jours selon la tolérabilité du patient.

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie de départ de TRACLEER est de 62,5 mg, 2 f.p.j., pendant 4 semaines; la dose est ensuite portée à la dose d'entretien recommandée de 125 mg, 2 f.p.j. Les doses supérieures à 125 mg, 2 f.p.j., ne confèrent aucun bénéfice supplémentaire suffisant pour compenser le risque accru d'atteinte hépatique.

- **Emploi chez l'enfant et l'adolescent :** L'expérience de l'utilisation de TRACLEER est limitée chez les patients de moins de 18 ans (voir [7.1.3 Enfants et adolescents](#)). Santé Canada n'a autorisé aucune indication pour les enfants et les adolescents (voir [1.1 Pédiatrie](#)).
- **Emploi chez la personne âgée :** Les essais cliniques portant sur TRACLEER ne comprenaient pas assez de participants âgés de 65 ans ou plus pour permettre de vérifier si la réponse au traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire est différente de celle de patients plus jeunes. En général, il faut choisir les doses à administrer à la personne âgée avec prudence, compte tenu du ralentissement possible des fonctions rénale ou cardiaque, de la présence de maladie concomitante ou de l'emploi d'autres médicaments et, particulièrement, du ralentissement de la fonction hépatique.

- **Emploi chez le patient atteint d'insuffisance hépatique** : Aucun ajustement posologique de TRACLEER n'est nécessaire chez le patient atteint d'une légère insuffisance hépatique (classe A de Child-Pugh). L'emploi de TRACLEER chez le patient atteint d'insuffisance hépatique modérée ou sévère est contre-indiqué (voir [2 Contre-indications](#), [7 Mises en garde et précautions](#), [Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique](#)).
- **Emploi chez le patient atteint d'insuffisance rénale** : Comme l'insuffisance rénale influe peu sur le comportement pharmacocinétique de TRACLEER, l'adaptation de la posologie n'est pas nécessaire chez le patient atteint d'insuffisance rénale, même sous dialyse.

### **Abandon du traitement**

On n'a aucune expérience d'abandon soudain de l'administration de TRACLEER aux doses recommandées dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Cependant, afin d'éviter une détérioration soudaine de l'état clinique comme on en a observée après l'arrêt d'autres traitements pour cette maladie, il faut surveiller étroitement l'état du patient et réduire la dose administrée en diminuant la dose de moitié pendant 3 à 7 jours avant d'interrompre le traitement.

### **4.4 Administration**

Les comprimés pelliculés doivent être avalés avec de l'eau.

TRACLEER doit être pris matin et soir, tous les jours, avec ou sans aliments.

### **4.5 Dose oubliée**

Le patient qui a oublié de prendre une dose de TRACLEER ne doit pas prendre deux doses à la fois pour rattraper la dose oubliée, mais prendre la dose suivante au moment habituel.

## **5 Surdose**

On a administré des doses uniques de TRACLEER atteignant 2 400 mg à des volontaires sains ou 2 000 mg par jour pendant 2 mois à des patients, sans observer de répercussion clinique notable. L'effet indésirable le plus fréquent était une céphalée d'intensité légère ou modérée. Dans le cadre d'une étude d'interaction comportant l'administration concomitante de cyclosporine A et de doses de 500 et de 1 000 mg de TRACLEER, la concentration résiduelle initiale de TRACLEER était 30 fois plus élevée. Cette élévation s'est traduite par des céphalées, des nausées et des vomissements sévères, mais aucun effet indésirable grave n'est survenu. Une légère diminution de la pression artérielle de même qu'une légère augmentation de la fréquence cardiaque ont été observées.

Le surdosage massif peut entraîner une hypotension profonde exigeant des mesures de soutien cardiovasculaire actives. Durant la période suivant la commercialisation, un cas de surdosage a été signalé chez un garçon adolescent ayant pris 10 000 mg de TRACLEER. Ce patient a manifesté les symptômes suivants : nausées, vomissements, hypotension, étourdissements, transpiration et vision brouillée. Il s'est complètement rétabli en 24 heures grâce à des mesures de soutien de la tension artérielle. Remarque : le bosentan n'est pas éliminé par dialyse.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

## 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique / teneur / composition                            | Ingrédients non médicinaux                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Orale                 | Comprimé de 62,5 mg et de 125 mg de bosentan (monohydrate de bosentan) | <b>Contenu du comprimé :</b><br>amidon de maïs, bédénate de glycérol, stéarate de magnésium, povidone, amidon prégélifié et glycolate d'amidon sodique.<br><br><b>Pellicule d'enrobage :</b><br>éthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, talc, oxyde de titane et triacétine. |

TRACLEER est offert dans les formats suivants :

- Boîte de carton contenant 4 plaquettes alvéolées renfermant chacune 14 comprimés pelliculés, ronds, biconvexes, de couleur blanc orangé, dosés à 62,5 mg portant l'inscription en creux « 62,5 » sur une face (56 comprimés en tout).
- Boîte de carton contenant 4 plaquettes alvéolées renfermant chacune 14 comprimés pelliculés, ovales, biconvexes, de couleur blanc orangé, dosés à 125 mg portant l'inscription en creux « 125 » sur une face (56 comprimés en tout).

## 7 Mises en garde et précautions

### Généralités

#### Maladie veino-occlusive pulmonaire

Des cas d'œdème pulmonaire ont été signalés chez des patients atteints de la maladie veino-occlusive pulmonaire prenant des vasodilatateurs (principalement des prostacyclines). Par conséquent, si des signes d'œdème pulmonaire se manifestent lorsque TRACLEER est administré à des patients atteints d'HTAP, la présence possible d'une maladie veino-occlusive associée doit être envisagée. Durant la période suivant la commercialisation, de rares cas d'œdème pulmonaire ont été signalés chez des patients traités par TRACLEER avec un diagnostic présumé de maladie veino-occlusive pulmonaire.

#### Rétention liquidienne

Au cours d'une étude contrôlée par placebo, 1 611 patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique sévère ont été traités par TRACLEER pendant une durée moyenne de 1,5 an. À cette occasion, on a fait une observation sur l'innocuité marquant un précédent par rapport aux études antérieures sur l'hypertension artérielle pulmonaire. Il s'agissait d'une plus grande incidence d'hospitalisation précoce attribuable à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque chronique qui n'entraînait aucune différence de mortalité entre les patients traités par TRACLEER et les sujets témoins. À la fin de l'étude, il n'existait aucune différence entre les

patients traités par TRACLEER et ceux qui prenaient le placebo sur les plans des hospitalisations globales pour insuffisance cardiaque et de la mortalité. Cet effet, observé pendant les 4 à 8 premières semaines de traitement par TRACLEER, pourrait résulter d'une rétention liquidienne. Dans cette étude, la rétention liquidienne s'est manifestée par un gain pondéral rapide, une baisse du taux d'hémoglobine et une augmentation de l'incidence d'œdème des jambes.

Pendant les essais contrôlés par placebo menés chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, on a signalé un œdème périphérique et une diminution du taux d'hémoglobine sans qu'ils soient accompagnés d'une incidence plus élevée d'hospitalisation précoce causée par une aggravation de l'état clinique.

On recommande donc de surveiller les signes de rétention liquidienne chez les patients (par exemple, œdème des jambes, gain pondéral). En présence de tels signes, on conseille d'instaurer un traitement par diurétiques ou d'augmenter la dose des diurétiques en cours. On recommande d'administrer des diurétiques aux patients présentant des signes de rétention liquidienne avant le début du traitement par TRACLEER.

Si une rétention liquidienne significative sur le plan clinique se manifeste, avec ou sans gain pondéral, des examens complémentaires doivent être réalisés afin d'en déterminer la cause, comme le traitement par TRACLEER ou une insuffisance cardiaque sous-jacente, et la nécessité éventuelle d'un traitement ou de l'arrêt du traitement par TRACLEER.

### **Cancérogenèse et génotoxicité**

Voir [16 Toxicologie non clinique](#).

### **Appareil cardiovasculaire**

Le traitement par TRACLEER doit être instauré avec prudence chez les patients dont la tension artérielle systolique systémique est inférieure à 85 mmHg.

### **Conduite et utilisation de machines**

Aucune étude n'a évalué l'effet de TRACLEER sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. TRACLEER peut causer une hypotension, une vision trouble et des étourdissements qui peuvent affecter la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Les patients doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent un véhicule ou utilisent une machine potentiellement dangereuse.

### **Système sanguin et lymphatique**

Le traitement par TRACLEER a été associé à des diminutions du taux d'hémoglobine (moyenne générale de 0,9 g/dL), liées à la dose, résultant probablement d'une hémodilution. Dans le cadre d'études contrôlées par placebo, ces diminutions du taux d'hémoglobine n'étaient pas progressives, et elles se stabilisaient de 4 à 12 semaines après le début du traitement. Il est donc recommandé de vérifier le taux d'hémoglobine avant le début du traitement, puis après un et trois mois et, par la suite, tous les trois mois. Si une diminution marquée du taux d'hémoglobine se produit, des examens complémentaires doivent être réalisés afin d'en déterminer la cause et d'envisager la nécessité d'administrer un traitement spécifique. Durant la période suivant la commercialisation, des cas d'anémie nécessitant une transfusion de globules rouges ont été signalés (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

## Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

L'administration de TRACLEER a été liée à une élévation réversible et fonction de la dose du taux d'aspartate-aminotransférase (AST) et d'alanine-aminotransférase (ALT), accompagnée dans certains cas d'une augmentation du taux de bilirubine. Cette élévation des enzymes hépatiques survient habituellement dans les 26 semaines qui suivent le début du traitement. Que ce soit spontanément ou après la réduction de la dose ou l'interruption du traitement, le taux des enzymes est revenu à la valeur de départ dans un délai de quelques jours à 9 semaines, sans laisser de séquelle. Cette élévation peut également se produire tardivement pendant le traitement.

Durant la période suivant la commercialisation, de rares cas de cirrhose hépatique inexpliqués ont été signalés après un traitement prolongé (de plus de 12 mois) par TRACLEER chez des patients atteints de plusieurs troubles concomitants et suivant de multiples traitements médicamenteux. De rares cas d'insuffisance hépatique ont également été signalés, de même que de rares cas d'hépatite auto-immune survenant après une période de latence de quelques mois à plusieurs années. La possibilité que TRACLEER ait contribué à ces troubles ne peut être exclue.

Dans au moins un cas, au moment de la première manifestation (après plus de 20 mois de traitement), une élévation prononcée des taux de transaminases et de bilirubine accompagnée de symptômes non spécifiques a été observée. Peu à peu, les taux sont revenus à la normale et les symptômes ont disparu après l'interruption du traitement par TRACLEER. Ce cas souligne l'importance d'observer de façon stricte le calendrier de suivi mensuel pendant toute la durée du traitement ainsi que l'algorithme de traitement qui indique d'interrompre le traitement par TRACLEER en cas d'élévation du taux des transaminases accompagnée de signes ou de symptômes d'insuffisance hépatique.

Le taux de transaminases hépatiques doit être mesuré avant le début du traitement, puis à intervalles mensuels.

### Insuffisance hépatique préexistante

L'administration de TRACLEER est contre-indiquée chez les patients dont le taux initial de transaminases hépatiques, c'est-à-dire d'aspartate-aminotransférase (AST) ou d'alanine-aminotransférase (ALT), ou des deux, est plus de trois fois plus élevé que la limite supérieure de la normale (LSN), en particulier lorsque le taux total de bilirubine atteint plus de deux fois la LSN (voir [2 Contre-indications](#)).

### Prise en charge des patients présentant une augmentation de leur taux de transaminases hépatiques

| Taux d'ALT/AST   | Voici les recommandations en matière de traitement et de suivi :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| > 3 et ≤ 5 x LSN | Confirmer par un autre test de la fonction hépatique; si l'augmentation est confirmée, réduire la dose quotidienne ou interrompre le traitement et vérifier le taux de transaminases au moins toutes les 2 semaines. Si le taux revient à la valeur de départ, poursuivre ou reprendre le traitement par TRACLEER s'il y a lieu (voir <a href="#">Reprise du traitement</a> ci-dessous). |

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| > 5 et ≤ 8 x LSN | Confirmer par un autre test de la fonction hépatique; si l'augmentation est confirmée, interrompre le traitement et vérifier le taux de transaminases au moins toutes les 2 semaines. Une fois le taux revenu à la valeur de départ, envisager la reprise du traitement par TRACLEER (voir <a href="#">Reprise du traitement</a> ci-dessous). |
| > 8 x LSN        | Interrompre définitivement le traitement par TRACLEER.                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

En cas d'élévation du taux de transaminases accompagnée de signes cliniques d'atteinte hépatique (tels que nausée, vomissements, fièvre, douleur abdominale, ictère ou léthargie ou fatigue inhabituelles) ou d'élévation du taux de bilirubine égale ou supérieure à deux fois la LSN, le traitement par TRACLEER doit être interrompu définitivement.

#### Reprise du traitement

La reprise du traitement par TRACLEER ne doit être envisagée que si les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques et que le taux de transaminases est revenu à la valeur de départ. On doit reprendre le traitement par TRACLEER à la dose de départ et vérifier le taux de transaminases dans les trois jours qui suivent la reprise, puis après deux autres semaines et, par la suite, selon les recommandations ci-dessus.

### **Surveillance et examens de laboratoire**

#### Suivi des anomalies hépatiques

Le taux de transaminases hépatiques doit être mesuré avant le début du traitement, puis à intervalles mensuels. Pour plus de détails sur la conduite à tenir en ce qui a trait aux anomalies hépatiques, voir [7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#).

#### Suivi du taux d'hémoglobine

Le taux d'hémoglobine doit être vérifié avant le début du traitement, puis après un et trois mois et, par la suite, tous les trois mois. Si une diminution marquée du taux d'hémoglobine se produit, des examens complémentaires doivent être réalisés afin d'en déterminer la cause et d'envisager la nécessité d'administrer un traitement spécifique (voir [7 Mises en garde et précautions, Système sanguin et lymphatique](#)).

### **Santé reproductive**

#### • **Fertilité**

Il ne peut être exclu que le bosentan puisse avoir un effet néfaste sur la spermatogenèse (réduction du nombre de spermatozoïdes) chez l'homme. Chez les enfants de sexe masculin, un impact à long terme sur la fertilité après traitement par le bosentan ne peut être exclu.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Grossesse**

TRACLEER doit être considéré comme un agent éventuellement tératogène chez l'être humain. Administré à la rate en doses égales ou supérieures à 60 mg/kg/jour (deux fois la dose thérapeutique de 125 mg, 2 f.p.j., administrée par voie orale recommandée chez l'être humain, sur la base de 1 mg/m<sup>2</sup>), TRACLEER est tératogène. La tenue d'un essai de toxicité embryofœtale sur des rates a permis d'observer des effets tératogènes liés à la dose de TRACLEER chez les rats, notamment des malformations de la tête, de la face et des gros vaisseaux sanguins. Aucune malformation congénitale n'a été observée chez les petits de

lapines qui avaient reçu TRACLEER à des doses pouvant aller jusqu'à 1 500 mg/kg/jour; cependant, le taux plasmatique de TRACLEER était plus faible chez les lapines que chez les rates. La similitude entre les malformations liées à l'emploi de TRACLEER et celles qu'on observe chez la souris dont le gène codant pour l'ET-1 a été inactivé et chez les animaux qui reçoivent d'autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline indique que la tératogénicité est un effet de classe de ces agents. L'emploi de TRACLEER chez la femme enceinte n'a jamais fait l'objet d'une étude.

La femme en âge de procréer ne doit pas être traitée par TRACLEER à moins qu'elle n'utilise une méthode de contraception fiable et que le résultat d'un test de grossesse subi avant le début du traitement ne soit négatif.

Avant d'instaurer le traitement par TRACLEER chez la femme en âge de procréer, il faut vérifier qu'elle n'est pas enceinte, lui conseiller une méthode de contraception fiable et veiller à ce qu'elle l'adopte. La patiente et le médecin prescripteur doivent savoir que, en raison de la possibilité d'interactions pharmacocinétiques, TRACLEER peut nuire à l'efficacité des contraceptifs hormonaux (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Par conséquent, la femme en âge de procréer ne doit pas utiliser un contraceptif hormonal (y compris les contraceptifs oraux, injectables, transdermiques et implantables) comme seule méthode de contraception; elle doit avoir recours à un moyen contraceptif supplémentaire ou opter pour une autre forme de contraception fiable. En cas de doute sur la méthode de contraception à conseiller à la patiente, il est recommandé d'adresser cette dernière à un gynécologue.

En raison de la possibilité d'échec de la contraception hormonale pendant le traitement par TRACLEER et du risque d'aggravation importante de l'hypertension artérielle pulmonaire durant la grossesse, il est recommandé de faire subir à la patiente un test de grossesse mensuel pendant la durée du traitement par TRACLEER pour déceler rapidement une éventuelle grossesse.

### **7.1.2 Allaitement**

Les données d'un cas clinique décrivent la présence de bosentan dans le lait humain. On ne dispose pas de suffisamment d'information sur les effets du bosentan sur l'enfant allaité. Étant donné que des effets indésirables (voir [7 Mises en garde et précautions](#) et [8 Effets indésirables](#)) associés à l'utilisation de TRACLEER pourraient survenir chez l'enfant allaité, il n'est pas recommandé d'allaiter pendant le traitement par TRACLEER.

### **7.1.3 Enfants et adolescents**

**Pédiatrie (3 à 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de TRACLEER chez l'enfant ont été étudiées chez un groupe de 19 patients âgés de 3 à 15 ans atteints d'HTAP primitive ou consécutive à diverses cardiopathies congénitales, de classe fonctionnelle II ou III selon la classification de l'OMS. Parmi ces 19 patients, 10 recevaient FLOLAN (époprosténol) de façon concomitante. Après 12 semaines de traitement, l'efficacité de TRACLEER n'a pu être démontrée en fonction d'une augmentation de l'endurance à l'effort. Cependant, on a noté une amélioration significative sur le plan statistique de certains indices hémodynamiques (pression artérielle pulmonaire moyenne, pression artérielle systémique moyenne, résistance vasculaire pulmonaire et index de résistance vasculaire pulmonaire, résistance vasculaire systémique et index de résistance vasculaire systémique, débit cardiaque et index systolique). Aucune amélioration significative sur le plan statistique des paramètres respiratoires (oxygène et CO<sub>2</sub>) ou de l'index cardiaque n'a été observée. À la fin du traitement, cinq patients présentaient une amélioration de 1 niveau au classement fonctionnel de l'hypertension artérielle pulmonaire alors

qu'un autre présentait une détérioration du classement fonctionnel. Aucun nouveau problème d'innocuité n'est survenu durant l'étude, bien qu'un patient ait dû cesser de prendre TRACLEER en raison d'une augmentation de son taux de transaminases hépatiques.

Le schéma posologique utilisé dans l'étude était fondé sur le poids corporel, la dose cible recommandée étant de 2 mg/kg, matin et soir. L'expérience clinique chez les enfants de moins de 1 an est extrêmement limitée.

| Poids corporel (kg) | Dose de départ     | Dose d'entretien   |
|---------------------|--------------------|--------------------|
| $10 \leq x \leq 20$ | 31,25 mg, 1 f.p.j. | 31,25 mg, 2 f.p.j. |
| $20 \leq x \leq 40$ | 31,25 mg, 2 f.p.j. | 62,5 mg, 2 f.p.j.  |
| $> 40$              | 62,5 mg, 2 f.p.j.  | 125 mg, 2 f.p.j.   |

L'indication d'utilisation de TRACLEER dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 7.1.4 Personnes âgées

**Gériatrie (65 ans ou plus) :** Les rapports limités sur l'emploi clinique de TRACLEER chez les patients âgés de 65 ans ou plus ne font état d'aucune différence entre le patient âgé et le patient plus jeune en ce qui a trait à la réponse thérapeutique. Toutefois, un ralentissement possible de la fonction hépatique chez le patient âgé doit être envisagé (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

## 8 Effets indésirables

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les données relatives à l'innocuité de TRACLEER sont tirées d'essais contrôlés par placebo et d'essais ouverts auxquels participaient 677 patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire ou d'autres affections. Durant ces essais, des doses jusqu'à 8 fois plus élevées que la dose d'entretien actuellement recommandée dans les cas d'hypertension artérielle pulmonaire ont été administrées. La durée du traitement s'étalait de 1 journée à 4,1 années. Au cours d'études contrôlées par placebo, les événements indésirables qui sont survenus plus fréquemment chez les patients traités par TRACLEER que chez les patients du groupe placebo étaient les bouffées vasomotrices, l'œdème des jambes, les anomalies de la fonction hépatique, les céphalées et l'anémie. Le traitement par TRACLEER a été associé à des augmentations du taux de transaminases hépatiques liées à la dose et à des diminutions du taux d'hémoglobine.

### 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Dans les études contrôlées par placebo, 258 patients étaient atteints d'hypertension artérielle pulmonaire. Ces patients ont reçu TRACLEER à raison d'une dose quotidienne de 250 mg (n = 188) ou de 500 mg (n = 70). Les événements indésirables dont l'incidence était supérieure à 1 % à la suite de l'administration de la dose d'entretien recommandée de TRACLEER, soit 125 mg, 2 f.p.j., à des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire sont énumérés dans le tableau qui suit.

**Tableau 1 : Incidence des événements indésirables, sans rapport de cause à effet avec le médicament, survenus chez > 1 % des patients traités par TRACLEER (125 mg, 2 f.p.j.) durant les essais contrôlés par placebo portant sur l'hypertension artérielle pulmonaire**

| Classe de système-organe / Événement indésirables (EI)         | TRACLEER<br>n = 188 |      | Placebo<br>n = 172 |      |
|----------------------------------------------------------------|---------------------|------|--------------------|------|
|                                                                | n                   | (%)  | n                  | (%)  |
| <b>Ensemble des classes de système-organe</b>                  |                     |      |                    |      |
| Nombre total de patients ayant eu au moins un EI               | 155                 | (82) | 135                | (79) |
| Nombre total d'EI                                              | 504                 |      | 548                |      |
| <b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>     |                     |      |                    |      |
| Anémie                                                         | 6                   | (3)  |                    |      |
| <b>Affections cardiaques</b>                                   |                     |      |                    |      |
| Palpitations                                                   | 6                   | (3)  | 3                  | (2)  |
| <b>Affections oculaires</b>                                    |                     |      |                    |      |
| Vision trouble                                                 | 3                   | (2)  | 2                  | (1)  |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                          |                     |      |                    |      |
| Nausée                                                         | 15                  | (8)  | 19                 | (11) |
| Diarrhée                                                       | 8                   | (4)  | 13                 | (8)  |
| Douleur abdominale                                             | 5                   | (3)  | 7                  | (4)  |
| Vomissements                                                   | 4                   | (2)  | 10                 | (6)  |
| Dyspepsie                                                      | 4                   | (2)  | 4                  | (2)  |
| Distension abdominale                                          | 4                   | (2)  | 3                  | (2)  |
| Hémorragie rectale                                             | 4                   | (2)  |                    |      |
| Constipation                                                   | 3                   | (2)  | 4                  | (2)  |
| Bouche sèche                                                   | 3                   | (2)  | 2                  | (1)  |
| Ulcération buccale                                             | 3                   | (2)  |                    |      |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> |                     |      |                    |      |
| Œdème périphérique                                             | 15                  | (8)  | 13                 | (8)  |
| Douleur thoracique                                             | 10                  | (5)  | 8                  | (5)  |
| Œdème                                                          | 5                   | (3)  | 4                  | (2)  |
| Syndrome grippal                                               | 4                   | (2)  | 2                  | (1)  |
| <b>Infections et infestations</b>                              |                     |      |                    |      |
| Rhinopharyngite                                                | 16                  | (9)  | 14                 | (8)  |
| Infection des voies respiratoires supérieures                  | 15                  | (8)  | 11                 | (6)  |
| Sinusite                                                       | 7                   | (4)  | 4                  | (2)  |
| Bronchite                                                      | 6                   | (3)  | 12                 | (7)  |
| Infection urinaire                                             | 5                   | (3)  | 6                  | (4)  |
| Infection des voies respiratoires                              | 5                   | (3)  | 5                  | (3)  |
| Grippe                                                         | 4                   | (2)  | 8                  | (5)  |
| Infection des voies respiratoires inférieures                  | 3                   | (2)  | 4                  | (2)  |
| Pharyngite                                                     | 3                   | (2)  | 1                  | (1)  |
| Infection de l'oreille                                         | 3                   | (2)  |                    |      |
| <b>Lésion, intoxications et complications d'interventions</b>  |                     |      |                    |      |
| Contusion                                                      | 4                   | (2)  | 1                  | (1)  |
| <b>Investigations</b>                                          |                     |      |                    |      |
| Test hépatique anormal                                         | 8                   | (4)  | 3                  | (2)  |
| Augmentation des enzymes hépatiques                            | 3                   | (2)  |                    |      |
| <b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>  |                     |      |                    |      |
| Dorsalgie                                                      | 7                   | (4)  | 6                  | (4)  |

|                                                               |    |      |    |      |
|---------------------------------------------------------------|----|------|----|------|
| Arthralgie                                                    | 6  | (3)  | 3  | (2)  |
| Spasmes musculaires                                           | 5  | (3)  | 6  | (4)  |
| Douleur de l'épaule                                           | 4  | (2)  | 4  | (2)  |
| <b>Affections du système nerveux</b>                          |    |      |    |      |
| Céphalées                                                     | 24 | (13) | 25 | (15) |
| Étourdissements                                               | 18 | (10) | 23 | (13) |
| Syncope                                                       | 8  | (4)  | 7  | (4)  |
| <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> |    |      |    |      |
| Toux                                                          | 9  | (5)  | 14 | (8)  |
| Hypertension pulmonaire                                       | 8  | (4)  | 23 | (13) |
| Dyspnée                                                       | 6  | (3)  | 7  | (4)  |
| Épistaxis                                                     | 6  | (3)  | 7  | (4)  |
| Hémoptysie                                                    | 4  | (2)  | 4  | (2)  |
| Dyspnée exacerbée                                             | 3  | (2)  | 6  | (4)  |
| Dyspnée à l'effort                                            | 3  | (2)  | 1  | (1)  |
| <b>Affections vasculaires</b>                                 |    |      |    |      |
| Bouffées vasomotrices                                         | 8  | (4)  | 5  | (3)  |
| Hypotension                                                   | 6  | (3)  | 3  | (2)  |

Au cours d'études contrôlées par placebo, 677 patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire et d'autres affections ont été traités par TRACLEER à une dose quotidienne de 100 à 2 000 mg et 288 patients ont reçu un placebo, pour une durée de traitement variant de 4 semaines à 6 mois. Les événements indésirables survenus chez plus de 1 % des patients traités sont énumérés dans le tableau ci-après.

**Tableau 2 : Incidence des événements indésirables, sans rapport de cause à effet avec le médicament, survenus chez > 1 % des patients traités par TRACLEER durant les essais contrôlés par placebo**

| Classe de système-organe / Événements indésirables (EI)    | TRACLEER<br>n = 677 |      | Placebo<br>n = 288 |      |
|------------------------------------------------------------|---------------------|------|--------------------|------|
|                                                            | n                   | (%)  | n                  | (%)  |
| <b>Ensemble des classes de système-organe</b>              |                     |      |                    |      |
| Nombre total de patients ayant eu au moins un EI           | 529                 | (78) | 220                | (76) |
| Nombre total d'EI                                          | 1591                |      | 840                |      |
| <b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> |                     |      |                    |      |
| Anémie (sans autre précision)                              | 23                  | (3)  | 3                  | (1)  |
| <b>Affections cardiaques</b>                               |                     |      |                    |      |
| Angine de poitrine                                         | 15                  | (2)  | 3                  | (1)  |
| Insuffisance cardiaque                                     | 120                 | (18) | 64                 | (22) |
| Œdème (sans autre précision)                               | 16                  | (2)  | 3                  | (1)  |
| Œdème des jambes (œdème d'un membre inférieur)             | 32                  | (5)  | 4                  | (1)  |
| Palpitations                                               | 18                  | (3)  | 5                  | (2)  |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                      |                     |      |                    |      |
| Douleur abdominale (sans autre précision)                  | 13                  | (2)  | 11                 | (4)  |
| Constipation                                               | 15                  | (2)  | 7                  | (2)  |
| Diarrhée (sans autre précision)                            | 30                  | (4)  | 18                 | (6)  |
| Dyspepsie                                                  | 11                  | (2)  | 3                  | (1)  |
| Nausée                                                     | 31                  | (5)  | 30                 | (10) |
| Vomissements                                               | 16                  | (2)  | 12                 | (4)  |
| <b>Troubles généraux</b>                                   |                     |      |                    |      |
| Douleur thoracique (non classé ailleurs)                   | 27                  | (4)  | 20                 | (7)  |
| Fatigue                                                    | 14                  | (2)  | 12                 | (4)  |

| Classe de système-organe / Événements indésirables (EI)               | TRACLEER<br>n = 677 |      | Placebo<br>n = 288 |      |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------|------|--------------------|------|
|                                                                       | n                   | (%)  | n                  | (%)  |
| Pyrexie                                                               | 13                  | (2)  | 5                  | (2)  |
| <b>Affections hépatobiliaires</b>                                     |                     |      |                    |      |
| Anomalie de la fonction hépatique                                     | 40                  | (6)  | 6                  | (2)  |
| <b>Infections et infestations</b>                                     |                     |      |                    |      |
| Grippe                                                                | 20                  | (3)  | 14                 | (5)  |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>                     |                     |      |                    |      |
| Goutte                                                                | 12                  | (2)  | 7                  | (2)  |
| <b>Affections musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os</b> |                     |      |                    |      |
| Arthralgie                                                            | 14                  | (2)  | 10                 | (3)  |
| Dorsalgie                                                             | 17                  | (3)  | 8                  | (3)  |
| Douleur d'un membre                                                   | 12                  | (2)  | 7                  | (2)  |
| <b>Affections du système nerveux</b>                                  |                     |      |                    |      |
| Étourdissements (à l'exception du vertige)                            | 80                  | (12) | 39                 | (14) |
| Céphalée (sans autre précision)                                       | 107                 | (16) | 37                 | (13) |
| Vision trouble                                                        | 20                  | (3)  | 7                  | (2)  |
| Syncope                                                               | 20                  | (3)  | 12                 | (4)  |
| <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>         |                     |      |                    |      |
| Bronchite                                                             | 19                  | (3)  | 10                 | (3)  |
| Toux                                                                  | 26                  | (4)  | 13                 | (5)  |
| Dyspnée (sans autre précision)                                        | 26                  | (4)  | 14                 | (5)  |
| Rhinopharyngite                                                       | 23                  | (3)  | 10                 | (3)  |
| Pneumonie                                                             | 11                  | (2)  | 2                  | (1)  |
| Sinusite                                                              | 12                  | (2)  | 5                  | (2)  |
| Infection des voies respiratoires inférieures                         | 12                  | (2)  | 5                  | (2)  |
| Infection des voies respiratoires supérieures                         | 32                  | (5)  | 18                 | (6)  |
| <b>Affections du rein et des voies urinaires</b>                      |                     |      |                    |      |
| Infection urinaire                                                    | 18                  | (3)  | 12                 | (4)  |
| <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>                  |                     |      |                    |      |
| Prurit (sans autre précision)                                         | 12                  | (2)  |                    |      |
| <b>Affections vasculaires</b>                                         |                     |      |                    |      |
| Épistaxis                                                             | 12                  | (2)  | 5                  | (2)  |
| Bouffées vasomotrices                                                 | 45                  | (7)  | 5                  | (2)  |
| Hypotension (sans autre précision)                                    | 46                  | (7)  | 22                 | (8)  |
| Hypotension orthostatique                                             | 13                  | (2)  | 14                 | (5)  |

Note : La population étudiée comprenait autant de patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire que de patients atteints d'autres affections. Les doses administrées durant certains des essais contrôlés par placebo dépassaient les doses recommandées dans les cas d'hypertension artérielle pulmonaire.

### Fonction testiculaire

Dans une étude d'innocuité multicentrique et ouverte comportant un seul groupe de traitement, on a évalué l'effet sur la fonction testiculaire de TRACLEER administré à raison de 62,5 mg 2 f.p.j. pendant 4 semaines, puis à raison de 125 mg 2 f.p.j. pendant 5 mois. Vingt-cinq patients de sexe masculin qui étaient atteints d'HTAP de classe fonctionnelle III ou IV selon la classification de l'OMS et qui présentaient un nombre normal de spermatozoïdes au départ ont participé à l'étude; vingt-trois ont terminé l'étude et deux l'ont abandonnée en raison d'événements indésirables non liés à la fonction testiculaire. Le nombre de spermatozoïdes est resté à l'intérieur des limites de la normale chez les 22 patients pour lesquels on disposait de données après 6 mois, et aucune variation n'a été observée en ce qui concerne la morphologie

et la motilité des spermatozoïdes ainsi que le taux d'hormones. À 3 mois, une oligospermie marquée est apparue chez un patient et le nombre de spermatozoïdes est demeuré faible selon deux mesures de suivi effectuées au cours des 6 semaines suivantes. Le traitement par TRACLEER a été interrompu et, après deux mois, le nombre de spermatozoïdes est revenu à ce qu'il était au départ. On ignore la pertinence de cette observation, compte tenu de la grande variabilité de la numération des spermatozoïdes d'un sujet à l'autre. Bien qu'à la lumière de ces résultats on ne puisse pas exclure la possibilité que les antagonistes des récepteurs de l'endothéline comme TRACLEER exercent un effet sur la spermatogenèse, l'absence d'un effet systématique du traitement prolongé par le bosentan sur la fonction testiculaire chez l'humain observée dans cette étude est conforme aux données toxicologiques sur le bosentan (voir [16 Toxicologie non clinique](#)).

### **Association à l'époprosténol**

Dans l'étude AC-052-355 (BREATHE-2) menée auprès de patients adultes, l'événement indésirable survenant le plus fréquemment avec cette association était la douleur à la mâchoire (chez 59,1 % des patients prenant TRACLEER et l'époprosténol et 90,9 % des patients prenant le placebo et l'époprosténol), un effet secondaire connu du traitement par l'époprosténol. Parmi tous les événements indésirables associés au traitement par TRACLEER, seul l'œdème des jambes survenait plus fréquemment avec l'association TRACLEER et époprosténol qu'avec l'association placebo et époprosténol (27,3 % vs 9,1 %). Peu de patients dans chaque groupe ont manifesté un événement indésirable grave ou ont dû interrompre leur traitement en raison d'un événement indésirable. Deux patients qui recevaient un traitement d'association sont décédés pendant l'étude en raison de l'évolution de leur maladie, et un autre est décédé 36 jours après avoir été retiré de l'étude parce que son état s'aggravait. L'investigateur a estimé qu'aucun de ces décès n'était relié au traitement, mais qu'ils reflétaient plutôt l'évolution naturelle de la maladie.

L'incidence de l'augmentation du taux de transaminases hépatiques à des valeurs pertinentes sur le plan clinique était plus élevée dans le cas du traitement associant le placebo et l'époprosténol (18,2 %) que dans celui du traitement associant TRACLEER et l'époprosténol (9,5 %). De même, l'incidence de la diminution du taux d'hémoglobine ayant une pertinence sur le plan clinique était plus élevée dans le cas du traitement associant le placebo et l'époprosténol (10,0 %) que dans celui du traitement associant TRACLEER et l'époprosténol (0 %). Le tableau des anomalies biologiques dans le groupe prenant TRACLEER et l'époprosténol de façon concomitante correspondait aux résultats obtenus dans les études précédentes. Aucune variation importante des paramètres électrocardiographiques n'a été constatée dans l'un ou l'autre des groupes et aucune variation dans la fréquence du pouls n'a été observée chez les patients prenant simultanément TRACLEER et l'époprosténol. Une diminution de la pression artérielle a été observée dans les deux groupes, mais la diminution de la pression artérielle systolique était moins importante dans le groupe suivant le traitement d'association que dans celui prenant le placebo et l'époprosténol. Aucun cas d'hypotension ou d'hypotension orthostatique n'a été signalé chez les patients suivant le traitement d'association.

### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents**

Au cours d'une étude menée auprès d'enfants et d'adolescents, sur 19 patients, 17 (89,5 %) ont signalé au moins un événement indésirable. Les événements indésirables les plus fréquents comprenaient les bouffées vasomotrices (chez quatre patients), les céphalées (chez trois patients) et les anomalies de la fonction hépatique (chez trois patients). Des étourdissements,

une rétention liquidienne, une aggravation de l'HTAP, une pyrexie et diverses infections (y compris des infections respiratoires) se sont tous manifestés chez deux patients.

Les bouffées vasomotrices n'ont été observées que chez des patients prenant également de l'époprosténol. Une légère rétention liquidienne a été signalée chez deux patients et un œdème modéré a été signalé chez un autre mais, contrairement à la plupart des cas observés dans les études précédentes, ces effets ne se sont pas produits dans la phase initiale du traitement, mais après au moins 79 jours de traitement. L'incidence de ces événements ainsi que d'autres événements indésirables ne semblait pas liée au groupe pondéral.

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

#### **Effets indésirables peu fréquents pendant les essais cliniques (< 1 %)**

**Affections hématologiques et du système lymphatique :** ecchymoses, thrombopénie

**Affections cardiaques :** bloc auriculoventriculaire complet, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, tachycardie, arythmie ventriculaire, tachycardie ventriculaire

**Affections oculaires :** conjonctivite, inflammation de l'œil, photophobie, xérophtalmie

**Affections gastro-intestinales :** anorexie, ascite, ulcère duodénal, flatulences, gastro-entérite, ulcération buccale, occlusion intestinale, selles trop liquides

**Troubles généraux :** douleur thoracique (non cardiaque), sensation de chaud, léthargie, douleur, frissonnements, soif, faiblesse

**Affections du système immunitaire :** choc anaphylactique, urticaire

**Infections et infestations :** infection

**Investigations :** augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine, perte pondérale, hyperglycémie, hypoglycémie, augmentation de l'urée sanguine, augmentation du nombre d'éosinophiles, allongement du temps de coagulation, raccourcissement du temps de coagulation

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** déshydratation, hypokaliémie, hyponatrémie, intolérance au glucose

**Affections musculosquelettiques :** goutte, crampes musculaires, contractions fasciculaires, douleur musculosquelettique, sensation de lourdeur

**Affections du système nerveux :** dépression du système nerveux central, accident vasculaire cérébral, hémiparésie, hydrocéphalie, hypoesthésie, insomnie, paresthésie, somnolence, acouphènes, tremblements, épisode vasovagal, vertige

**Affections psychiatriques :** anxiété, perturbation de l'attention, irritabilité, augmentation de la libido, sautes d'humeur, cauchemars, crise de panique

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** inhalation, asthme, bronchospasme, hémoptysie, pneumonie, dépression respiratoire, insuffisance respiratoire, augmentation de l'expectoration

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** dermatite, sécheresse cutanée, eczéma, érythème polymorphe, érythème, dyschromie cutanée, syndrome de Stevens-Johnson, augmentation de la transpiration

**Affections du rein :** cystite, dysurie, hématurie, insuffisance rénale, atteinte de la fonction rénale, pollakiurie, urine de couleur anormale

**Affections vasculaires** : épistaxis, hypertension, ischémie périphérique, hémorragie sous-arachnoïdienne, syndrome des jambes sans repos

#### **8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

Durant les essais contrôlés par placebo, on a observé des augmentations des taux d'alanine-aminotransférase (ALT) et d'aspartate-aminotransférase (AST) portant ces derniers à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) chez 11 et 2 % respectivement des patients traités (n = 658) et témoins (n = 280). Parmi les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, des élévations du taux de transaminases égales ou supérieures à 3 fois la LSN ont été notées chez 12,4 % des 188 patients traités par la dose de 125 mg, 2 f.p.j., et chez 14 % des 70 patients ayant reçu la dose de 250 mg, 2 f.p.j. Chez ces mêmes patients, on a observé des élévations du taux de transaminases égales ou supérieures à 8 fois la LSN chez 3,8 % des patients traités par la dose de 125 mg, 2 f.p.j., et chez 7 % des patients ayant reçu la dose de 250 mg, 2 f.p.j. Chez 2 des 658 patients (0,3 %) traités par TRACLEER, une augmentation du taux de bilirubine portant celui-ci à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale était associée à l'augmentation du taux de transaminases.

Les augmentations du taux d'ALT et d'AST associées à TRACLEER sont liées à la dose et n'entraînent généralement pas de symptôme clinique. Observées le plus souvent au stade initial, mais parfois aussi au stade tardif du traitement, elles progressent en général lentement et, à ce jour, sont revenues à la normale après une pause ou l'interruption du traitement. Il arrive à l'occasion que ces élévations des taux de transaminases régressent spontanément malgré la poursuite du traitement par TRACLEER. Durant la période suivant la commercialisation, de rares cas de cirrhose du foie et d'insuffisance hépatique ont été signalés (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#) et [7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

Dans le cadre des essais contrôlés par placebo de TRACLEER pour toutes les indications, on a observé une diminution marquée du taux d'hémoglobine (baisse de plus de 15 % de la valeur de départ, portant ce taux à moins de 11 g/dL) chez 6,2 et 2,9 % des patients traités et témoins respectivement. Chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire traités avec les doses de 125 mg et de 250 mg, 2 f.p.j., une réduction importante du taux d'hémoglobine s'est produite chez 4,3 % des patients traités comparativement à 1,2 % des patients témoins.

Une diminution du taux d'hémoglobine d'au moins 1 g/dL a été constatée chez 57 et 29 % des patients traités et témoins, respectivement. Chez 80 % de ces patients, cette réduction s'est produite durant les 6 premières semaines du traitement par TRACLEER.

Durant les essais, le taux d'hémoglobine est demeuré dans les limites normales chez 68 % des patients traités par TRACLEER et 76 % des patients ayant reçu le placebo. On ne connaît pas la cause de cette variation du taux d'hémoglobine; aucun signe ne semble la lier à une hémorragie, à une hémolyse ni à une toxicité médullaire.

Durant la période suivant la commercialisation, des cas d'anémie nécessitant une transfusion de globules rouges ont été signalés (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Il est recommandé de vérifier le taux d'hémoglobine un mois et trois mois après le début du traitement, puis tous les trois mois.

## 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

En se fondant sur l'exposition de quelque 147 000 patients à TRACLEER durant la période suivant la commercialisation, on peut affirmer que la majorité des événements indésirables ont été semblables à ceux signalés au cours des essais cliniques.

Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence, selon la convention suivante :

- très fréquent :  $\geq 1/10$
- fréquent :  $> 1/100, < 1/10$
- peu fréquent :  $> 1/1\ 000, \leq 1/100$
- rare :  $> 1/10\ 000, \leq 1/1\ 000$
- très rare :  $\leq 1/10\ 000$

### Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : anémie ou diminution du taux d'hémoglobine nécessitant parfois une transfusion de globules rouges (voir [7 Mises en garde et précautions, Système sanguin et lymphatique](#)).

Peu fréquent : thrombopénie.

Rare : neutropénie, leucopénie.

### Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausée.

Peu fréquent : vomissements, douleur abdominale, diarrhée.

### Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : Élévation du taux de transaminases associée à l'hépatite et/ou à un ictère.

Rare : cirrhose et insuffisance hépatique, hépatite auto-immune (voir [7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

### Système immunitaire

Rare : anaphylaxie et/ou œdème de Quincke.

### Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquent : congestion nasale.

### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : réaction d'hypersensibilité, y compris dermatite, prurit et éruption cutanée.

## 9 Interactions médicamenteuses

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

- Traitement concomitant par le glyburide (voir [2 Contre-indications](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#))
- Traitement concomitant par la cyclosporine A (voir [2 Contre-indications](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#))

## 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

**Système du cytochrome P450** : Le bosentan est un substrat des isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4. L'administration concomitante d'un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C9 (comme le fluconazole ou le voriconazole), d'un inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 (comme le kétoconazole, l'itraconazole ou le ritonavir) et de bosentan peut théoriquement provoquer une forte augmentation du taux plasmatique de bosentan. La prise concomitante d'un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C9 et d'un inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 associés à la prise de TRACLEER n'est donc pas recommandée.

Le bosentan est un inducteur modéré des isoenzymes CYP3A4 et CYP2C9 et possiblement de l'isoenzyme CYP2C19. Il s'ensuit que l'emploi de TRACLEER peut occasionner la diminution du taux plasmatique des médicaments métabolisés par ces deux isoenzymes et pris concomitamment. La possibilité d'une diminution de l'efficacité des médicaments métabolisés par ces isoenzymes doit alors être prise en considération. La posologie de ces produits pourrait devoir être ajustée après l'instauration du traitement, un changement de dose ou l'arrêt du traitement concomitant par TRACLEER.

Le bosentan n'a eu aucun effet inhibiteur d'intérêt sur les isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4 du cytochrome P450. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que l'emploi de TRACLEER entraîne une augmentation du taux plasmatique des médicaments métabolisés par ces enzymes.

## 9.3 Interactions médicament-comportement

L'interaction de TRACLEER avec les risques comportementaux individuels (p. ex. tabagisme, consommation de cannabis et/ou consommation d'alcool) n'a pas été étudiée.

## 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des cas cliniques ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité prévue de l'interaction (ceux jugés contre-indiqués).

**Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

| Médicament coadministré | Source des données | Effet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Commentaire clinique                                                                                                                   |
|-------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cyclosporine A          | ÉC                 | <p>L'administration concomitante de TRACLEER a ↓ d'environ 50 % le taux sanguin de cyclosporine A. Cette diminution est très probablement attribuable à l'induction de l'isoenzyme CYP3A4 par TRACLEER.</p> <p>Administration concomitante de cyclosporine A et de 500 mg de TRACLEER 2 f.p.j. : les concentrations résiduelles initiales de TRACLEER étaient environ 30 fois plus ↑ que celles</p> | <p>L'administration concomitante de TRACLEER et de cyclosporine A est contre-indiquée (voir <a href="#">2 Contre-indications</a>).</p> |

|                                                                                               |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                               |    | <p>obtenues quand cet agent était utilisé seul. Le taux plasmatique de TRACLEER n'était que 3 ou 4 fois plus ↑ une fois l'état d'équilibre atteint.</p> <p>Le mécanisme en cause dans cette interaction est très probablement l'inhibition par la cyclosporine du captage du bosentan réalisé par les protéines de transport dans les hépatocytes.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Inducteurs du CYP3A4, p. ex., carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne et millepertuis commun | T  | Il n'y a aucune donnée disponible, mais leur administration concomitante devrait entraîner une diminution de l'exposition systémique au bosentan.                                                                                                                                                                                                      | Une diminution significative de l'efficacité de TRACLEER sur le plan clinique ne peut être exclue.                                                                                                                                                                                                                                           |
| Digoxine                                                                                      | ÉC | Aucune interaction sur le plan pharmacocinétique                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Époprosténol                                                                                  | ÉC | Les données tirées d'une étude menée chez des enfants atteints d'HTAP montrent qu'après l'administration d'une dose unique et de doses multiples de bosentan, la C <sub>max</sub> et l'ASC du médicament étaient similaires chez les patients recevant une perfusion continue d'époprosténol et chez ceux n'en recevant pas.                           | Voir <a href="#">14 Études cliniques</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Glyburide                                                                                     | ÉC | <p>↓ d'environ 40 % du taux plasmatique de glyburide</p> <p>↓ d'environ 30 % du taux plasmatique de TRACLEER</p>                                                                                                                                                                                                                                       | Le risque d'élévation du taux de transaminases s'est révélé plus élevé chez les patients qui reçoivent simultanément du bosentan et du glyburide. L'administration en concomitance de ces médicaments est donc contre-indiquée, et le choix d'un autre agent hypoglycémiant doit être envisagé (voir <a href="#">2 Contre-indications</a> ). |
| Contraceptifs hormonaux                                                                       | T  | ↓ du taux plasmatique des stéroïdes contraceptifs métabolisés en grande partie par l'isoenzyme CYP3A4                                                                                                                                                                                                                                                  | Les contraceptifs hormonaux utilisés seuls, peu importe la voie d'administration (c.-à-d.                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                                                          |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                          |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | les formes orales, injectables, transdermiques et implantables), ne sont pas considérés comme des méthodes de contraception fiables (voir <a href="#">7.1.1 Grossesse</a> ) lorsqu'ils sont administrés en même temps que TRACLEER.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Kétoconazole                                                                             | ÉC | ↑ du taux plasmatique de TRACLEER qui a presque doublé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour TRACLEER; cela dit, il se peut que les effets du traitement par TRACLEER soient plus prononcés.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Lopinavir + ritonavir (et autres inhibiteurs de protéase potentialisés par le ritonavir) | ÉC | <p>L'administration concomitante de TRACLEER à raison de 125 mg, 2 f.p.j. et de lopinavir + ritonavir à raison de 400 + 100 mg, 2 f.p.j. pendant 9,5 jours à des volontaires en santé a influé sur les concentrations plasmatiques résiduelles initiales de bosentan :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Au 3<sup>e</sup> et au 4<sup>e</sup> jour, elles étaient environ 48 fois plus ↑ que celles mesurées après l'administration de TRACLEER en monothérapie.</li> <li>• Au 9<sup>e</sup> jour, elles étaient environ 5 fois ↑ que celles mesurées après l'administration de TRACLEER en monothérapie.</li> </ul> <p>L'inhibition par le ritonavir de l'isoenzyme CYP3A4 et du captage du bosentan réalisé par les protéines de transport dans les hépatocytes, laquelle entraîne une diminution de la clairance du bosentan, est la cause la plus probable de cette interaction.</p> <p>Après l'administration concomitante de TRACLEER</p> | <p>Chez les patients recevant l'association lopinavir + ritonavir ou tout autre inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir, le traitement par TRACLEER doit être instauré à une dose de 62,5 mg, 1 f.p.j.</p> <p>La tolérabilité de TRACLEER chez le patient doit être surveillée de près, en particulier au début de la phase d'instauration du traitement ainsi que pendant la période d'ajustement posologique où la dose est augmentée à 125 mg deux fois par jour, soit la dose d'entretien, afin d'évaluer le risque d'hypotension et d'effectuer des tests de la fonction hépatique.</p> <p>Il est recommandé de surveiller attentivement le traitement contre le VIH.</p> <p>On peut s'attendre à des effets similaires en cas</p> |

|                                                                                       |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                       |    | pendant 9,5 jours, l'exposition plasmatique au lopinavir et au ritonavir a diminué de façon non significative sur le plan clinique (diminution d'environ 14 et 17 %, respectivement). Cependant, l'induction par le bosentan peut ne pas avoir été complète et une diminution supplémentaire des concentrations d'inhibiteurs de protéases ne peut être exclue. | d'administration concomitante avec d'autres inhibiteurs de protéases potentialisés par le ritonavir.                                                                                             |
| Losartan                                                                              | ÉC | Aucun effet sur le taux plasmatique de TRACLEER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                  |
| Névirapine                                                                            | T  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | L'association de névirapine et de bosentan n'est pas recommandée, car une hépatotoxicité marquée causée par la névirapine peut augmenter les effets toxiques du bosentan sur le foie.            |
| Nimodipine                                                                            | ÉC | Aucune interaction sur le plan pharmacocinétique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                  |
| Noréthindrone + éthinylestradiol                                                      | ÉC | L'administration concomitante de TRACLEER et de noréthindrone + éthinylestradiol a ↓ le taux plasmatique de la noréthindrone de 14 % et de l'éthinylestradiol de 31 %.<br>La ↓ de l'exposition chez les patientes atteignait jusqu'à 66 % et 56 % respectivement.                                                                                               | Les contraceptifs hormonaux utilisés seuls ne sont pas considérés comme des méthodes de contraception fiables (voir <a href="#">7.1.1 Grossesse</a> ) lorsqu'ils sont administrés avec TRACLEER. |
| Hypoglycémiants oraux métabolisés en grande partie par les isoenzymes CYP2C9 ou CYP3A | T  | ↓ du taux plasmatique des hypoglycémiants oraux                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Il faut envisager la possibilité que la glycémie soit plus difficile à contrôler chez les patients traités par ces agents.                                                                       |
| Rifampicine (rifampine)                                                               | ÉC | La prise concomitante de TRACLEER, à raison de 125 mg, 2 f.p.j., pendant 7 jours, et de rifampicine, qui a un effet inducteur puissant sur les isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4, a ↓ de 58 % le taux plasmatique de bosentan; cette ↓ a atteint près de 90 % dans un cas particulier.                                                                                | On peut s'attendre à une diminution significative de l'effet du bosentan lorsqu'il est administré en même temps que la rifampicine.                                                              |

|                                                                                      |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sildénafil                                                                           | ÉC | Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de TRACLEER à raison de 125 mg, 2 f.p.j. (état d'équilibre) et de sildénafil à raison de 80 mg, 3 f.p.j. (état d'équilibre) a ↓ de 63 % l'ASC du sildénafil et a ↑ de 50 % l'ASC du bosentan. L'association était bien tolérée.                           | Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire dans le cas de l'un ou l'autre des médicaments.                                                                                                                                                                          |
| Simvastatine et autres statines métabolisées en grande partie par l'isoenzyme CYP3A4 | ÉC | L'administration concomitante a ↓ d'environ 50 % le taux plasmatique de simvastatine et de son métabolite actif, l'acide β-hydroxylé.<br><br>Le taux plasmatique de TRACLEER n'est pas modifié par cette association médicamenteuse.                                                                                | La possibilité que le traitement hypolipidémiant soit moins efficace doit être prise en considération.<br><br>La surveillance du taux de cholestérol et un ajustement posologique subséquent doivent être envisagés.                                                        |
| Sirolimus                                                                            | T  | Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a été menée avec le sirolimus, mais l'administration concomitante peut entraîner une ↑ du taux plasmatique de TRACLEER, semblable à celle observée avec la cyclosporine A. L'administration concomitante de TRACLEER peut réduire le taux plasmatique de sirolimus.   | L'administration concomitante de TRACLEER et de sirolimus est déconseillée. Il importe de surveiller étroitement les patients qui ont besoin de cette association afin de repérer les événements indésirables liés à TRACLEER et d'observer le taux sanguin de sirolimus.   |
| Tacrolimus                                                                           | T  | Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a été menée avec le tacrolimus, mais l'administration concomitante peut entraîner une ↑ du taux plasmatique de TRACLEER, semblable à celle observée avec la cyclosporine A. L'administration concomitante de TRACLEER peut réduire le taux plasmatique de tacrolimus. | L'administration concomitante de TRACLEER et de tacrolimus est déconseillée. Il importe de surveiller étroitement les patients qui ont besoin de cette association afin de repérer les événements indésirables liés à TRACLEER et d'observer le taux sanguin de tacrolimus. |
| Tadalafil                                                                            | ÉC | L'administration concomitante de TRACLEER à raison de 125 mg, 2 f.p.j. a ↓ l'exposition systémique au tadalafil (40 mg,                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|           |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                               |
|-----------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |    | 1 f.p.j.) de 42 % et la C <sub>max</sub> de ce médicament de 27 % après l'administration concomitante de doses multiples.<br><br>Le tadalafil n'a pas eu d'effet sur l'exposition (ASC et C <sub>max</sub> ) au bosentan ou à ses métabolites.                                                                                                                                                                        |                                                                                                                               |
| Warfarine | ÉC | Chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire qui recevaient un traitement prolongé par la warfarine, l'emploi de TRACLEER à raison de 125 mg, 2 f.p.j., n'a eu aucun effet clinique significatif sur le temps de Quick ou le RIN (Rapport international normalisé).<br><br>L'administration de TRACLEER à 500 mg 2 f.p.j. a ↓ le taux plasmatique de warfarine S et de warfarine R d'environ 30 %. | Aucun autre ajustement posologique n'est nécessaire pour la warfarine mais une surveillance régulière du RIN est recommandée. |

f.p.j. = fois par jour; T = théorique; ÉC = étude clinique

## 9.5 Interactions médicament-aliment

La prise concomitante de TRACLEER et d'aliments provoque une légère augmentation de la C<sub>max</sub> (22 %) et de l'ASC (10 %), laquelle n'est pas pertinente sur le plan clinique. Le bosentan peut être administré avec ou sans aliments.

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie. Il n'existe aucune donnée sur l'interaction avec le millepertuis commun (inducteur de l'isoenzyme CYP3A4), mais son administration concomitante devrait entraîner une diminution de l'exposition systémique au bosentan. Une diminution cliniquement significative de l'efficacité de TRACLEER ne peut être exclue.

## 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec les examens de laboratoire n'a été établie (voir [8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)).

# 10 Pharmacologie clinique

## 10.1 Mode d'action

Le bosentan est un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline (ARE) ayant une affinité pour les récepteurs de l'endothéline (ET) de types A et B (ET<sub>A</sub> et ET<sub>B</sub>). L'emploi de bosentan entraîne la diminution des résistances vasculaires pulmonaire et systémique et, par conséquent, l'augmentation du débit cardiaque sans accélération de la fréquence cardiaque.

La neurohormone endothéline est un puissant vasoconstricteur en mesure de favoriser la fibrose, la prolifération cellulaire et le remodelage tissulaire. L'élévation des taux d'endothéline plasmatique et tissulaire observée en présence de nombreuses affections cardiovasculaires, dont l'hypertension pulmonaire, incite à penser que cette neurohormone participe aux processus pathologiques en cause dans ces maladies. En présence d'hypertension artérielle pulmonaire, on observe une forte corrélation entre le taux d'endothéline plasmatique et la médiocrité du pronostic.

Le bosentan est doté d'une affinité spécifique pour les récepteurs de l'endothéline. Il concurrence l'endothéline pour les récepteurs ET<sub>A</sub> et ET<sub>B</sub>, mais il a un peu plus d'affinité pour le récepteur ET<sub>A</sub>. Dans les modèles animaux d'hypertension pulmonaire, l'administration de bosentan par voie orale sur une longue période entraîne la réduction de la résistance vasculaire pulmonaire et la rétrocession de l'hypertrophie vasculaire pulmonaire et ventriculaire droite. Dans le modèle animal de fibrose pulmonaire, le bosentan diminue les dépôts de collagène.

## **10.2 Pharmacodynamie**

Le programme d'études de pharmacologie clinique du bosentan comprenait 23 études menées pendant moins de 14 jours chez 350 sujets en santé et 221 patients; 434 personnes au total ont reçu le bosentan.

Durant les études portant sur l'administration par voie orale d'une dose unique ou de doses multiples de bosentan pouvant atteindre 1 000 mg, on n'a observé aucune répercussion clinique notable sur la fréquence cardiaque ou la tension artérielle chez des volontaires en santé.

Une augmentation des taux plasmatiques d'endothéline, liée à la dose et à la teneur, se produit à la suite de l'administration par voie orale et i.v. de bosentan à des sujets en santé. On ne constate aucune variation correspondante des taux plasmatiques des autres paramètres hormonaux. Chez ces sujets, des céphalées liées à la dose, le plus souvent d'intensité légère à modérée, sont l'événement indésirable le plus fréquent.

Chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire primitive et d'hypertension artérielle pulmonaire consécutive à la sclérodémie ou au virus de l'immunodéficience humaine, l'administration par voie orale de bosentan entraîne une diminution notable de la pression artérielle pulmonaire (PAP), de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP), de la pression auriculaire droite (PAD) et de la pression capillaire bloquée (PCB), ainsi qu'une augmentation significative de l'index cardiaque (IC), comparativement au placebo.

### **Études *in vivo* chez l'animal**

Le bosentan agit non seulement sur les paramètres hémodynamiques, mais également sur les variations morphologiques et la progression de la maladie dans des modèles murins d'hypertension pulmonaire.

Dans des modèles murins à la monocrotaline et à l'hypoxie chronique, l'administration d'une dose de 100 mg/kg/jour de bosentan pour une période pouvant atteindre 4 semaines entraîne une réduction de la résistance vasculaire pulmonaire et une rétrocession de l'hypertrophie vasculaire pulmonaire et de l'hypertrophie ventriculaire droite.

Dans un modèle murin de fibrose pulmonaire induite par la bléomycine, l'administration d'une dose de 100 mg/kg/jour de bosentan pour une période pouvant atteindre 4 semaines se traduit

par une diminution des dépôts de collagène dans les poumons, amenant ainsi une réduction de la fibrose interstitielle pulmonaire.

Dans des modèles porcins d'hypertension pulmonaire aiguë, l'administration par voie intraveineuse de doses de 3 à 10 mg/kg de bosentan prévient l'hypertension pulmonaire aiguë.

### 10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du bosentan a été étudiée principalement chez des sujets en santé. Les données limitées obtenues auprès de patients montrent que l'exposition au bosentan chez les patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire est environ 2 fois plus importante que chez les adultes en santé.

**Tableau 4 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du bosentan administré à des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire**

|                             | <b>C<sub>max</sub></b>        | <b>t<sub>1/2</sub></b> | <b>ASC<sub>0-4</sub></b>         |
|-----------------------------|-------------------------------|------------------------|----------------------------------|
| 14 jours (125 mg, 2 f.p.j.) | 2 286 ng/mL<br>(1 234, 3 337) | 2,3 h<br>(1,0 – 6,0)   | 8 912 ng·h/mL<br>(6 296, 11 531) |

Les données sont exprimées sous forme de moyenne arithmétique (intervalles de confiance à 95 %) ou, dans le cas du t<sub>1/2</sub>, de médiane (et de fourchette). Les données ont été recueillies auprès de patients atteints d'HTAP ayant reçu pendant au moins deux semaines la dose d'entretien de 125 mg, 2 f.p.j.

Chez les sujets en santé, la pharmacocinétique du bosentan est fonction de la dose et du temps. La clairance et le volume de distribution diminuent avec l'augmentation des doses administrées par voie intraveineuse et augmentent avec le temps. Après l'administration par voie orale, l'exposition systémique est proportionnelle à la dose jusqu'à 500 mg. À des doses plus élevées, la C<sub>max</sub> et l'ASC augmentent moins que proportionnellement à la dose.

L'administration de multiples doses de bosentan entraîne une diminution graduelle de sa concentration plasmatique, qui atteint de 50 à 65 % de celle qui est obtenue à la suite de l'administration d'une dose unique. Cette réduction résulte probablement d'une auto-induction des enzymes hépatiques assurant le métabolisme du médicament. La concentration d'équilibre est atteinte dans un délai de 3 à 5 jours.

### Absorption

La biodisponibilité absolue du bosentan correspond à environ 50 % de la dose administrée et n'est pas modifiée par la consommation d'aliments. La concentration plasmatique maximale est atteinte dans un délai de 3 à 5 heures suivant l'administration du médicament par voie orale. Les données pharmacocinétiques obtenues après l'administration par voies orale et intraveineuse de bosentan chez des patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire montrent que l'exposition au bosentan chez ces patients est environ 2 fois plus importante que chez les adultes sains.

### Distribution

Le volume de distribution s'établit à environ 18 L et la clairance est approximativement de 8 L/h. Le bosentan se lie aux protéines plasmatiques, surtout à l'albumine, dans une forte proportion (plus de 98 %). Il ne pénètre pas dans les érythrocytes.

## Métabolisme

Le bosentan est métabolisé dans le foie par les isoenzymes CYP3A4 et CYP2C9 du cytochrome P450. On a identifié trois métabolites dans le plasma humain, dont un seul (Ro 48-5033) est actif sur le plan pharmacologique. Chez le patient adulte, l'exposition à ce métabolite actif est plus importante que chez le sujet sain, et jusqu'à 25 % de l'effet du bosentan pourrait lui être attribuable. L'exposition au métabolite actif peut augmenter chez le patient qui manifeste des signes de la présence d'une cholestase.

## Élimination

Le bosentan est excrété dans la bile. La demi-vie d'élimination apparente ( $t_{1/2}$ ) est de 5,4 heures.

D'après les données dont on dispose, on ne s'attend pas à ce que le sexe, le poids corporel, l'origine ethnique ou l'âge chez l'adulte influent dans une quelconque mesure sur la pharmacocinétique du bosentan.

## Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents**

La pharmacocinétique d'une dose unique et de doses multiples de bosentan administrées par voie orale a été étudiée (voir [7.1.3 Enfants et adolescents](#)) chez les enfants et les adolescents atteints d'hypertension artérielle pulmonaire. L'exposition au médicament diminuait avec le temps d'une manière compatible avec les propriétés d'auto-induction du bosentan. L'ASC moyenne (CV en %) chez les enfants et les adolescents traités à des doses de 31,25, 62,5 ou 125 mg, 2 f.p.j., était de 3 496 (49), 5 428 (79) et 6 124 (27) ng·h/mL, respectivement, et ces valeurs étaient inférieures à l'ASC moyenne de 8 149 (47) ng·h/mL observée chez les patients adultes recevant 125 mg, 2 f.p.j. On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique chez l'enfant âgé de moins de 3 ans. L'indication d'utilisation de TRACLEER dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

- **Personnes âgées**

La pharmacocinétique du bosentan n'a pas été évaluée chez les patients de plus de 65 ans.

- **Sexe**

On n'a noté aucune relation ni tendance marquée liant les paramètres pharmacocinétiques du bosentan et le sexe.

- **Origine ethnique**

La pharmacocinétique du bosentan a été comparée chez des sujets d'origine caucasienne et japonaise après l'administration d'une dose unique et de doses multiples du médicament. La pharmacocinétique du bosentan était similaire et proportionnelle à la dose chez les sujets d'origine caucasienne et japonaise. La pharmacocinétique du bosentan n'a pas été comparée chez d'autres ethnies.

- **Insuffisance hépatique**

Chez les patients dont la fonction hépatique est légèrement diminuée (classe A de Child-Pugh), aucune variation pertinente sur le plan de la pharmacocinétique n'a été observée et aucune adaptation posologique n'est nécessaire. L'ASC à l'état d'équilibre du bosentan a augmenté de 9 % et l'ASC du principal métabolite (Ro 48-5033) a augmenté de 33 % chez les patients atteints d'une légère insuffisance hépatique par comparaison aux volontaires sains. La pharmacocinétique du bosentan n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique correspondant à la classe B ou C de la classification de Child-Pugh et le médicament est contre-indiqué chez ces patients (voir [2 Contre-indications](#) et [7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

- **Insuffisance rénale**

Chez la personne atteinte d'insuffisance rénale sévère (avec une clairance de la créatinine de 15 à 30 mL/min), le taux plasmatique de bosentan est inférieur d'environ 10 % et la concentration plasmatique des trois métabolites est environ deux fois plus élevée que chez le volontaire dont la fonction rénale est normale. Toutefois, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale puisque moins de 3 % de la dose administrée est excrétée dans l'urine. On n'a pas établi dans quelle mesure le bosentan est éliminé par hémodialyse.

## **11 Conservation, stabilité et mise au rebut**

TRACLEER doit être conservé à la température ambiante (entre 15 et 25 °C).

## Partie 2 : Renseignements scientifiques

### 13 Renseignements pharmaceutiques

#### Substance médicamenteuse

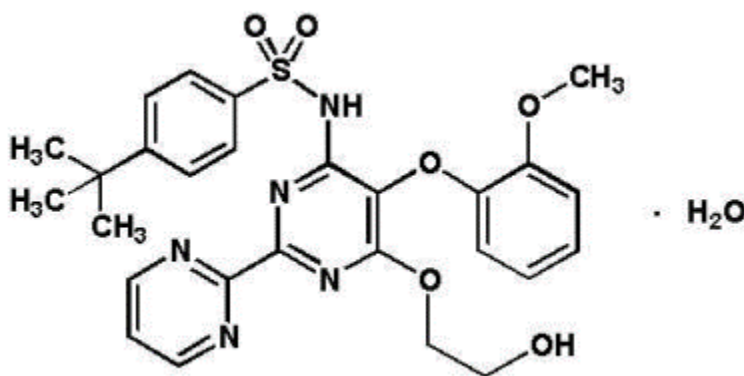
**Dénomination commune de la substance médicamenteuse :** Monohydrate de bosentan

**Nom chimique :** TRACLEER® (monohydrate de bosentan) appartient à une famille de dérivés de la pyrimidine fortement substitués et dépourvus d'atome chiral. Sa dénomination chimique est monohydrate de 4-tert-butyl-N-[6-(2-hydroxy-éthoxy)-5-(2-méthoxy-phénoxy)-[2,2'] bipyrimidine-4-yl]-benzènesulfonamide.

**Formule moléculaire :**  $C_{27}H_{29}N_5O_6S \cdot H_2O$

**Masse moléculaire :** 569,64

**Formule développée :**



**Propriétés physicochimiques :** Le monohydrate de bosentan est une poudre blanche à jaunâtre.

**Solubilité :** Il est peu soluble dans l'eau (1 mg/100 mL) et dans les solutions aqueuses de faible pH (0,1 mg/100 mL à un pH de 1,1 et de 4,0; 0,2 mg/100 mL à un pH de 5,0). La solubilité de ce composé augmente avec le pH (43 mg/100 mL à un pH de 7,5). À l'état solide, le bosentan est très stable, non hygroscopique et ne craint pas la lumière.

### 14 Études cliniques

#### 14.1 Études cliniques par indication

##### Hypertension artérielle pulmonaire

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle III ou IV selon la classification de l'OMS chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire primitive ou une hypertension pulmonaire consécutive à la sclérodermie, à une cardiopathie congénitale ou au virus de l'immunodéficience humaine qui ne répondent pas bien au traitement standard.

**Tableau 5 : Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur l'hypertension artérielle pulmonaire**

| N° de l'étude | Méthodologie                                                                     | Posologie, voie d'administration et durée                                                                                                                                          | Nombre de sujets (n)                         | Âge moyen (tranche)                                   | Sexe                                               |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| AC-052-351    | À répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo                    | Dose initiale : 62,5 mg, 2 f.p.j., par voie orale, pendant 4 semaines. Augmentation à 125 mg, 2 f.p.j., par voie orale, pendant 8 semaines.                                        | Placebo<br>n = 11<br><br>Bosentan<br>n = 21  | Placebo : 47,4 (25-67)<br><br>Bosentan : 52,2 (33-73) | Placebo : 0 H; 11 F<br><br>Bosentan : 4 H; 17 F    |
| AC-052-352    | À répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo                    | Dose initiale : 62,5 mg, 2 f.p.j., par voie orale, pendant 4 semaines. Augmentation à 125 mg, 2 f.p.j., par voie orale ou à 250 mg, 2 f.p.j., par voie orale, pendant 12 semaines. | Placebo<br>n = 69<br><br>Bosentan<br>n = 144 | Placebo : 47,2 (12-80)<br><br>Bosentan : 48,7 (13-80) | Placebo : 15 H; 54 F<br><br>Bosentan : 30 H; 114 F |
| AC-052-353    | Essai de prolongation ouvert, à un seul groupe, à la suite de l'étude AC-052-351 | Dose initiale : 62,5 mg, 2 f.p.j., par voie orale, pendant 4 semaines. Augmentation à 125 mg, 2 f.p.j., par voie orale. Durée : 706 ± 146 jours.                                   | N = 29                                       | 50,2 (26-74)                                          | 4 H<br>25 F                                        |
| AC-052-354    | Essai de prolongation ouvert, à un seul groupe, à la suite de l'étude AC-052-352 | Dose initiale : 62,5 mg, 2 f.p.j., par voie orale, pendant 4 semaines. Augmentation à 125 mg, 2 f.p.j., par voie orale. Durée : 479 ± 164 jours.                                   | N = 200                                      | 48,5 (13-81)                                          | 42 H<br>158 F                                      |

| N° de l'étude | Méthodologie                                                                                                                             | Posologie, voie d'administration et durée                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Nombre de sujets (n)                        | Âge moyen (tranche)                                   | Sexe                                              |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| AC-052-364    | À répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo                                                                            | Dose initiale : 62,5 mg, 2 f.p.j., par voie orale, pendant 4 semaines. Augmentation à 125 mg, 2 f.p.j., par voie orale, pendant 5 mois.                                                                                                                                                                                                                                                              | Placebo<br>n = 92<br><br>Bosentan<br>n = 93 | Placebo : 44,2 (19-79)<br><br>Bosentan : 45,2 (15-85) | Placebo : 34 H; 58 F<br><br>Bosentan : 22 H; 71 F |
| AC-052-405    | À répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo<br><br>Patients atteints d'HTAP consécutive à une cardiopathie congénitale | Dose initiale : 62,5 mg, 2 f.p.j., par voie orale, pendant 4 semaines. Augmentation à 125 mg, 2 f.p.j., par voie orale, pendant 12 semaines.                                                                                                                                                                                                                                                         | Placebo<br>n = 17<br><br>Bosentan<br>n = 37 | Placebo : 44,2 (30-56)<br><br>Bosentan : 37,2 (15-73) | Placebo : 7 H; 10 F<br><br>Bosentan : 14 H; 23 F  |
| AC-052-362    | Ouverte, non comparative<br><br>Patients atteints d'HTAP consécutive au VIH                                                              | Dose initiale : 62,5 mg, 2 f.p.j., par voie orale, pendant 4 semaines. Augmentation à 125 mg, 2 f.p.j., par voie orale, pendant 12 semaines.                                                                                                                                                                                                                                                         | N = 16                                      | 39,2 (29-61)                                          | 9 H<br>7 F                                        |
| AC-052-355    | À répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, traitement d'association bosentan + époprosténol                          | <b>Bosentan :</b><br>dose initiale de 62,5 mg, 2 f.p.j., par voie orale, pendant 4 semaines. Augmentation à 125 mg, 2 f.p.j., par voie orale, pendant 12 semaines.<br><b>Époprosténol :</b><br>dose initiale de 2 ng/kg/min, par voie i.v., amenée à 4 ng/kg/min sur une période de 4 jours. Augmentation de 2 ng/kg/min, par voie i.v., toutes les 2 semaines. Dose cible de 12 à 16 ng/kg/min, par | Placebo<br>n = 11<br><br>Bosentan<br>n = 22 | Placebo : 46,6 (15-68)<br><br>Bosentan : 44,8 (16-69) | Placebo : 5 H; 6 F<br><br>Bosentan : 5 H; 17 F    |

| N° de l'étude | Méthodologie | Posologie, voie d'administration et durée                                    | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (tranche) | Sexe |
|---------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|------|
|               |              | voie i.v., à atteindre à la 14 <sup>e</sup> et à la 16 <sup>e</sup> semaine. |                      |                     |      |

### Études AC-052-351 et AC-052-352

Deux essais multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo ont été menés auprès de 32 patients (étude AC-052-351) et de 213 patients (étude AC-052-352 – BREATHE-1) respectivement, atteints d'hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle III ou IV selon la classification de l'OMS, primitive (HTAPP) ou consécutive à la sclérodermie ou à une autre infection chronique du tissu conjonctif. L'étude BREATHE-1 comparait deux doses (125 mg, 2 f.p.j. et 250 mg, 2 f.p.j.) de TRACLEER à un placebo tandis que l'étude AC-052-351 comparait une dose 125 mg, 2 f.p.j. à un placebo.

Dans les deux études, TRACLEER ou un placebo ont été ajoutés au traitement déjà suivi par les patients (vasodilatateurs par voie orale, anticoagulants, diurétiques, glucosides cardiotoniques et (ou) oxygénothérapie, à l'exclusion de l'époprosténol). Les patients ont reçu TRACLEER à raison de 62,5 mg ou le placebo correspondant deux fois par jour pendant 4 semaines, puis TRACLEER à raison de 125 mg ou de 250 mg ou le placebo correspondant deux fois par jour pendant 8 semaines (étude AC-052-351) ou 12 semaines (BREATHE-1) supplémentaires. Le principal critère d'évaluation de l'étude était la distance parcourue dans un test de marche de 6 minutes. En outre, les symptômes et l'état fonctionnel ont été évalués. Des mesures hémodynamiques ont été réalisées à la 12<sup>e</sup> semaine de l'étude AC-052-351.

Les principales évaluations ont été effectuées à la 12<sup>e</sup> semaine (étude AC-052-351) ou à la 16<sup>e</sup> semaine (BREATHE-1) et les patients ont été suivis pendant une période allant jusqu'à 28 semaines. Au cours des deux essais, l'emploi de TRACLEER s'est traduit par une augmentation significative de la distance de marche. Comparativement aux valeurs de départ, les augmentations du principal paramètre d'efficacité, la distance de marche parcourue au test de 6 minutes, corrigées pour tenir compte de l'effet placebo, étaient de  $75,9 \pm 31,0$  m (IC à 95 % allant de 12,5 à 139,2; test t,  $p = 0,0205$ ) et de  $44,2 \pm 11,6$  (IC à 95 % allant de 21,4 à 67,0; test U de Mann-Whitney,  $p = 0,0002$ ). L'amélioration de la distance de marche s'est manifestée après un mois de traitement (à une dose de 62,5 mg, 2 f.p.j.) et a atteint son maximum après environ deux mois de traitement. Elle a persisté jusqu'à sept mois après le début du traitement à double insu (voir [4 Posologie et administration](#)).

Les paramètres hémodynamiques invasifs ont été évalués pendant l'étude AC-052-351. On a observé des améliorations significatives chez les patients traités par TRACLEER, comparativement à ceux qui ont reçu le placebo, en ce qui a trait à la pression artérielle pulmonaire (PAP), à l'index cardiaque (IC), à la résistance vasculaire pulmonaire (RVP), à la pression auriculaire droite (PAD) et à la pression capillaire bloquée (PCB) mesurés au départ et à la 12<sup>e</sup> semaine.

**Tableau 6 : Variation des paramètres hémodynamiques entre le début de l'étude et la 12<sup>e</sup> semaine dans l'étude AC-052-351**

|                                              | Début de l'étude      |                        | Variation absolue     |                        | Différence entre les traitements |
|----------------------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------------|
|                                              | TRACLEER              | Placebo                | TRACLEER              | Placebo                |                                  |
| <b>PAP moyenne (mmHg)</b>                    | n = 20<br>53,7 ± 13,4 | n = 10<br>55,7 ± 10,5  | n = 20<br>-1,6 ± 5,1  | n = 10<br>5,1 ± 8,8    | -6,7 <sup>1</sup>                |
| <b>Index cardiaque (L/min/m<sup>2</sup>)</b> | n = 20<br>2,35 ± 0,73 | n = 10<br>2,48 ± 10,33 | n = 20<br>0,50 ± 0,46 | n = 10<br>-0,52 ± 0,48 | 1,02 <sup>2</sup>                |
| <b>RVP (dyn·sec/cm<sup>-5</sup>)</b>         | n = 19<br>896 ± 425   | n = 10<br>942 ± 430    | n = 19<br>-223 ± 245  | n = 10<br>191 ± 235    | -415 <sup>2</sup>                |
| <b>PAD moyenne (mmHg)</b>                    | n = 19<br>9,7 ± 5,6   | n = 10<br>9,9 ± 4,13   | n = 19<br>-1,3 ± 4,1  | n = 10<br>4,9 ± 4,6    | -6,2 <sup>2</sup>                |
| <b>PCB (mmHg)</b>                            | n = 19<br>9,3 ± 2,4   | n = 10<br>8,3 ± 3,4    | n = 19<br>0,1 ± 3,6   | n = 10<br>3,9 ± 5,6    | -3,8 <sup>1</sup>                |

Les valeurs sont constituées de la moyenne ± l'ÉT

1.  $p < 0,05$
2.  $p < 0,001$

Les symptômes de l'hypertension artérielle pulmonaire ont été évalués en fonction de la classe fonctionnelle selon la classification de l'OMS, du score de dyspnée mesuré par l'échelle de Borg et du temps écoulé jusqu'à l'aggravation de l'état clinique. On a noté une atténuation de la dyspnée pendant le test de marche (score de dyspnée mesuré par l'échelle de Borg), une amélioration de la classe fonctionnelle selon la classification de l'OMS et une réduction significative du temps écoulé jusqu'à l'aggravation de l'état clinique chez les patients traités par TRACLEER.

Dans le cadre de l'étude AC-052-351, 9 patients (42,8 %) traités par TRACLEER ont vu leur hypertension pulmonaire s'améliorer et passer de la classe fonctionnelle III à la classe fonctionnelle II selon la classification de l'OMS. Dans le groupe témoin, 1 seul cas d'hypertension pulmonaire (9,1 %) est passé de la classe III à la classe II, tandis que 2 autres (18,1 %) ont rétrogradé de la classe III à la classe IV. Au début de l'essai AC-052-352 (BREATHE-1), l'hypertension pulmonaire de 92 % des 213 patients appartenait à la classe III et 8 % à la classe IV. Le traitement par TRACLEER a entraîné une amélioration de la classe fonctionnelle chez 42,4 % des patients, alors que cette amélioration était de 30,4 % chez les patients recevant un placebo.

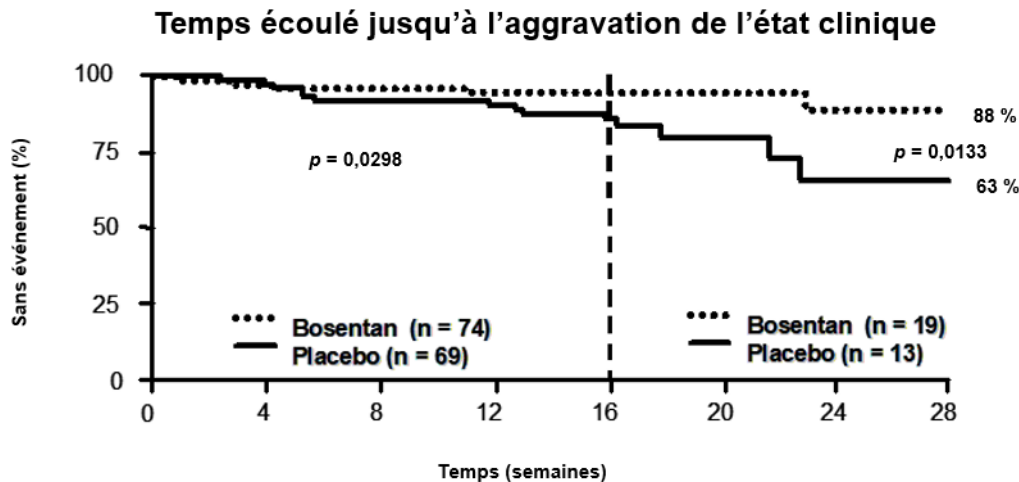
L'aggravation de l'état clinique était évaluée en fonction du temps écoulé jusqu'au décès ou à l'hospitalisation imputable à l'HTAP ou jusqu'à l'interruption du traitement en raison de l'HTAP ou de la nécessité d'instaurer un traitement par l'époprosténol. La Figure 1 ci-dessous montre le test Mantel-Haenzel reflétant l'aggravation de l'état clinique au cours d'une période de 28 semaines. L'incidence de chacun des principaux critères d'évaluation de cette aggravation est décrite dans le Tableau 7 ci-dessous.

**Tableau 7 : Incidence de l'aggravation de l'état clinique<sup>1</sup>**

|                                                                   | BREATHE-1                                |                     | Étude AC-052-351                            |                     |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------|---------------------|
|                                                                   | Bosentan<br>125 mg, 2 f.p.j.<br>(n = 74) | Placebo<br>(n = 69) | Bosentan<br>125 mg,<br>2 f.p.j.<br>(n = 21) | Placebo<br>(n = 11) |
| Patients présentant une aggravation de leur état clinique [n (%)] | 5 (7 %) <sup>2</sup>                     | 14 (20 %)           | 0 (0 %) <sup>3</sup>                        | 3 (27 %)            |
| Décès                                                             | 1 (1 %)                                  | 2 (3 %)             | 0 (0 %)                                     | 0 (0 %)             |
| Hospitalisation imputable à l'HTAP                                | 3 (4 %)                                  | 9 (13 %)            | 0 (0 %)                                     | 3 (27 %)            |
| Interruption en raison de l'aggravation de l'HTAP                 | 3 (4 %)                                  | 6 (9 %)             | 0 (0 %)                                     | 3 (27 %)            |
| Administration d'époprosténol <sup>4</sup>                        | 2 (3 %)                                  | 3 (4 %)             | 0 (0 %)                                     | 3 (27 %)            |

Note : Plus d'une raison pouvait expliquer l'aggravation de l'état clinique d'un patient.

1. Le délai le plus court jusqu'au décès, l'arrêt prématuré du traitement, l'hospitalisation imputable à l'aggravation de l'hypertension pulmonaire ou l'instauration du traitement par l'époprosténol.
2.  $p = 0,015$  par rapport au placebo selon le test Mantel-Haenzel.
3.  $p = 0,033$  par rapport au placebo selon le test exact de Fisher.
4. L'administration d'époprosténol était toujours une conséquence de l'aggravation de l'état clinique.



Temps écoulé entre le moment de la répartition aléatoire et de l'aggravation de l'état clinique, ainsi que la proportion d'échecs au cours de l'étude BREATHE-1 estimée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Tous les patients (n = 74 dans le groupe recevant le bosentan et n = 69 dans le groupe témoin) ont participé aux 16 premières semaines de l'étude. Un sous-groupe de cette population (n = 19 dans le groupe recevant le bosentan et n = 13 dans le groupe témoin) a poursuivi le traitement en double insu pendant une période allant jusqu'à 28 semaines.

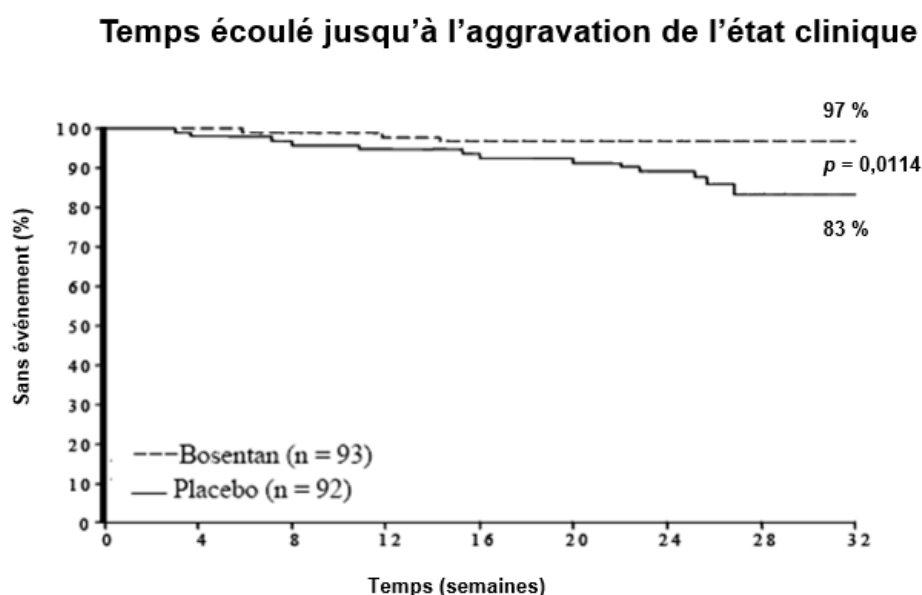
**Figure 1 : Temps écoulé entre le moment de la répartition aléatoire et celui de l'aggravation de l'état clinique jusqu'à la 28<sup>e</sup> semaine de l'étude BREATHE-1**

#### Étude AC-052-364

Dans un essai multicentrique à répartition aléatoire et à double insu contrôlé par placebo, 185 patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle II selon la classification de l'OMS présentant des symptômes légers (distance de marche parcourue moyenne au test de 6 minutes de 443 mètres au début de l'étude) ont reçu du bosentan à raison de 62,5 mg 2 f.p.j. pendant 4 semaines suivi de 125 mg 2 f.p.j. (n = 93) ou un placebo (n = 92) pendant 5 mois. Les patients recrutés n'avaient jamais été traités auparavant (n = 156) ou recevaient une dose stable de sildénafil (n = 29). Les paramètres d'évaluation coprimaires étaient la variation de la RVP et du paramètre de marche du test de 6 minutes entre le début de l'étude et le 6<sup>e</sup> mois. Le temps écoulé avant l'aggravation de l'état clinique (celle-ci étant évaluée comme le décès, l'hospitalisation imputable aux complications de l'HTAP ou l'évolution des symptômes d'HTAP), l'index de dyspnée à l'échelle de Borg, les variations relatives à la classe fonctionnelle selon la classification de l'OMS et les paramètres hémodynamiques ont été évalués comme paramètres d'évaluation secondaires.

Après 6 mois de traitement, les patients recevant le bosentan présentaient une diminution de 22,6 % de la RVP comparativement à ce qui a été observé chez les patients recevant le placebo ( $p < 0,0001$ ). L'augmentation de la distance de marche parcourue au test de 6 minutes notée chez les patients recevant le bosentan et la diminution observée chez les patients recevant le placebo se sont traduites par des effets thérapeutiques moyen et médian de +19,1 mètres et de +13,8 mètres, respectivement. L'effet n'était pas significatif sur le plan statistique ( $p = 0,0758$  dans le cas de l'effet thérapeutique médian). On a noté un retard significatif de l'aggravation de l'état clinique (celle-ci ayant d'abord été observée surtout sous la forme d'une évolution des symptômes de l'HTAP) chez les patients recevant le bosentan

comparativement à ce qui a été observé chez les patients recevant le placebo (*hazard ratio* de 0,227,  $p = 0,0114$ ). Comparativement au placebo, le traitement par le bosentan était également associé à une diminution de l'incidence de détérioration d'au moins une classe fonctionnelle (3,4 % pour le bosentan vs 13,2 % pour le placebo,  $p = 0,0285$ ), et à une amélioration significative sur le plan statistique des variables hémodynamiques (PAPm, RPT, index cardiaque et SvO<sub>2</sub>;  $p < 0,05$ ). Les résultats correspondaient dans les strates de patients traités par le sildénafil au début de l'étude et dans les strates de patients qui ne recevaient pas ce traitement.



Temps écoulé entre le moment de la répartition aléatoire et celui de l'aggravation de l'état clinique estimé à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier dans l'étude EARLY.

**Figure 2 : Temps écoulé entre le moment de la répartition aléatoire et celui de l'aggravation de l'état clinique jusqu'à la 32<sup>e</sup> semaine de l'étude EARLY (AC-052-364)**

Étude AC-052-353 (essai de prolongation ouvert à la suite de l'étude AC-052-351) et étude AC-052-354 (essai de prolongation ouvert à la suite de l'étude AC-052-352)

#### *Traitement à long terme*

L'effet à long terme de TRACLEER a aussi été évalué au cours de deux études ouvertes (essais de prolongation ouverts à la suite des études AC-052-351 et AC-052-352) menées auprès de 229 patients traités par TRACLEER pendant une période allant jusqu'à 2,5 ans (durée de traitement moyenne de  $1,9 \pm 0,7$  an). Durant cette période, les effets consécutifs à l'emploi de TRACLEER se sont maintenus chez les patients qui avaient reçu cet agent pendant l'essai précédent. Chez les patients qui avaient reçu le placebo, l'administration de TRACLEER a entraîné une amélioration de l'endurance à l'effort. L'amélioration de la classe fonctionnelle observée durant la période initiale de l'étude s'est par la suite atténuée.

#### *Survie prolongée*

Des données sur la survie des 235 patients traités par TRACLEER ont été consignées au cours des deux importantes études contrôlées par placebo ainsi que dans les essais de prolongation ayant suivi ces études. Les résultats indiquent que 93 et 84 % des patients étaient encore en

vie 1 et 2 ans, respectivement, après l'instauration du traitement par TRACLEER. Ces estimations peuvent avoir été influencées par l'instauration d'un traitement par l'époprosténol chez 43 des 235 patients. Chez un sous-groupe de patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire primitive (HTAPP) (n = 169), la survie estimée par la méthode de Kaplan-Meier était de 96 % après un an et de 89 % après 2 ans, comparativement à la survie prévue (calculée à l'aide de la formule du registre des NIH) de 69 % et de 57 %, respectivement.

#### Étude AC-052-405 : Patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale

Une étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu contrôlée par placebo a été menée chez 54 patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle III selon la classification de l'OMS associée au syndrome d'Eisenmenger lui-même associé à une cardiopathie congénitale (entraînant l'apparition d'un shunt droite-gauche). Les patients ont reçu TRACLEER à raison de 62,5 mg (n = 37) ou un placebo correspondant (n = 17) deux fois par jour pendant 4 semaines, puis TRACLEER à raison de 125 mg, 2 f.p.j., ou un placebo correspondant deux fois par jour pendant 12 semaines supplémentaires.

Cette étude comportait deux paramètres primaires. Le premier paramètre primaire consistait à montrer que TRACLEER n'aggravait pas le shunt et n'augmentait pas l'hypoxémie. Le second paramètre primaire était la variation moyenne de l'index de résistance vasculaire pulmonaire (IRVP) par rapport à la valeur de départ après 16 semaines, comparativement au placebo. De plus, la distance de marche parcourue au test de 6 minutes a été évaluée.

Après 16 semaines, TRACLEER augmentait de 1,0 % la saturation moyenne en oxygène (IC à 95 % allant de -0,7 à 2,8) par rapport au placebo, démontrant ainsi que le bosentan n'aggravait pas de façon significative l'hypoxémie. Comparativement au placebo, le traitement par TRACLEER diminuait de  $-472.0 \pm 221,9$  dyn·sec·cm<sup>-5</sup> l'index de résistance vasculaire pulmonaire, ce qui est significatif sur le plan statistique (IC à 95 % allant de -917,6 à -26,5; test t,  $p = 0,0383$ ).

Le traitement par TRACLEER était associé à une amélioration significative sur le plan statistique de la distance de marche parcourue, les augmentations corrigées pour tenir compte de l'effet placebo étant de  $53,1 \pm 19,2$  m (IC à 95 % allant de 14,5 à 91,7; test t,  $p = 0,0079$ ) comparativement au placebo.

#### Étude AC-052-362 : Patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire associée au virus de l'immunodéficience humaine

Dans le cadre d'une étude ouverte sans groupe témoin, 16 patients n'ayant jamais reçu d'époprosténol atteints d'hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle III ou IV selon la classification de l'OMS associée à une infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (stable, nombre de cellules CD4 supérieur à 100 cellules/mm<sup>3</sup>) ont été traités par TRACLEER à raison de 62,5 mg, 2 f.p.j., pendant 4 semaines, suivi d'une dose à 125 mg, 2 f.p.j., pendant les 12 dernières semaines de l'étude.

Après 16 semaines de traitement, une augmentation significative de  $91,4 \pm 59,5$  m de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes a été observée par rapport au début de l'étude (IC à 95 % allant de 59,7 à 123,3; test t,  $p < 0,001$ ), de même qu'une amélioration de l'index de dyspnée à l'échelle de Borg qui avait diminué de façon importante ( $1,5 \pm 1,6$ ) par rapport au début de l'étude ( $3,4 \pm 2,5$ ) (IC à 95 % allant de -3,3 à -0,5; test t,  $p < 0,013$ ).

Au début de l'étude, 15 des 16 patients présentaient une HTAP de classe fonctionnelle III et un patient présentait une HTAP de classe fonctionnelle IV. Après 4 semaines de traitement par TRACLEER à raison de 62,5 mg, 2 f.p.j., 9 patients (56,3 %) ont connu une amélioration de la classe fonctionnelle. Après 12 semaines de traitement supplémentaires à raison de 125 mg, 2 f.p.j., 14 des 16 patients (87,5 %) ont vu la classe fonctionnelle originale de leur HTAP s'améliorer, y compris le patient présentant une HTAP de classe fonctionnelle IV. Trois patients ont vu leur HTAP passer de la classe III au début de l'étude à la classe I et aucun patient n'a présenté de détérioration de la classe fonctionnelle. L'hypertension artérielle pulmonaire s'est aggravée chez un patient qui a dû être hospitalisé.

Chez les patients traités par TRACLEER, une amélioration a été observée entre le début de l'étude et la 16<sup>e</sup> semaine. On a noté une augmentation moyenne de l'index cardiaque ( $0,88 \text{ L/min/m}^2 \pm 0,72$ ; IC à 95 % allant de 0,49 à 1,26; test t,  $p < 0,001$ ) ainsi qu'une diminution moyenne de la PAP moyenne ( $-11,0 \text{ mmHg}$ ; IC à 95 % allant de  $-17,4$  à  $-4,7$ ; test t,  $p = 0,0002$ ) et de la RVP ( $-339 \text{ dyn}\cdot\text{sec/cm}^5$ ; IC à 95 % allant de  $-454$  à  $-223$ ; test t,  $p < 0,001$ ). Comme ces observations ont été faites dans le cadre d'une étude ouverte sans groupe témoin, les données obtenues doivent être interprétées avec prudence.

#### Étude AC-052-355 : Patients traités par l'époprosténol

L'association de TRACLEER et de l'époprosténol a fait l'objet de deux études, soit les études AC-052-355 (BREATHE-2) et AC-052-356 (BREATHE-3). L'étude AC-052-355 était un essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et en groupes parallèles comparant TRACLEER à un placebo chez 33 patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire sévère recevant un traitement par l'époprosténol de façon concomitante. L'étude AC-052-356 était un essai ouvert sans groupe témoin mené chez des enfants. Durant cet essai de 12 semaines, sur 19 enfants, 10 ont reçu un traitement associant TRACLEER et l'époprosténol.

Le traitement associant TRACLEER et l'époprosténol s'est révélé sans danger et a été bien toléré par les enfants et les adultes. Chez l'enfant, le traitement par TRACLEER, associé ou non à l'époprosténol, a entraîné une amélioration significative des paramètres hémodynamiques. Chez l'adulte, le traitement d'association était lié à une plus grande amélioration des paramètres hémodynamiques comparativement à l'époprosténol administré en monothérapie, bien qu'en aucun cas les différences entre les groupes soient significatives sur le plan statistique.

## **15 Microbiologie**

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## **16 Toxicologie non clinique**

### **Toxicologie générale**

#### Études de toxicité chez l'animal

Le risque de toxicité aiguë associée au bosentan est faible. Les doses non létales maximales variaient entre 125 et 250 mg/kg pour les voies intraveineuse et intrapéritonéale, se situaient à 1 000 mg/kg ou plus pour la voie sous-cutanée et atteignaient de 2 000 à plus de 4 000 mg/kg pour la voie orale.

### Toxicité liée à l'administration répétée de doses par voie orale

On a mené des études pour évaluer la toxicité liée à l'administration répétée de doses de bosentan par voie orale chez le rat, le chien et le ouistiti. Trois études d'une durée maximale de 6 mois ont été réalisées chez le rat et 4 études d'une durée maximale de 12 mois ont été menées chez le chien.

On n'a observé aucune toxicité importante chez les rats étudiés. On a toutefois noté une faible réduction (dans les limites normales) des paramètres relatifs aux globules rouges qui résulterait des effets vasodilatateurs du bosentan et de l'augmentation du volume plasmatique qui leur est associée. Une augmentation du poids du foie a été observée chez les rats étudiés. Par contre, on n'a relevé aucun signe histopathologique d'hépatotoxicité durant les études menées chez le rat.

Dans la plupart des études réalisées chez le chien, une faible diminution des paramètres relatifs aux globules rouges a aussi été observée. Au cours d'une étude de 4 semaines comportant l'administration de doses très élevées (500 et 1 000 mg/kg), on a noté une élévation des taux sériques d'enzymes hépatiques et, sur le plan histologique, une prolifération biliaire et une nécrose unicellulaire. Durant l'étude de 6 mois (10, 60 et 400 mg/kg), aucune toxicité importante n'a été constatée suivant l'administration de doses allant jusqu'à 400 mg/kg. Pendant l'étude de 12 mois (60, 180 et 500 mg/kg), l'administration de doses élevées s'est traduite par des modifications sur le plan histologique indicatrices d'une cholestase bénigne et un taux sérique accru de sels biliaires. De faibles élévations du taux de phosphatase alcaline accompagnées d'une augmentation du poids du foie et d'une hypertrophie hépatocellulaire concordent avec les propriétés d'induction de l'activité enzymatique microsomale observées chez le chien suivant l'administration du bosentan. Aucun signe de nécrose centrolobulaire n'a été relevé durant les études.

En général, l'administration par voie orale du médicament (10, 80 et 500 mg/kg/jour) chez le ouistiti a été bien tolérée. Elle n'a occasionné aucune toxicité systémique.

### **Génotoxicité**

On a évalué le potentiel mutagène et clastogène du bosentan durant une série exhaustive de tests réalisés *in vitro* et *in vivo*. Les résultats de tous ces tests n'ont montré aucun signe d'activité mutagène ou clastogène du bosentan, y compris avec les lots qui comportaient le degré d'impuretés le plus élevé.

### **Cancérogénicité**

Chez la souris mâle, l'administration de bosentan par voie orale avec des aliments pendant 2 ans, à raison d'une dose d'à peine 450 mg/kg/jour (environ 8 fois la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH], soit 125 mg 2 f.p.j., selon le principe de 1 mg/m<sup>2</sup>), a entraîné une augmentation de la fréquence d'adénome et de carcinome hépatocellulaires. Au cours de la même étude, l'administration de doses excédant 2 000 mg/kg/jour (environ 32 fois la DMRH) était associée à une fréquence accrue d'adénome du côlon tant chez les mâles que chez les femelles.

Chez le rat mâle, l'administration par voie orale de bosentan pendant 2 ans, à raison de 3 000 mg/kg/jour (environ 600 fois la dose thérapeutique administrée par voie orale recommandée chez un patient de 50 kg), s'est traduite par une petite augmentation significative de la fréquence réunie d'adénome et de carcinome des follicules thyroïdiens. Aucune élévation

notable de la fréquence des tumeurs n'a été observée chez les rates ou ailleurs que dans la thyroïde chez les mâles. On a noté des signes d'un léger déséquilibre hormonal thyroïdien attribuable au traitement chez les rats. Aucune augmentation du taux de mortalité n'est survenue chez les souris et les rats, quelle que soit la dose administrée.

Le bosentan ayant le pouvoir d'induire l'activité enzymatique microsomale chez la souris, on peut donc s'attendre à ce qu'il entraîne la formation de tumeurs hépatiques. De même, chez le rat, particulièrement le mâle, des tumeurs des follicules thyroïdiens consécutives à un déséquilibre hormonal thyroïdien sont susceptibles d'apparaître. On a jugé qu'aucune autre tumeur n'était reliée à la prise de bosentan chez le rat et la souris. La thyroïde chez le rat et le foie chez la souris comptent parmi les principaux sites touchés par des tumeurs durant les études évaluant la cancérogénèse des agents pharmaceutiques. Cette association tumorale se retrouve également à la suite de l'emploi de nombreux autres médicaments. Les résultats d'une série exhaustive de tests ayant démontré l'absence de potentiel génotoxique du bosentan, on considère que ces observations n'indiquent pas un risque significatif de cancer.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

Dans le cadre d'études de reproduction menées sur des rats et des rates, on n'a observé aucune altération de la performance de reproduction ou de la fertilité, ni effet indésirable sur le développement des ovules fécondés avant leur implantation ou sur l'implantation même. De même, on n'a signalé aucune modification du nombre de spermatozoïdes, de leur mobilité ou de leur viabilité ni du poids des testicules.

Administré à la rate en doses atteignant environ 6 fois la dose thérapeutique administrée par voie orale recommandée chez un patient de 50 kg, le bosentan s'est révélé tératogène. La tenue d'un essai de toxicité embryofœtale sur des rates a permis d'observer des effets tératogènes liés à la dose de bosentan chez les rats, notamment des malformations de la tête, de la face et des gros vaisseaux sanguins. Aucune malformation congénitale n'a été observée chez les petits de lapines qui avaient reçu le bosentan à des doses pouvant aller jusqu'à 1 500 mg/kg/jour. La similitude entre les malformations liées à l'emploi des autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline et celles qu'on observe chez la souris dont le gène codant pour l'ET-1 a été inactivé indique que les agents de cette classe sont tous tératogènes.

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 des épидидymes, ainsi qu'une réduction du nombre de spermatozoïdes dans les épидидymes ont été observées après le sevrage. La dose sans effet toxique observé (ou NOAEL pour *No observable adverse effect level*) était respectivement de 21 fois (à 21 jours du post-partum) et 2,3 fois (à 69 jours du post-partum) la dose thérapeutique chez l'humain.

Aucun effet sur le développement général, la croissance, les fonctions sensorielles, la fonction cognitive et les fonctions reproductrices n'a été détecté à 7 fois la dose thérapeutique chez les enfants atteints d'HTAP.

#### Fonction testiculaire des rats traités par le bosentan

Durant l'étude de cancérogénèse de 2 ans, on a observé une incidence accrue d'atrophie des tubules séminifères chez les rats traités comparativement aux rats témoins. Toutefois, aucune augmentation n'a été notée chez les rats traités pendant 6 mois ni chez les chiens traités pendant 12 mois. On n'a pas non plus constaté d'incidence accrue d'atrophie tubulaire chez les souris ayant reçu pendant 2 ans des doses pouvant atteindre 4 500 mg/kg/jour. Durant les

diverses études sur la fertilité, le pouvoir reproducteur, les paramètres relatifs aux spermatozoïdes (mobilité et nombre), le poids des testicules et des épидидymes et les résultats histopathologiques étaient tous normaux.

## Renseignements destinés aux patient·e·s

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### **PrTRACLEER®**

#### **comprimés de bosentan**

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **TRACLEER**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **TRACLEER**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

#### **À quoi sert TRACLEER :**

TRACLEER est utilisé chez les adultes pour le traitement de certains types d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) qui se caractérise par une pression élevée dans les vaisseaux sanguins qui vont vers les poumons.

#### **Comment fonctionne TRACLEER :**

TRACLEER est un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE). Il diminue la pression artérielle élevée dans les poumons en dilatant les artères pulmonaires. Cela permet à votre cœur de pomper le sang plus facilement vers les poumons et peut aider à réduire le risque d'aggravation de votre maladie.

#### **Les ingrédients de TRACLEER sont :**

Ingrédient médicinal : Monohydrate de bosentan.

Ingrédients non médicinaux : Amidon de maïs, béménate de glycérol, stéarate de magnésium, povidone, amidon prégélifié et glycolate d'amidon sodique. La pellicule d'enrobage est composée d'éthylcellulose, d'hydroxypropylméthylcellulose, d'oxyde de fer rouge, d'oxyde de fer jaune, de talc, d'oxyde de titane et de triacétine.

#### **TRACLEER se présente sous la forme pharmaceutique suivante :**

Comprimés pelliculés : 62,5 mg et 125 mg de bosentan (monohydrate de bosentan)

#### **N'utilisez pas TRACLEER dans les cas suivants :**

- si vous êtes allergique au bosentan ou à tout ingrédient de TRACLEER;
- si votre professionnel de la santé vous a dit que vous avez une maladie du foie modérée ou sévère, ou des résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique;
- si vous êtes enceinte, pensez l'être, envisagez de le devenir ou pourriez le devenir car vous n'utilisez pas de méthode contraceptive fiable. TRACLEER peut causer de graves anomalies congénitales s'il est pris pendant la grossesse;
- si vous prenez de la cyclosporine A (utilisée pour traiter certaines maladies auto-immunes et prévenir le rejet d'une greffe d'organe);
- si vous prenez du glyburide (utilisé pour traiter le diabète).

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser TRACLEER, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous avez une maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP), une maladie dans laquelle les vaisseaux sanguins qui transportent le sang des poumons vers le cœur sont obstrués et que vous prenez des médicaments pour ouvrir les vaisseaux sanguins (aussi appelés « vasodilatateurs »);
- si vous avez une insuffisance cardiaque;
- si vous avez des signes de rétention de liquides (accumulation de liquides dans le corps). Votre professionnel de la santé peut vous prescrire d'autres médicaments pour traiter ce problème avant que vous commenciez à prendre TRACLEER;
- si vous avez une tension artérielle basse (inférieure à 85 mmHg);
- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous allaitez ou envisagez de le faire.

#### **Autres mises en garde :**

##### **Grossesse et planification des naissances :**

- **Ne prenez pas** TRACLEER si vous êtes enceinte. La prise de TRACLEER durant la grossesse peut nuire au bébé à naître. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant votre traitement, parlez-en **immédiatement** à votre professionnel de la santé.
- Si vous pouvez devenir enceinte :
  - vous devez obtenir un résultat négatif à un test de grossesse avant de commencer à prendre TRACLEER. Il est recommandé d'effectuer un test de grossesse tous les mois pendant le traitement par TRACLEER pour détecter rapidement une grossesse;
  - votre professionnel de la santé vous donnera des conseils sur les meilleures méthodes de contraception à utiliser durant votre traitement. TRACLEER peut rendre inefficaces les méthodes de contraception hormonales (p. ex., les pilules, les injections, les implants, les anneaux vaginaux, les timbres transdermiques). Ces méthodes utilisées seules ne sont pas fiables. Par conséquent, si vous utilisez une méthode de contraception hormonale, vous devez également utiliser une méthode de barrière (p. ex., un préservatif féminin ou masculin, un diaphragme, une éponge contraceptive).
  - **n'ayez pas** de relations sexuelles non protégées. Si c'est le cas ou si vous pensez que votre méthode de contraception a échoué, contactez **immédiatement** votre professionnel de la santé.

**Femmes qui allaitent :** TRACLEER peut passer dans le lait maternel et peut nuire à votre bébé. Par conséquent, TRACLEER n'est pas recommandé durant l'allaitement. Il faut discuter avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant cette période.

**Fertilité chez les hommes :** Il est possible que TRACLEER réduise le nombre de vos spermatozoïdes et modifie votre capacité à faire un enfant. Parlez à votre médecin si vous envisagez d'avoir un enfant ou avez des questions ou des préoccupations à ce sujet.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines :** TRACLEER peut causer des effets secondaires, comme une tension artérielle basse, des étourdissements et une vision trouble.

Vous devez éviter de conduire un véhicule, utiliser des machines ou vous adonner à des activités dangereuses avant de savoir comment TRACLEER vous affecte.

**Examens et tests :** Certains patients prenant TRACLEER ont obtenu des résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique (élévation des enzymes hépatiques) et d'autres patients ont été atteints d'anémie (diminution du nombre des globules rouges). Comme ces modifications ne provoquent pas toujours des symptômes que vous pouvez ressentir ou observer vous-même, votre professionnel de la santé effectuera des analyses sanguines régulièrement afin de surveiller la santé de votre foie et le nombre de globules rouges.

Une analyse sanguine pour surveiller la santé de votre foie sera effectuée :

- avant que vous commenciez à prendre TRACLEER;
- tous les mois durant votre traitement ou plus souvent, au besoin.

Si vous obtenez des résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique, il est possible que votre professionnel de la santé réduise la dose de TRACLEER ou interrompe le traitement. Une fois les résultats de l'analyse sanguine revenus à la normale, votre professionnel de la santé pourra vous demander de reprendre votre traitement par TRACLEER.

Une analyse sanguine pour surveiller le nombre de globules rouges dans votre sang sera effectuée :

- avant que vous commenciez à prendre TRACLEER;
- après 1 et 3 mois de traitement;
- par la suite, tous les trois mois durant le traitement.

Si vous présentez de l'anémie, votre professionnel de la santé pourra décider de faire effectuer des analyses supplémentaires pour en déterminer la cause.

Les analyses sanguines mentionnées ci-dessus sont une composante importante de votre traitement. Nous vous suggérons d'inscrire dans un carnet la date de la dernière et de la prochaine analyse afin de vous aider à vous en souvenir.

De plus, votre professionnel de la santé doit vous surveiller pour déceler des signes de rétention de liquides (accumulation de liquides dans le corps) durant votre traitement par TRACLEER. Prévenez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez des symptômes tels qu'un gonflement des jambes ou un gain de poids. Si vous présentez des signes de rétention de liquides, votre professionnel de la santé pourra effectuer des analyses supplémentaires pour en déterminer la cause. La rétention de liquides peut être le signe d'une insuffisance cardiaque sous-jacente, auquel cas votre professionnel de la santé pourra arrêter le traitement par TRACLEER.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine parallèle.**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

**Ne prenez pas TRACLEER si vous prenez :**

- de la cyclosporine A (utilisée pour traiter certaines maladies auto-immunes et prévenir le rejet d'une greffe d'organe);
- du glyburide (utilisé pour traiter le diabète).

### Les produits suivants pourraient également interagir avec TRACLEER :

- les médicaments utilisés pour prévenir le rejet d'une greffe d'organe, comme le tacrolimus ou le sirolimus;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, comme le fluconazole, le voriconazole, le kétoconazole ou l'itraconazole;
- les médicaments utilisés pour traiter le VIH/sida, comme le ritonavir, le lopinavir ou la névirapine;
- les médicaments appelés « statines », utilisés pour traiter un taux de cholestérol élevé dans le sang comme la simvastatine, l'atorvastatine, la lovastatine, la rosuvastatine ou la fluvastatine;
- les médicaments utilisés pour traiter les crises épileptiques, comme la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne;
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles de l'érection, comme le sildénafil ou le tadalafil;
- les médicaments pris par la bouche pour traiter le diabète, comme le glyburide;
- la warfarine, utilisée pour traiter et prévenir les caillots sanguins;
- la rifampicine, ou rifampine, utilisée pour traiter les infections bactériennes, y compris la tuberculose;
- les méthodes de contraception hormonale (p. ex., les pilules, les implants, les injections, les anneaux vaginaux et les timbres transdermiques);
- le millepertuis commun, un médicament à base de plantes.

### Comment utiliser TRACLEER :

- Prenez toujours TRACLEER exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Consultez votre professionnel de la santé en cas de doute.
- Prenez TRACLEER deux fois par jour (le matin et le soir), tous les jours, avec ou sans aliments.
- Avalez le comprimé avec de l'eau.
- L'interruption soudaine de votre traitement par TRACLEER pourrait aggraver votre maladie. N'arrêtez pas de prendre TRACLEER à moins que votre professionnel de la santé ne vous le dise. Ce dernier pourra vous demander de réduire votre dose de médicament pendant quelques jours avant d'arrêter complètement le traitement.

### Dose habituelle :

- **Semaines 1 à 4 :** 62,5 mg deux fois par jour
- **À partir de la semaine 5 :** Il est possible que votre professionnel de la santé augmente votre dose à 125 mg deux fois par jour en fonction de votre réponse au traitement par TRACLEER.

### Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de TRACLEER, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou symptômes.

### Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de TRACLEER, prenez la dose oubliée dès que vous vous en rendez compte, puis prenez la dose suivante au moment habituel. Ne doublez jamais une dose pour compenser celle que vous avez oubliée.

### Effets secondaires possibles de l'utilisation de TRACLEER :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez TRACLEER. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires (quelle que soit la fréquence des signalements) liés à TRACLEER comprennent les suivants :

- rhume ou symptômes pseudogrippaux (écoulement nasal, maux de gorge, éternuements, toux, fièvre)
- inflammation des sinus
- congestion nasale
- infection de l'oreille
- sensation d'étourdissement ou impression de tourner
- vision trouble
- maux de tête
- fièvre
- douleur à la poitrine
- nausée ou vomissements, brûlures d'estomac, douleur à l'abdomen, diarrhée, constipation, saignements rectaux
- ulcères dans la bouche, bouche sèche
- perte d'appétit
- éruption cutanée, rougeur ou changement de couleur de la peau, peau qui démange, urticaire, peau sèche, eczéma
- ecchymose
- faiblesse ou manque d'énergie
- douleur articulaire
- bouffées vasomotrices (bouffées de chaleur)

### Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

| Fréquence/effet secondaire/symptôme                                                                                                                 | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                     | Dans les cas sévères seulement            | Dans tous les cas |                                                                             |
| Fréquent                                                                                                                                            |                                           |                   |                                                                             |
| Anémie (nombre réduit de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, battements cardiaques irréguliers, teint pâle, essoufflement, faiblesse       |                                           | ✓                 |                                                                             |
| Hypotension (tension artérielle basse) : étourdissements ou sensation de tête légère, évanouissement, vision trouble, nausée, vomissements, fatigue |                                           | ✓                 |                                                                             |

| Fréquence/effet secondaire/symptôme                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Dans les cas sévères seulement            | Dans tous les cas |                                                                             |
| <b>Œdème périphérique</b> (gonflement des jambes ou des mains causé par une rétention de liquides) : jambes ou mains enflées, sensation de lourdeur, de douleur ou de raideur                                                                                                                                                                         |                                           | ✓                 |                                                                             |
| <b>Peu fréquent</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                           |                   |                                                                             |
| <b>Problèmes au foie</b> : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou gonflement de la partie supérieure droite de l'estomac, fièvre, nausée ou vomissements, urine anormalement foncée, fatigue inhabituelle, perte d'appétit                                                                                                        |                                           | ✓                 |                                                                             |
| <b>Inconnue</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                           |                   |                                                                             |
| <b>Réaction allergique</b> : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, mal de cœur et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, visage, lèvres, langue ou gorge enflés                                                                                                                                                             |                                           |                   | ✓                                                                           |
| <b>Œdème pulmonaire</b> (accumulation de liquide dans les poumons) : difficultés respiratoires qui s'aggravent avec l'activité ou en position couchée, essoufflement extrême, respiration sifflante ou halètements, peau froide et moite, battements cardiaques irréguliers, toux produisant des crachats écumeux ou bleuissement des lèvres          |                                           |                   | ✓                                                                           |
| <b>Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)</b> (éruption cutanée grave) : rougeur, formation d'ampoules (cloques) et/ou desquamation (peau qui pèle) de la peau et/ou des muqueuses des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales et des parties génitales, accompagnées de fièvre, frissons, mal de tête, toux, courbatures ou de ganglions enflés |                                           |                   | ✓                                                                           |

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Conservation :**

- Conservez le médicament à la température ambiante (entre 15 et 25 °C).
- Ne prenez pas les comprimés après la date de péremption indiquée sur la plaquette alvéolée.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir plus sur TRACLEER :**

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)), le site Web du fabricant ([innovativemedicine.jnj.com/canada](https://innovativemedicine.jnj.com/canada)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-3331 ou au 1-800-387-8781.

Le présent feuillet a été rédigé par Janssen Inc., une compagnie Johnson & Johnson, Toronto (Ontario) M3C 1L9.

Date d'approbation : 2025-09-12

Marques de commerce utilisées sous licence.