

UD^{*}

GUIDE

d'information
des professionnels
de santé

Traitement des ulcères digitaux liés
à la sclérodermie systémique

Quels sont les médicaments concernés ?

Bosentan EG 62,5 mg et 125 mg,
génériques des spécialités de référence
TRACLEER 62,5 mg et 125 mg

Date d'approbation ANSM : XX XX Version : 01

Ce document est diffusé sous l'autorité de l'ANSM

- 3** L'essentiel
- 7** Informations clés concernant le bon usage de Bosentan quelle que soit l'indication : HTAP et ulcères digitaux (UD) liés à la sclérodermie systémique (ScS)
- 12** Distribution contrôlée
- 13** Distribution contrôlée - Informations destinées aux pharmaciens hospitaliers
- 14** Notes et Références

INTRODUCTION

Ce document a pour objectif de vous informer sur les surveillances particulières associées au traitement par Bosentan :

- la surveillance hépatique,
- la surveillance du taux d'hémoglobine,
- l'utilisation d'une contraception adéquate.

Prenez connaissance de ce guide dans son intégralité avant de prescrire ou de délivrer Bosentan aux patients.

Un **carnet d'information** et une **carte patient** pour rappeler aux patients la nécessité d'une contraception adéquate et de bilans hépatiques réguliers sont à votre disposition pour communiquer les messages clés et informer vos patients. Nous vous conseillons d'indiquer vos coordonnées sur ces documents que vous devrez remettre au patient lors de la prescription initiale de bosentan.

SUBSTANCE ACTIVE

Bosentan (sous forme de monohydrate).

LES INDICATIONS DE L'AMM

Le bosentan est un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline.

Bosentan est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes chez les patients en classe fonctionnelle OMS III.

L'efficacité a été démontrée dans :

- L'hypertension artérielle pulmonaire primitive (idiopathique et héritable),
- L'hypertension artérielle pulmonaire associée à une sclérodermie sans pathologie interstitielle significative associée,
- L'hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec syndrome d'Eisenmenger.

Certaines améliorations ont été également démontrées chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire en classe fonctionnelle OMS II.

Consulter le guide d'information correspondant.

Bosentan est également indiqué pour réduire le nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients souffrant de sclérodermie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs.

PRESCRIPTION RESTREINTE

La prescription de Bosentan doit faire l'objet d'une prescription hospitalière, y compris pour le renouvellement. La prescription est réservée aux spécialistes et/ou services spécialisés en cardiologie, pneumologie, médecine interne pour l'indication dans l'HTAP et s'étend aux dermatologues et rhumatologues pour l'indication dans les ulcères digitaux évolutifs liés à une sclérodermie systémique.

DÉLIVRANCE

La délivrance de Bosentan est réservée aux Pharmacies à Usage Intérieur.

POSOLOGIE DANS L'UD

Les comprimés de Bosentan seront pris matin et soir au cours ou non d'un repas.

Chez les adultes, le traitement par Bosentan sera initié à la posologie de 62,5 mg 2 fois par jour pendant 4 semaines et la posologie sera ensuite augmentée jusqu'à la posologie d'entretien de 125 mg 2 fois par jour. Les mêmes recommandations s'appliquent lors de la ré-introduction de Bosentan après une interruption du traitement. Les comprimés pelliculés doivent être avalés avec de l'eau.

SURVEILLANCES PARTICULIÈRES

BOSENTAN EST UN MÉDICAMENT NÉCESSITANT UNE SURVEILLANCE PARTICULIÈRE PENDANT TOUT LE TRAITEMENT.

Surveillance hépatique

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

Dosage du taux d'hémoglobine

Un contrôle de l'hémoglobine est recommandé avant le début du traitement, tous les mois pendant les 4 premiers mois de traitement, puis tous les trimestres.

Femmes en âge de procréer

Bosentan peut rendre inefficace une contraception hormonale. Compte tenu d'une part, du risque d'aggravation de l'hypertension artérielle pulmonaire par la grossesse et d'autre part des effets tératogènes du bosentan chez l'animal :

- un traitement par Bosentan ne doit pas être initié chez les femmes en âge de procréer sauf si elles utilisent une méthode de contraception fiable et si le résultat du test de grossesse réalisé avant la mise sous traitement est négatif ;
- une contraception hormonale ne doit pas être la seule méthode contraceptive utilisée pendant le traitement par Bosentan ;
- il est recommandé de réaliser un test de grossesse chaque mois afin de pouvoir détecter une éventuelle grossesse le plus précocement possible.

*Pour plus d'informations, consulter le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) du Bosentan sur la base de données publique des médicaments :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>*

*La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance;
Site Internet : www.ansm.sante.fr*

INFORMATIONS CLÉS

CONCERNANT LE BON USAGE DE BOSENTAN QUELLE QUE SOIT L'INDICATION : HTAP ET ULCERES DIGITAUX LIES A LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

CONTRE-INDICATIONS¹

- **Hypersensibilité à la substance active (bosentan) ou à l'un des excipients du comprimé**
- **Altération de la fonction hépatique**
 - Insuffisance hépatique modérée à sévère correspondant à la classe B ou C de la classification de Child-Pugh
 - Taux sériques des aminotransférases hépatiques (aspartate aminotransférases (ASAT) et/ou alanine aminotransférases (ALAT)) supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale avant la mise en route du traitement
- **Association à la ciclosporine A**
- **Grossesse**
- **Femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives fiables**

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS

Il est à noter que les études d'interactions médicamenteuses ont été réalisées uniquement dans la population adulte.

MISES EN GARDE ET SURVEILLANCES PARTICULIÈRES¹

Fonction hépatique

- Le traitement par Bosentan a été associé à des augmentations dose-dépendantes des taux sériques d'aminotransférases hépatiques (ASAT, ALAT).

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

- La prise concomitante de médicaments inhibant la BSEP (Bile Salt Export Pump), tels que la rifampicine, le glibenclamide et la ciclosporine A peut augmenter le risque d'atteinte hépatique. Cependant, peu de données sont disponibles.

INFORMATIONS CLÉS

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

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

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

RECOMMANDATIONS EN CAS D'AUGMENTATION DES TAUX SÉRIQUES D'ALAT/ASAT

| Taux d'ALAT/ASAT | Recommandations pour le traitement et la surveillance |
|------------------|--|
| > 3 et ≤ 5 LSN | Le résultat doit être confirmé par un second bilan hépatique ; si l'augmentation est confirmée, une décision doit être prise au cas par cas pour, soit continuer le traitement par Bosentan, éventuellement à une posologie réduite, soit arrêter le traitement par Bosentan (voir rubrique «Posologie et Mode d'administration» du RCP). Le contrôle des aminotransférases doit être poursuivi au moins toutes les 2 semaines. Si les taux reviennent à leurs valeurs de base, la poursuite ou la réintroduction de Bosentan devront être envisagées selon les modalités décrites ci-après. |
| > 5 et ≤ 8 LSN | Le résultat doit être confirmé par un second bilan hépatique ; si l'augmentation est confirmée, le traitement doit être arrêté et les aminotransférases contrôlées au moins toutes les 2 semaines. Si les taux des aminotransférases reviennent à leurs valeurs de base, la réintroduction de Bosentan pourra être envisagée en respectant les modalités décrites ci-après. |
| > 8 LSN | Le traitement doit être arrêté et Bosentan ne doit pas être réintroduit. |

LSN : Limite Supérieure de la Normale

INFORMATIONS CLÉS

Réintroduction de Bosentan : la reprise du traitement par Bosentan après son interruption ne doit être envisagée que si le bénéfice potentiel prévaut sur le risque encouru et lorsque les taux sériques des aminotransférases sont revenus à leurs valeurs de base. L'avis d'un hépatologue est recommandé.

Lors de la réintroduction de Bosentan, il conviendra de respecter les recommandations détaillées dans la rubrique « Posologie et Mode d'administration du RCP ». **Les taux d'aminotransférases sériques doivent être vérifiés dans les 3 jours suivant la reprise du traitement, puis après 2 semaines, puis selon les recommandations ci-dessus.**

Taux d'hémoglobine

Des cas de diminutions, dose-dépendantes du taux d'hémoglobine, ont été observés au cours du traitement par le bosentan. Dans les essais contrôlés contre placebo, les diminutions du taux d'hémoglobine induites par le bosentan se stabilisaient dans les 4 à 12 premières semaines de traitement. Depuis la commercialisation, des cas d'anémie nécessitant des transfusions sanguines ont été rapportés.

Il est recommandé de contrôler le taux d'hémoglobine avant le début du traitement, tous les mois pendant les 4 premiers mois de traitement puis tous les trimestres.

Femmes en âge de procréer

- **La survenue d'une grossesse constitue un facteur aggravant de l'HTAP ; la grossesse est donc contre-indiquée.**
- **Il est également très important de sensibiliser les femmes aux risques tératogènes sous Bosentan ; l'administration de Bosentan est contre indiquée durant la grossesse.**
- **Bosentan peut rendre inefficace une contraception hormonale.**

Une contraception doit être prescrite aux patientes en âge de procréer.

En cas de doute sur le choix du mode de contraception le mieux adapté en fonction de la patiente, l'avis d'un gynécologue est recommandé.

- Les études réalisées chez l'animal ont montré une toxicité du bosentan sur les fonctions de reproduction (tératogénicité, embryotoxicité). Il n'existe pas de données fiables sur l'utilisation de Bosentan chez la femme enceinte. Le risque n'est toujours pas connu dans la population humaine.
- Des diminutions d'exposition du contraceptif oral ont été mises en évidence lors de l'administration concomitante du bosentan 125 mg, 2 fois par jour pendant 7 jours, et d'une dose unique d'un contraceptif oral (noréthistérone + éthinylestradiol). Par conséquent, une contraception uniquement hormonale quelle que soit sa voie d'administration (orale, injectable, transdermique ou implantable) ne peut être considérée comme fiable.

Afin de détecter la survenue d'une grossesse au stade le plus précoce possible, un test de grossesse doit être effectué avant la mise sous Bosentan et chaque mois pendant toute la durée du traitement. Il convient d'associer à toute contraception hormonale, quelle que soit la voie d'administration, une méthode complémentaire de contraception ou d'avoir recours à une autre méthode de contraception fiable.

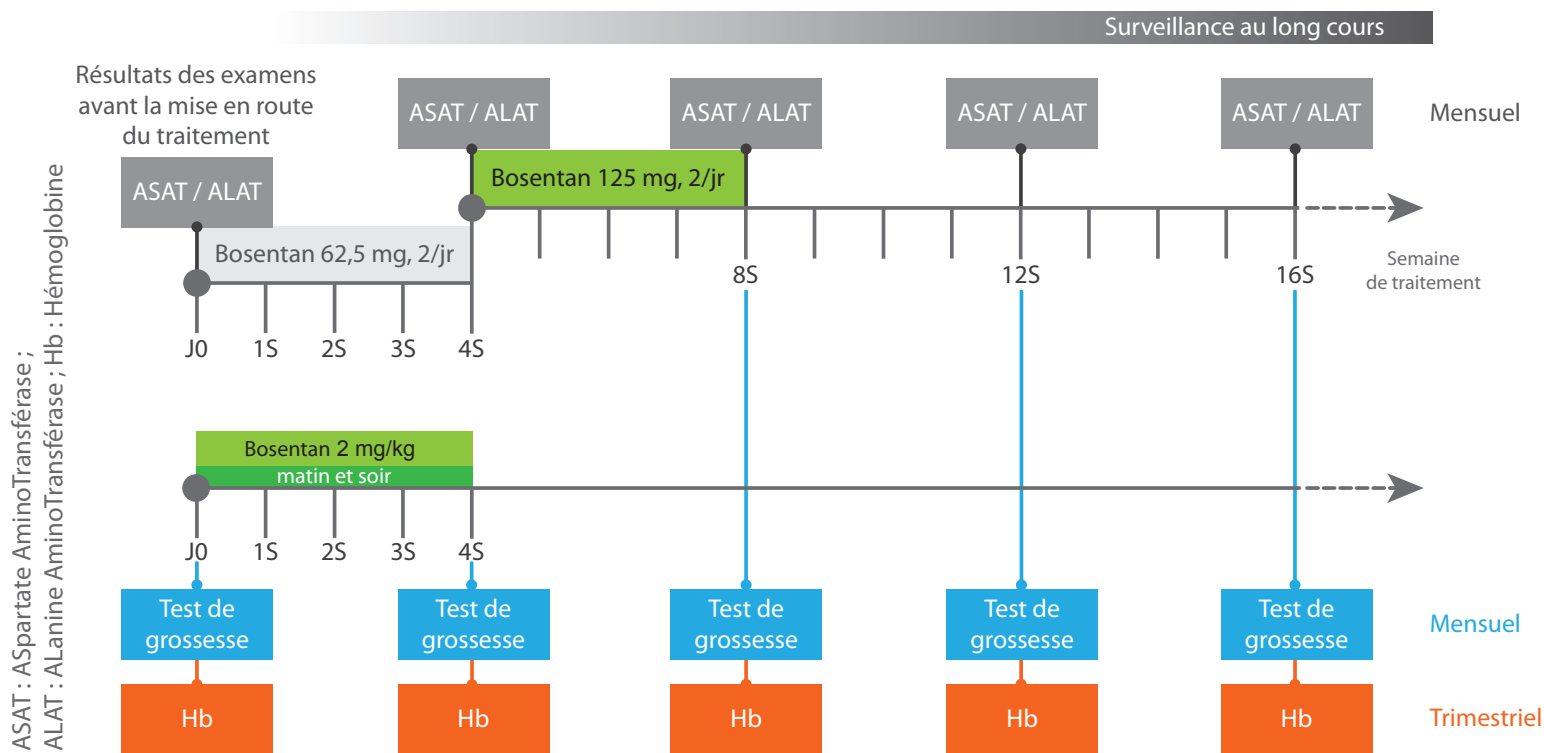
INFORMATIONS CLÉS

Fertilité

Les études chez l'animal ont montré des effets du bosentan sur les testicules. Au vu des résultats d'une étude clinique évaluant les effets du bosentan sur la fonction testiculaire chez les patients de sexe masculin présentant une HTAP, ainsi que des données précliniques chez l'animal, il ne peut être exclu que le bosentan puisse avoir un effet néfaste sur la spermatogenèse 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.

En résumé

Calendrier des contrôles biologiques à pratiquer impérativement



Un dosage sérique des aminotransférases hépatiques doit être réalisé 2 semaines après toute augmentation de posologie. Les mêmes recommandations s'appliquent lors de la réintroduction de Bosentan après une interruption de traitement.

NOUS VOUS RAPPELONS QUE

- La prescription de Bosentan est réservée aux hôpitaux. Seuls les spécialistes et/ou services spécialisés de cardiologie, pneumologie, médecine interne sont habilités à prescrire et à renouveler Bosentan dans l'indication HTAP. La prescription s'étend aux spécialistes et aux services de dermatologie et rhumatologie dans les ulcères digitaux évolutifs liés à la ScS.
- La délivrance de Bosentan est réservée aux pharmacies à usage intérieur. N'oubliez pas de le mentionner à votre patient.
- Tout nouveau prescripteur ou pharmacien hospitalier est tenu de s'informer sur le profil de sécurité d'emploi du produit et sur la surveillance à mettre en place pour le patient.

Un numéro est à votre disposition pour répondre à toutes vos questions : **01 46 94 86 86**

- Des outils d'information validés par l'ANSM devront être remis aux patients par le médecin prescripteur :

1. Carnet d'information du patient.

2. Carte-patient.

Ces documents sont disponibles sur demande au numéro suivant :

01 46 94 86 86

ou par courrier à l'attention du :

Service de Pharmacovigilance et d'Information Médicale

EG LABO

Le Quintet, Bâtiment A - 12 rue Danjou

92517 Boulogne-Billancourt

ou par email :

pharmacovigilance@eglabo.fr

DISTRIBUTION CONTROLÉE - INFORMATIONS DESTINÉES AUX PHARMACIENS HOSPITALIERS

POUR TOUTE QUESTION RELATIVE A BOSENTAN

PHARMACIES HOSPITALIÈRES

Nous vous remercions de bien vouloir informer **tout nouveau prescripteur** de Bosentan que vous identifierez, qu'il devra contacter notre laboratoire au numéro suivant : **01 46 94 86 86** afin d'obtenir, avant toute prescription, un kit de prescription comprenant notamment un guide d'information et une carte patient.

Pour commander Bosentan, le pharmacien hospitalier doit envoyer sa commande au service client hôpital :

- Par Téléphone : **01 46 94 88 72**
- Par Fax : **01 46 94 86 95**
- Par email : **marches.hospitaliers@eglabo.fr**

Pour toute question logistique (livraison, réclamations logistiques), vous pouvez contacter le service logistique au numéro : **01 46 94 88 70**.

PHARMACOVIGILANCE ET INFORMATION MÉDICALE

Pour effectuer une déclaration d'effet indésirable et/ou obtenir des informations, vous pouvez contacter :

Notre service Pharmacovigilance EG LABO :

- Par Téléphone : 01 46 94 86 86
- Par Fax : 01 47 61 98 67
- Par email : **pharmacovigilance@eglabo.fr**

BOSENTAN EG



Service de Pharmacovigilance et d'Information Médicale
EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS
Le Quintet, Bâtiment A
12 rue Danjou
92517 BOULOGNE-BILLANCOURT CEDEX

Tel : 01 46 94 86 86 * Fax : 01 47 61 98 67