



Version 1

Décembre 2017

ULCÈRES DIGITAUX (UD) BOSENTAN 62,5 mg ET 125 mg GUIDE D'INFORMATION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Bosentan comprimé dans le traitement des Ulcères Digitaux liés à la Sclérodermie Systémique

Quels sont les médicaments concernés ?

BOSENTAN ZENTIVA 62,5 mg et 125 mg, génériques des spécialités de référence TRACLEER 62,5 mg et 125 mg

Date de validation : Déc-2017

Version n° 1

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

SOMMAIRE

L'essentiel	2
Informations clés	4
Concernant le bon usage de Bosentan quelle que soit l'indication : HTAP et ulcères digitaux liés à la sclérodermie systémique	4
Distribution contrôlée	7
Notes	8
Références	8

ZENTIVA



L'ESSENTIEL

Introduction

Ce document a pour objectif de vous informer sur les surveillances particulières associées au traitement par le 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 **cahier 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.

Le 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 héréditaire),
- L'hypertension artérielle pulmonaire associée à une sclérodémie 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 (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II.

Consulter le guide d'information correspondant.

Le bosentan est également indiqué pour réduire le nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients souffrant de sclérodémie 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 aux services spécialisés en cardiologie, pneumologie, médecine interne pour les indications dans l'HTAP et s'étend aux dermatologues et rhumatologues pour l'indication dans les ulcères digitaux évolutifs liés à une sclérodémie systémique.

Délivrance

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

Posologie dans les 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 réintroduction de Bosentan après une interruption du traitement.

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

Surveillances particulières

Le bosentan nécessite une surveillance particulière pendant tout le traitement :

Surveillance hépatique

Les aminotransférases hépatiques sériques seront dosées 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

Le 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.

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Informations clés :

Concernant le bon usage de Bosentan quelle que soit l'indication : HTAP et ulcères digitaux liés à la sclérodémie systémique.

Contre-indications

- **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 particulières**Fonction hépatique**

- Le traitement par le 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.
- **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 sériques 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 le 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, 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-dessous.
>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 de transaminases reviennent à leurs valeurs de base, la réintroduction de Bosentan pourra être envisagée en respectant les modalités décrites ci-dessous.
>8 LSN	Le traitement doit être arrêté et Bosentan ne doit pas être réintroduit.

LSN : Limite Supérieure de la Normale.

Réintroduction : la reprise du 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 du 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-dessous.

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.**
- **Le 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 du 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, deux fois par jour pendant 7 jours, et d'une dose unique d'un contraceptif oral (noréthistérone + éthynylestradiol). Par conséquent, la 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, une méthode complémentaire de contraception ou d'avoir recours à une autre méthode de contraception fiable.

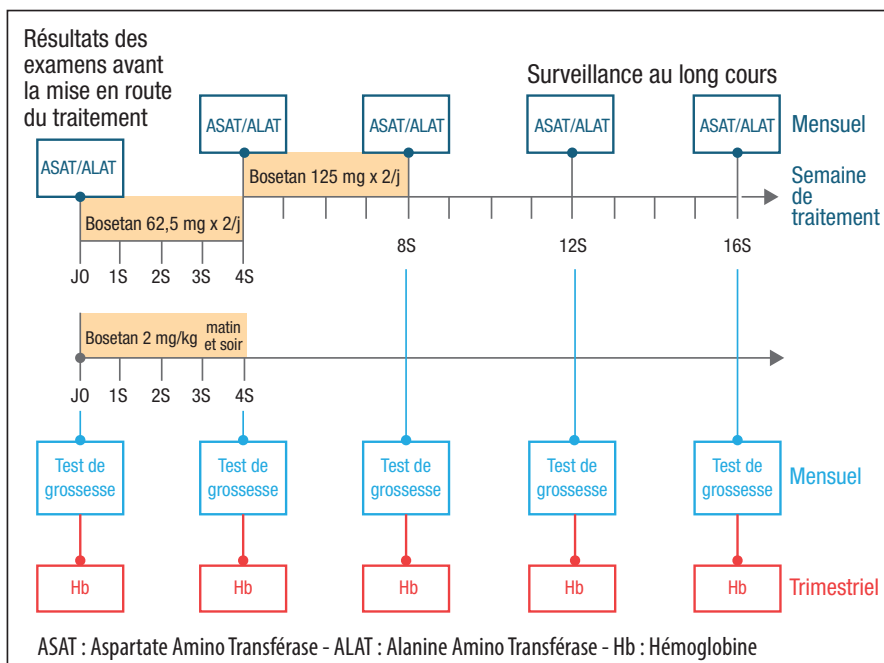
Fertilité

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.

Résultats des examens avant la mise en route du traitement.



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.

Distribution contrôlée

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 sclérodermie systémique.
- 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 mis à votre disposition pour répondre à toutes vos questions : 0800089219.

- 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 simple demande auprès de notre Service de Pharmacovigilance et d'Information Médicale : 0800089219.

Distribution contrôlée – informations destinées aux pharmaciens hospitaliers

Pour toute question relative au 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 : 0800 08 92 19 afin d'obtenir, avant toute prescription, un kit de prescription comprenant notamment un guide d'information et une carte patient.

Logistique

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

- Par fax : 0800 5001 09
- Par email : zentiva-marches-hospitaliers@zentiva.com
- Service client hôpital au 0800089219

Pour toute question logistique (livraison, réclamations logistiques), vous pouvez contacter : 0800089219

Marchés

Pour toute question relative aux marchés, vous pouvez contacter :

- Tél. : 0800089219 • email : zentiva-marches-hospitaliers@zentiva.com

Pharmacovigilance et information médicale

Pour effectuer une déclaration **d'effet indésirable**, vous pouvez contacter notre Service de Pharmacovigilance

- Tél. : 0800089219 • email : PV-france@zentiva.com

Pour toute demande **d'information médicale**, vous pouvez contacter notre Service d'Information Médicale :

- Tél. : 0800089219 • email : InfoMed-france@zentiva.com

Qualité

Pour **toute réclamation pharmaceutique/demande d'information pharmaceutique**, vous pouvez contacter :

Notre service Assurance Qualité

• Tél. : 0800089219 • email : qualite@zentiva.com

Relations hospitalières

Pour toute question relative aux activités scientifiques et de formation que Zentiva développe avec les pharmaciens, vous pouvez contacter :

• Tél. : 0800089219 • email : InfoMed-france@zentiva.com

NOTES

Références

RCP BOSENTAN Zentiva 62,5 mg et 125 mg.