**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 14/06/2017

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bosentan Teva 62,5 mg compresse rivestite con film
Bosentan Teva 125 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 62,5 mg di bosentan (come monoidrato).
Ogni compressa rivestita con film contiene 125 mg di bosentan (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film, di colore rosa-arancio, rotonde (6 mm di diametro), biconvesse, con 62,5 impresso su un lato.
Compresse rivestite con film, di colore rosa-arancio, ovali (dimensioni: 11 mm x 5 mm), con 125 impresso su un lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) per migliorare la capacità di fare esercizio fisico nonché i sintomi in pazienti in classe funzionale WHO III. È stata dimostrata efficacia per:

- Ipertensione arteriosa polmonare primaria (idiopatica ed ereditaria)
- Ipertensione arteriosa polmonare secondaria a sclerodermia senza pneumopatia interstiziale significativa
- Ipertensione arteriosa polmonare associata a shunt sistemico-polmonari congeniti e Sindrome di Eisenmenger

Sono stati evidenziati miglioramenti anche in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare in classe funzionale WHO II (vedere paragrafo 5.1).

Bosentan Teva è indicato anche per ridurre il numero di nuove ulcere digitali in pazienti con sclerosi sistemica e ulcere digitali attive (vedere paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione

Le compresse vanno assunte per via orale alla mattina e alla sera, a digiuno o a stomaco pieno. Le compresse rivestite con film devono essere deglutite con acqua.

Posologia

Ipertensione arteriosa polmonare

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato solo da un medico con esperienza nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare.



Documento reso disponibile da AIFA il 14/06/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

*Adulti*
Nei pazienti adulti, il trattamento con Bosentan Teva deve essere iniziato ad una dose di 62,5 mg due volte al giorno per 4 settimane e poi aumentato alla dose di mantenimento di 125 mg due volte al giorno. Le medesime raccomandazioni si applicano alla reintroduzione di Bosentan Teva dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

*Popolazione pediatrica*
I dati di farmacocinetica nei pazienti pediatrici hanno mostrato che le concentrazioni plasmatiche di bosentan nei bambini affetti da PAH di età compresa tra 1 anno e 15 anni erano mediamente inferiori rispetto ai pazienti adulti e non aumentavano con l'incremento della dose di bosentan oltre 2 mg/kg di peso corporeo o con l'aumento della frequenza di somministrazione da due volte al giorno a tre volte al giorno (vedere paragrafo 5.2). Verosimilmente, né aumentando la dose né aumentando la frequenza di somministrazione si dovrebbe osservare un ulteriore beneficio clinico.

Sulla base di questi risultati di farmacocinetica, quando Bosentan Teva è utilizzato in bambini affetti da PAH di età pari o superiore a 1 anno, la dose iniziale e di mantenimento raccomandata è di 2 mg/kg al mattino e alla sera.
Nei neonati con ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN), i benefici del bosentan non sono stati dimostrati nella pratica clinica usuale. Non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

*Gestione in caso di deterioramento clinico della PAH*

In caso di deterioramento clinico (ad esempio diminuzione della distanza percorsa nel test del cammino in 6 minuti di almeno il 10% rispetto ai valori riscontrati prima del trattamento) avvenuto nonostante il trattamento con bosentan per almeno 8 settimane (dose target per almeno 4 settimane), devono essere prese in considerazione terapie alternative. Tuttavia, alcuni pazienti che non hanno mostrato alcuna risposta dopo 8 settimane di trattamento con bosentan possono mostrare una risposta favorevole dopo un trattamento addizionale di 4–8 settimane.

In caso di deterioramento clinico tardivo nonostante il trattamento con bosentan (cioè dopo diversi mesi di trattamento), è necessario rivalutare il trattamento. Alcuni pazienti che non presentano una buona risposta alla dose di 125 mg di bosentan somministrato due volte al giorno, possono migliorare leggermente la propria capacità di esercizio se la dose viene aumentata a 250 mg due volte al giorno. È opportuno effettuare un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio tenendo in considerazione il fatto che la tossicità epatica è dose dipendente (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

*Interruzione del trattamento*

Esistono esperienze limitate relativamente all'interruzione improvvisa del trattamento con bosentan in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare. Non esistono prove di un grave effetto rimbalzo. Tuttavia, per evitare la possibile insorgenza di un deterioramento clinico dannoso a causa di un potenziale effetto rimbalzo, si dovrebbe prendere in considerazione una riduzione graduale della dose (dimezzandola per un periodo dai 3 ai 7 giorni). Si raccomanda di intensificare il monitoraggio del paziente durante il periodo di interruzione del trattamento.

Nel caso in cui venga presa la decisione di sospendere il trattamento con bosentan, tale sospensione deve essere effettuata gradualmente mentre viene introdotta una terapia alternativa.

Sclerosi sistemica con ulcere digitali attive

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato solo da un medico con esperienza nel trattamento della sclerosi sistemica.

*Adulti*
Il trattamento con Bosentan Teva deve essere iniziato ad una dose di 62,5 mg due volte al giorno per 4 settimane e poi aumentato alla dose di mantenimento di 125 mg due volte al giorno. Le medesime



Documento reso disponibile da AIFA il 14/06/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

raccomandazioni si applicano alla reintroduzione di Bosentan Teva dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

L'esperienza derivata da studi clinici controllati per questa indicazione è limitata a 6 mesi (vedere paragrafo 5.1).

La risposta del paziente al trattamento e la necessità di una terapia continuativa devono essere rivalutate a intervalli regolari. È opportuno effettuare un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio tenendo in considerazione la tossicità epatica di bosentan (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

*Popolazione pediatrica*
Non esistono dati di sicurezza ed efficacia in pazienti di età inferiore ai 18 anni. Non sono disponibili dati di farmacocinetica per bosentan in pazienti pediatrici con questa patologia.

Popolazioni speciali

*Pazienti con compromissione epatica*

Bosentan è controindicato nei pazienti con disfunzione epatica da moderata a grave (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti affetti da compromissione epatica lieve (classe A secondo la classificazione di Child-Pugh) (vedere paragrafo 5.2).

*Pazienti con compromissione renale*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti dializzati (vedere paragrafo 5.2).

*Pazienti anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti di età superiore ai 65 anni.

**4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Compromissione epatica da moderata a grave, cioè di classe B o C secondo la classificazione di Child-Pugh (vedere paragrafo 5.2)
- Valori basali delle aminotransferasi epatiche, cioè aspartato aminotransferasi (AST) e/o alanina aminotransferasi (ALT), 3 volte maggiori rispetto al limite superiore della norma (vedere paragrafo 4.4)
- Uso concomitante della ciclosporina A (vedere paragrafo 4.5)
- Gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Donne in età fertile che non usano metodi di contraccezione affidabili (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.6)

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

L'efficacia di bosentan non è stata stabilita per i pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare grave. Si deve considerare il passaggio ad una terapia raccomandata per la fase grave della malattia (ad es. epoprostenolo) nel caso in cui le condizioni cliniche dovessero peggiorare (vedere paragrafo 4.2).

Non è stato determinato il rapporto rischio/beneficio di bosentan nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare di classe funzionale WHO I.

Il trattamento con bosentan deve essere iniziato solo se la pressione arteriosa sistolica sistemica è maggiore di 85 mmHg.



Documento reso disponibile da AIFA il 14/06/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Bosentan non ha dimostrato alcun effetto benefico sulla guarigione delle ulcere digitali esistenti.

Funzionalità epatica

Gli aumenti delle aminotransferasi epatiche, cioè aspartato aminotransferasi e alanina aminotransferasi (AST e/o ALT), associati a bosentan sono dose dipendenti. Variazioni dei livelli enzimatici epatici si verificano normalmente entro le prime 26 settimane di trattamento, ma possono anche verificarsi più tardi nel trattamento (vedere paragrafo 4.8). Tali aumenti possono essere in parte dovuti all'inibizione competitiva dell'eliminazione dei sali biliari dagli epatociti, ma anche altri meccanismi, che non sono stati ancora chiaramente definiti, contribuiscono probabilmente all'insorgenza della disfunzione epatica. Non sono esclusi l'accumulo di bosentan negli epatociti, che porta alla citolisi con danno potenzialmente grave alla funzionalità epatica, o un meccanismo immunologico. Il rischio di disfunzione epatica può inoltre essere aumentato se i medicinali inibitori della pompa di esportazione dei sali biliari, ad esempio rifampicina, glibenclamide e ciclosporina A (vedere paragrafi 4.3 e 4.5), vengono somministrati in concomitanza con il bosentan, ma sono disponibili dati limitati a riguardo.

**I livelli di aminotransferasi epatiche devono essere misurati prima dell'inizio del trattamento e, successivamente, a intervalli mensili durante il trattamento con bosentan. Inoltre i livelli di aminotransferasi epatiche devono essere misurati 2 settimane dopo ogni eventuale aumento della dose.**

**Raccomandazioni in caso di aumenti di ALT/AST**

| **Livelli di ALT/AST** | **Raccomandazioni per il trattamento e il monitoraggio** |
|---|---|
| > 3 e ≤ 5 × ULN | Il risultato deve essere confermato con un secondo esame della funzionalità epatica; se i valori vengono confermati è necessario decidere, sulla base del singolo paziente, se continuare il trattamento con bosentan, possibilmente con una dose ridotta, oppure se sospendere la somministrazione di bosentan (vedere paragrafo 4.2). Il monitoraggio dei livelli di aminotransferasi deve essere continuato almeno ogni 2 settimane. Se tali livelli dovessero tornare ai valori osservati prima del trattamento, si deve valutare la possibilità di continuare o riprendere la terapia con bosentan a seconda delle condizioni descritte di seguito. |
| > 5 e ≤ 8 × ULN | Il risultato deve essere confermato con un secondo esame della funzionalità epatica; se i valori vengono confermati, è necessario sospendere il trattamento e monitorare i livelli di aminotransferasi almeno ogni 2 settimane. Se tali livelli dovessero tornare ai valori osservati prima del trattamento, si deve valutare la possibilità di riprendere il trattamento con bosentan a seconda delle condizioni descritte di seguito. |
| > 8 × ULN | Il trattamento deve essere interrotto e la possibilità di riprendere la terapia con bosentan va esclusa. |

**Nel caso si osservassero sintomi clinici associati di danno epatico**, vale a dire nausea, vomito, febbre, dolori addominali, ittero, letargia o affaticamento insoliti, sindrome simil-influenzale (artralgia, mialgia, febbre), **il trattamento deve essere sospeso e deve essere esclusa la possibilità di riprendere la terapia con bosentan**.

*Ripresa del trattamento*
La ripresa del trattamento con bosentan va considerata solo se i benefici potenziali del trattamento con bosentan sono maggiori rispetto ai rischi potenziali e quando i livelli di aminotransferasi epatiche rientrano nei valori osservati prima del trattamento. Si raccomanda di consultare un epatologo. Nel caso in cui venga ripresa la terapia con bosentan, è necessario seguire le linee guida descritte dettagliatamente nel paragrafo 4.2. **I livelli di aminotransferasi devono essere controllati entro 3 giorni dalla ripresa della terapia, in seguito dopo altre 2 settimane e, successivamente, in base alle raccomandazioni sopra riportate.**

ULN = Upper Limit of Normal (Limite superiore della norma)



Documento reso disponibile da AIFA il 14/06/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Concentrazione emoglobinica

Il trattamento con bosentan è stato associato a diminuzioni della concentrazione emoglobinica correlate alla dose (vedere paragrafo 4.8). In studi controllati con placebo, queste diminuzioni della concentrazione emoglobinica correlate al bosentan non sono state progressive e si sono stabilizzate dopo le prime 4–12 settimane di trattamento. Si raccomanda di controllare la concentrazione emoglobinica prima di iniziare il trattamento, ogni mese durante i primi 4 mesi di trattamento e, successivamente, ad intervalli trimestrali. Nel caso in cui si verificasse una diminuzione della concentrazione emoglobinica clinicamente rilevante, è necessario effettuare ulteriori analisi ed indagini per determinare la causa e l'eventuale necessità di sottoporre il paziente ad un trattamento specifico. Nel periodo post-marketing sono stati riportati casi di anemia che hanno richiesto trasfusioni di globuli rossi (vedere paragrafo 4.8).

Donne in età fertile

Poiché bosentan può rendere inefficace la terapia contraccettiva ormonale, e tenendo conto del rischio che l'ipertensione polmonare si aggravi durante la gravidanza nonché degli effetti teratogeni osservati negli animali:

- Il trattamento con bosentan non deve essere iniziato nelle donne in età fertile, a meno che non usino metodi anticoncezionali affidabili e abbiano ottenuto un esito negativo del test di gravidanza pre-trattamento
- Durante il trattamento con bosentan, i contraccettivi ormonali non possono costituire l'unico metodo di contraccezione
- Durante il trattamento, si raccomanda di eseguire ogni mese il test di gravidanza al fine di scoprire precocemente un'eventuale gravidanza

Per ulteriori informazioni vedere i paragrafi 4.5 e 4.6.

Malattia veno-occlusiva polmonare

Episodi di edema polmonare sono stati segnalati in pazienti con malattia veno-occlusiva polmonare che utilizzavano vasodilatatori (soprattutto prostacicline). Di conseguenza, nel caso compaiano segni di edema polmonare quando il bosentan è somministrato in pazienti con PAH, deve essere presa in considerazione la possibilità di malattia veno-occlusiva associata. Nel periodo post-marketing vi sono stati rari casi di edema polmonare in pazienti trattati con bosentan che avevano una diagnosi di sospetta malattia veno-occlusiva polmonare.

Pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare con concomitante insufficienza ventricolare sinistra

Non sono stati condotti studi specifici in pazienti affetti da ipertensione polmonare e concomitante disfunzione ventricolare sinistra. Tuttavia, 1.611 pazienti (804 trattati con bosentan e 807 trattati con placebo) affetti da grave insufficienza cardiaca cronica (CHF) sono stati trattati per un periodo medio di 1,5 anni in uno studio controllato con placebo (studio AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). In questo studio è stata osservata una maggiore incidenza di ospedalizzazione per CHF durante le prime 4–8 settimane di trattamento con bosentan, il che potrebbe essere dovuto a ritenzione idrica. In questo studio, la ritenzione idrica si è manifestata con un immediato aumento di peso, una minore concentrazione di emoglobina e una maggiore incidenza di edema agli arti inferiori. Al termine dello studio, fra i pazienti trattati con bosentan e quelli trattati con placebo non sono state riscontrate differenze nelle ospedalizzazioni totali per insufficienza cardiaca e nella mortalità. Si raccomanda, quindi, di tenere sotto controllo i pazienti in relazione agli eventuali segni di ritenzione idrica (per es. aumento di peso), soprattutto se sono affetti anche da disfunzione sistolica severa. In questo caso, si raccomanda di iniziare un trattamento con diuretici o di aumentare le dosi dei diuretici qualora tale trattamento fosse già in essere.



Documento reso disponibile da AIFA il 14/06/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

Il trattamento con diuretici deve essere preso in considerazione nei pazienti con segni di ritenzione idrica prima dell'inizio del trattamento con bosentan.

Ipertensione arteriosa polmonare associata a infezione da HIV

L'esperienza derivata da studi clinici sull'utilizzo di bosentan in pazienti con PAH associata ad infezione da HIV trattati con farmaci antiretrovirali è limitata (vedere paragrafo 5.1). Uno studio di interazione tra bosentan e lopinavir+ritonavir in soggetti sani ha mostrato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bosentan, con il livello massimo raggiunto durante i primi 4 giorni di trattamento (vedere paragrafo 4.5). Quando il trattamento con bosentan viene iniziato in pazienti che necessitano di inibitori delle proteasi potenziati con ritonavir, la tollerabilità di bosentan per i pazienti deve essere accuratamente monitorata, ponendo particolare attenzione, nelle fasi precoci dell'inizio del trattamento, al rischio di ipotensione e ai test di funzionalità epatica. Quando bosentan è utilizzato in associazione con farmaci antiretrovirali, non può essere escluso un aumento del rischio a lungo termine di tossicità epatica e di eventi avversi ematologici. A causa delle potenziali interazioni correlate all'effetto induttivo di bosentan sul CYP450 (vedere paragrafo 4.5), che possono influire sull'efficacia della terapia antiretrovirale, questi pazienti devono essere monitorati attentamente anche per quanto riguarda l'infezione da HIV.

Ipertensione polmonare secondaria a broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

La sicurezza e la tollerabilità di bosentan sono state esaminate in uno studio esplorativo, non controllato, della durata di 12 settimane su 11 pazienti con ipertensione polmonare secondaria a BPCO grave (stadio III della classificazione GOLD). Sono stati osservati un aumento della ventilazione al minuto e un calo della saturazione di ossigeno, e l'evento avverso più frequente è stata la dispnea, che si è risolta con la sospensione di bosentan.

Uso concomitante di altri medicinali

L'uso concomitante di bosentan e ciclosporina A è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di bosentan con glibenclamide, fluconazolo e rifampicina non è raccomandato. Per ulteriori dettagli, vedere paragrafo 4.5.

La somministrazione concomitante di un inibitore di CYP3A4 e di un inibitore di CYP2C9 con bosentan deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Bosentan è un induttore degli isoenzimi del citocromo P450 (CYP) CYP2C9 e CYP3A4. Dati *in vitro* suggeriscono, inoltre, un'induzione di CYP2C19. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate da questi isoenzimi si abbasseranno in caso di somministrazione concomitante di bosentan. Si deve considerare la possibilità che l'efficacia dei medicinali metabolizzati da questi isoenzimi venga alterata. Può essere necessario modificare il dosaggio di questi medicinali dopo l'inizio del trattamento, il cambiamento della dose o la sospensione del trattamento concomitante con bosentan.

Bosentan viene metabolizzato dal CYP2C9 e dal CYP3A4. L'inibizione di questi isoenzimi può provocare un aumento della concentrazione plasmatica di bosentan (vedere ketoconazolo). L'influenza degli inibitori di CYP2C9 sulla concentrazione di bosentan non è stata studiata. L'associazione deve essere somministrata con cautela.

*Fluconazolo e altri inibitori sia del CYP2C9 che del CYP3A4:* La somministrazione concomitante di fluconazolo, che inibisce soprattutto CYP2C9, ma in una certa misura anche CYP3A4, può comportare grandi aumenti delle concentrazioni plasmatiche di bosentan. L'associazione non è raccomandata. Per lo stesso motivo, la somministrazione concomitante di un potente inibitore di CYP3A4 (come ketoconazolo,



Documento reso disponibile da AIFA il 14/06/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

itraconazolo o ritonavir) o di un inibitore di CYP2C9 (come voriconazolo) con bosentan non è raccomandata.

*Ciclosporina A:* la co-somministrazione di bosentan e ciclosporina A (un inibitore della calcineurina) è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Quando co-somministrati, le concentrazioni minime iniziali di bosentan erano circa 30 volte maggiori rispetto a quelle misurate dopo la somministrazione del solo bosentan. Allo *steady state*, le concentrazioni plasmatiche di bosentan erano 3–4 volte maggiori rispetto a quelle raggiunte con il solo bosentan. Il meccanismo di questa interazione è, molto probabilmente, un'inibizione del trasporto proteina-mediato di bosentan all'interno degli epatociti causata dalla ciclosporina. Le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina A (un substrato di CYP3A4) diminuivano di circa il 50%. Ciò è probabilmente dovuto all'induzione del CYP3A4 causata da bosentan.

*Tacrolimus, sirolimus:* la co-somministrazione di tacrolimus o sirolimus e bosentan non è stata studiata nell'uomo, ma la co-somministrazione di tacrolimus o sirolimus e bosentan può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bosentan analogamente alla co-somministrazione di ciclosporina A. La somministrazione concomitante di bosentan può ridurre le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus e sirolimus. Pertanto, l'uso concomitante di bosentan e tacrolimus o sirolimus non è consigliato. I pazienti che necessitano dell'associazione devono essere attentamente monitorati per quanto riguarda gli eventi avversi correlati a bosentan e le concentrazioni ematiche di tacrolimus e sirolimus.

*Glibenclamide:* la co-somministrazione di bosentan 125 mg due volte al giorno per 5 giorni ha diminuito le concentrazioni plasmatiche di glibenclamide (un substrato di CYP3A4) del 40%, con una potenziale diminuzione significativa dell'effetto ipoglicemico. Le concentrazioni plasmatiche di bosentan sono anch'esse diminuite del 29%. È stata inoltre osservata un'incidenza maggiore di aminotransferasi elevate in pazienti sottoposti a terapia concomitante. Sia la glibenclamide che il bosentan inibiscono la pompa di esportazione dei sali biliari, il che spiegherebbe le elevate aminotransferasi. Questa associazione non deve essere usata. Non sono disponibili dati sull'interazione farmaco-farmaco con le altre sulfaniluree.

*Rifampicina:* in 9 volontari sani, la co-somministrazione per 7 giorni di bosentan 125 mg due volte al giorno e rifampicina, un potente induttore di CYP2C9 e CYP3A4, ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di bosentan del 58%; tale riduzione potrebbe raggiungere quasi il 90% in un singolo individuo. Pertanto, è prevista una significativa riduzione degli effetti di bosentan quando viene co-somministrato con rifampicina. L'uso concomitante di rifampicina e bosentan non è raccomandato. Non sono disponibili dati su altri induttori del CYP3A4, come carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina e l'erba di San Giovanni, ma la loro somministrazione concomitante dovrebbe portare ad una riduzione dell'esposizione sistemica al bosentan. Una riduzione clinicamente significativa dell'efficacia non può essere esclusa.

*Lopinavir+ritonavir (e altri inibitori delle proteasi potenziati con ritonavir):* la co-somministrazione di bosentan 125 mg due volte al giorno e di lopinavir+ritonavir 400+100 mg due volte al giorno, per 9,5 giorni, in volontari sani ha comportato concentrazioni plasmatiche iniziali di bosentan circa 48 volte più alte rispetto a quelle misurate dopo la somministrazione del solo bosentan. Al giorno 9, le concentrazioni plasmatiche di bosentan erano approssimativamente 5 volte più alte di quelle misurate dopo la somministrazione del solo bosentan. L'inibizione causata da ritonavir del trasporto proteina-mediato all'interno degli epatociti e l'inibizione del CYP3A4, con conseguente riduzione della clearance di bosentan, sono molto probabilmente le cause di questa interazione. In caso di somministrazione concomitante di lopinavir+ritonavir, o di altri inibitori delle proteasi potenziati con ritonavir, la tollerabilità di bosentan per il paziente deve essere monitorata.

Dopo la co-somministrazione di bosentan per 9,5 giorni, le concentrazioni plasmatiche di lopinavir e ritonavir sono diminuite in modo non clinicamente significativo (all'incirca rispettivamente del 14% e del 17%). Tuttavia, la piena induzione causata da bosentan potrebbe non essere stata raggiunta, ed un'ulteriore diminuzione degli inibitori delle proteasi non può essere esclusa. Si raccomanda un appropriato monitoraggio della terapia HIV. Sono previsti effetti simili anche con altri inibitori delle proteasi potenziati con ritonavir (vedere paragrafo 4.4).



Documento reso disponibile da AIFA il 14/06/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

*Altri agenti antiretrovirali:* a causa della mancanza di dati, non può essere fatta alcuna raccomandazione specifica per quanto concerne altri agenti antiretrovirali disponibili. A causa della marcata epatotossicità di nevirapina, che può sommarsi alla tossicità epatica di bosentan, tale associazione non è raccomandata.

*Contraccettivi ormonali:* la co-somministrazione di bosentan 125 mg due volte al giorno, per 7 giorni, con una dose singola di contraccettivo orale contenente noretisterone 1 mg + etinilestradiolo 35 mcg ha diminuito l'AUC di noretisterone ed etinilestradiolo rispettivamente del 14% e del 31%. Tuttavia, la diminuzione della concentrazione ha raggiunto rispettivamente il 56% e il 66% in alcuni soggetti. Perciò, a prescindere dalla via di somministrazione (es. in forma orale, iniettabile, transdermica o impiantabile), il solo uso di contraccettivi a base di ormoni non è considerato un metodo contraccettivo affidabile (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

*Warfarin:* la co-somministrazione di bosentan 500 mg due volte al giorno per 6 giorni ha ridotto le concentrazioni plasmatiche sia di S-warfarin (un substrato di CYP2C9) che di R-warfarin (un substrato di CYP3A4) rispettivamente del 29% e del 38%. L'esperienza clinica relativa alla somministrazione concomitante di bosentan e warfarin in pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare non ha evidenziato variazioni clinicamente rilevanti del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) o della dose di warfarin (valore basale rispetto ai risultati ottenuti alla fine degli studi clinici). Nel corso degli studi, inoltre, la frequenza delle variazioni della dose di warfarin dovuta alle variazioni dell'INR o ad eventi avversi è risultata simile tra i pazienti trattati con bosentan e quelli trattati con placebo. Quando viene iniziata la terapia con bosentan, non è necessario alcun aggiustamento della dose di warfarin e di agenti anticoagulanti orali simili, ma si raccomanda di intensificare il monitoraggio dell'INR, soprattutto durante la fase iniziale e durante il periodo di aumento progressivo della dose di bosentan.

*Simvastatina:* la co-somministrazione di bosentan 125 mg due volte al giorno per 5 giorni ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di simvastatina (un substrato di CYP3A4) e del suo metabolita attivo β-idrossiacido, rispettivamente del 34% e del 46%. Le concentrazioni plasmatiche di bosentan non sono influenzate dalla somministrazione concomitante di simvastatina. Deve essere preso in considerazione il monitoraggio dei livelli di colesterolo ed un eventuale aggiustamento successivo della dose.

*Ketoconazolo:* la co-somministrazione per 6 giorni di bosentan 62,5 mg due volte al giorno con ketoconazolo, un potente inibitore di CYP3A4, ha aumentato di circa 2 volte le concentrazioni plasmatiche di bosentan. Non è considerato necessario alcun aggiustamento della dose di bosentan. Nonostante non sia stato dimostrato negli studi *in vivo*, simili aumenti delle concentrazioni plasmatiche di bosentan sono previsti anche con altri potenti inibitori di CYP3A4 (come itraconazolo o ritonavir). Tuttavia, i pazienti che presentano una scarsa metabolizzazione a livello del CYP2C9, quando usano in associazione un inibitore di CYP3A4 sono esposti ad un rischio di aumento delle concentrazioni plasmatiche di bosentan di elevata entità, il che può provocare potenziali eventi avversi dannosi.

*Epoprostenolo:* i dati limitati ottenuti da uno studio (AC-052-356 [BREATHE-3]) nel quale 10 pazienti pediatrici hanno ricevuto in associazione bosentan ed epoprostenolo indicano che, dopo somministrazioni sia singole che multiple, i valori di $C_{max}$ e AUC di bosentan sono risultati simili sia nei pazienti sottoposti a infusione continua di epoprostenolo che in quelli non sottoposti a tale trattamento (vedere paragrafo 5.1).

*Sildenafil:* la co-somministrazione di bosentan 125 mg due volte al giorno (allo stato stazionario) e sildenafil 80 mg tre volte al giorno (allo stato stazionario), somministrati contemporaneamente, per 6 giorni, in volontari sani, ha determinato una riduzione del 63% dell'AUC di sildenafil e un aumento del 50% dell'AUC di bosentan. Si raccomanda cautela in caso di co-somministazione.

*Digossina:* la co-somministrazione per 7 giorni di bosentan 500 mg due volte al giorno con digossina ha diminuito i valori di AUC, $C_{max}$ e $C_{min}$ della digossina, rispettivamente del 12%, del 9% e del 23%. Il meccanismo di questa interazione può essere l'induzione della glicoproteina-P. È improbabile che questa interazione abbia rilevanza clinica.



Documento reso disponibile da AIFA il 14/06/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Popolazione pediatrica
Gli studi d'interazione sono stati condotti soltanto negli adulti.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (teratogenicità, embriotossicità, vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati affidabili sull'uso di bosentan nelle donne in gravidanza. Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Bosentan è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Uso in donne in età fertile

Prima di iniziare un trattamento con bosentan in donne in età fertile, è necessario accertarsi che la paziente non sia in gravidanza, fornirle consigli adeguati sui metodi di contraccezione affidabili e avviare una pratica di contraccezione affidabile. Le pazienti e i medici prescrittori devono essere consapevoli che, a causa di potenziali interazioni farmacocinetiche, bosentan può rendere inefficaci i contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, le donne in età fertile non devono utilizzare contraccettivi ormonali (in forma orale, iniettabile, transdermica o impiantabile) come unico metodo di contraccezione, ma devono utilizzare un metodo di contraccezione affidabile addizionale o alternativo. In caso di dubbi sul metodo contraccettivo da consigliare alla singola paziente, si raccomanda un consulto ginecologico. A causa del possibile fallimento della contraccezione ormonale durante il trattamento con bosentan, e considerando anche il rischio che l'ipertensione polmonare peggiori gravemente in gravidanza, si raccomanda di effettuare un test di gravidanza ogni mese durante tutto il periodo di trattamento con bosentan per permettere un precoce accertamento di un'eventuale gravidanza.

Allattamento

Non è noto se bosentan venga escreto nel latte materno. L'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento con bosentan.

Fertilità

Studi condotti su animali hanno evidenziato effetti a livello dei testicoli (vedere paragrafo 5.3). In uno studio effettuato per valutare l'azione di bosentan sulla funzionalità testicolare in pazienti maschi con PAH, 8 pazienti su 24 hanno mostrato una diminuzione della concentrazione dello sperma dal basale di almeno il 42% dopo 3 o 6 mesi di trattamento con bosentan. Sulla base di queste evidenze e dei dati preclinici, non è possibile escludere che bosentan possa avere un effetto dannoso sulla spermatogenesi negli uomini. Nei bambini maschi, un impatto a lungo termine sulla fertilità dopo il trattamento con bosentan non può essere escluso.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi specifici per valutare l'effetto diretto di bosentan sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Tuttavia, bosentan può indurre ipotensione, con sintomi di capogiri, visione offuscata o sincope che possono alterare la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

In 20 studi controllati con placebo, condotti per varie indicazioni terapeutiche, 2.486 pazienti sono stati trattati con bosentan a dosi giornaliere comprese tra i 100 mg e i 2000 mg e 1.838 pazienti sono stati trattati con placebo. La durata media del trattamento è stata di 45 settimane. Le reazioni avverse sono state definite come eventi verificatisi in almeno l'1% dei pazienti trattati con bosentan e con una frequenza superiore di almeno lo 0,5% rispetto al gruppo placebo. Le reazioni avverse più frequenti sono cefalea (11,5%), edema/ritenzione di liquidi (13,2%), test di funzionalità epatica anormali (10,9%) e anemia/calo dell'emoglobina (9,9%).



Documento reso disponibile da AIFA il 14/06/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Il trattamento con bosentan è stato associato ad aumenti dose-dipendenti delle aminotransferasi epatiche e ad un calo della concentrazione dell'emoglobina (vedere paragrafo 4.4, Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Le reazioni avverse osservate nei 20 studi controllati con placebo e nell'esperienza post-marketing con bosentan sono classificate in base alla frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità. Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti tra tutte le reazioni avverse avvenute e le reazioni avverse avvenute nell'utilizzo per le indicazioni approvate.

| **Classificazione per sistemi e organi** | **Frequenza** | **Reazione avversa** |
|---|---|---|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Comune | Anemia, calo dell'emoglobina (vedere paragrafo 4.4) |
| | Non nota | Anemia o calo dell'emoglobina che richiedono trasfusioni di globuli rossi[1] |
| | Non comune | Trombocitopenia[1] |
| | Non comune | Neutropenia, leucopenia[1] |
| Disturbi del sistema immunitario | Comune | Reazioni da ipersensibilità (che includono dermatite, prurito ed eruzione cutanea) [2] |
| | Raro | Anafilassi e/o angioedema[1] |
| Patologie del sistema nervoso | Molto comune | Cefalea[3] |
| | Comune | Sincope[1, 4] |
| Patologie cardiache | Comune | Palpitazioni[1, 4] |
| Patologie dell'occhio | Non nota | Visione offuscata |
| Patologie vascolari | Comune | Rossore |
| | Comune | Ipotensione[1, 4] |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Comune | Congestione nasale[1] |
| Patologie gastrointestinali | Comune | reflusso gastroesofageo<br>Diarrea |
| Patologie epatobiliari | Molto comune | Prove di funzionalità epatica anormali (vedere paragrafo 4.4) |
| | Non comune | Aumento delle aminotransferasi epatiche associato ad epatite (inclusa possibile esacerbazione dell'epatite latente) e/o ittero[1] (vedere paragrafo 4.4) |
| | Raro | Cirrosi epatica, insufficienza epatica[1] |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Comune | Eritema |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Molto comune | Edema, ritenzione di liquidi[5] |



Documento reso disponibile da AIFA il 14/06/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

[1] Dati derivati dall'esperienza post-marketing, frequenze basate su modelli statistici di dati da studi clinici controllati con placebo
[2] Le reazioni da ipersensibilità sono state riferite nel 9,9% dei pazienti trattati con bosentan e nel 9,1% dei pazienti trattati con placebo.
[3] La cefalea è stata riferita nell'11,5% dei pazienti trattati con bosentan e nel 9,8% dei pazienti trattati con placebo.
[4] Questi tipi di reazioni possono anche essere dovute alla patologia sottostante.
[5] L'edema o la ritenzione di liquidi sono stati riferiti nel 13,2% dei pazienti trattati con bosentan e nel 10,9% dei pazienti trattati con placebo.

Nel periodo post-marketing sono stati riferiti rari casi di cirrosi epatica inspiegata dopo terapia prolungata con bosentan in pazienti con molteplici co-morbidità ed esposti a molteplici terapie farmacologiche. Sono stati riportati anche rari casi di insufficienza epatica. Questi casi rinforzano l'importanza della stretta aderenza al programma di monitoraggio mensile della funzionalità epatica per l'intera durata del trattamento con bosentan (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Studi clinici non controllati in pazienti pediatrici:

Il profilo di sicurezza nel primo studio pediatrico non controllato eseguito con compresse rivestite con film (BREATHE-3: n = 19, età mediana 10 anni [intervallo 3-15 anni], trattamento in aperto con bosentan 2 mg/kg due volte al giorno; durata del trattamento 12 settimane) è stato simile a quello osservato negli studi registrativi eseguiti su pazienti adulti con PAH. Nello studio BREATHE-3, le reazioni avverse più frequenti sono state rossore (21%), cefalea e alterazioni nei test di funzionalità epatica (16% ciascuna).

Un'analisi aggregata degli studi pediatrici non controllati condotti nella PAH con compresse dispersibili di bosentan 32 mg (FUTURE 1/2, FUTURE 3/fase di estensione di FUTURE 3) ha incluso un totale di 100 bambini trattati con bosentan 2 mg/kg due volte al giorno (n=33), 2 mg/kg tre volte al giorno (n=31) o 4 mg/kg due volte al giorno (n=36). All'arruolamento, 6 pazienti avevano tra i 3 mesi e 1 anno di età, 15 bambini avevano da 1 anno a meno di 2 anni di età e 79 avevano tra i 2 e i 12 anni di età. La durata mediana del trattamento è stata di 71,8 settimane (intervallo 0,4-258 settimane).

Il profilo di sicurezza di questa analisi aggregata degli studi pediatrici non controllati era simile a quello osservato negli studi registrativi nei pazienti adulti con PAH, ad eccezione delle infezioni, che erano riportate con maggiore frequenza rispetto agli adulti (69,0% vs 41,3%). Questa differenza nella frequenza delle infezioni può essere in parte dovuta alla più lunga mediana di esposizione al trattamento nei pazienti pediatrici (mediana di 71,8 settimane) rispetto ai pazienti adulti (mediana di 17,4 settimane). Gli eventi avversi più frequenti sono stati infezioni delle vie respiratorie superiori (25%), ipertensione (arteriosa) polmonare (20%), nasofaringite (17%), piressia (15%), vomito (13%), bronchite (10%), dolore addominale (10%) e diarrea (10%). Non ci sono state differenze sostanziali nella frequenza degli eventi avversi tra i pazienti con più di 2 anni e quelli con meno di 2 anni, sebbene questo dato sia relativo solo a 21 bambini con meno di 2 anni, inclusi 6 pazienti tra i 3 mesi e 1 anno di età. Eventi avversi relativi ad anomalie a livello epatico e anemia/ riduzione dell'emoglobina si sono verificati rispettivamente nel 9% e nel 5% dei pazienti.

In uno studio randomizzato controllato con placebo condotto in pazienti PPHN (FUTURE-4), un totale di 13 neonati sono stati trattati con la formulazione in compresse dispersibili di bosentan alla dose di 2 mg/kg due volte al giorno (8 pazienti erano trattati con placebo). La durata mediana del trattamento con bosentan e placebo è stata rispettivamente di 4,5 giorni (intervallo 0,5-10,0 giorni) e 4,0 giorni (intervallo 2,5-6,5 giorni). Gli eventi avversi più frequenti nei gruppi trattati con bosentan e con placebo sono stati rispettivamente anemia o riduzione dell'emoglobina (7 e 2 pazienti), edema generalizzato (3 e 0 pazienti) e vomito (2 e 0 pazienti).

Anomalie negli esami di laboratorio



Documento reso disponibile da AIFA il 14/06/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

*Anomalie negli esami epatici*
Nel programma clinico, innalzamenti dose dipendenti delle aminotransferasi epatiche si sono generalmente verificati nelle prime 26 settimane di trattamento, si sono sviluppati solitamente in modo graduale e sono risultati asintomatici nella maggioranza dei casi. Nel periodo post-marketing sono stati riportati rari casi di cirrosi e insufficienza epatica.

Il meccanismo di questo effetto avverso non è ancora stato chiarito. Tali aumenti delle aminotransferasi possono invertirsi spontaneamente proseguendo il trattamento con la dose di mantenimento di bosentan o dopo una riduzione della dose, ma l'interruzione o la cessazione potrebbe risultare necessaria (vedere paragrafo 4.4).

Nei dati integrati dei 20 studi controllati con placebo, sono stati osservati aumenti delle aminotransferasi epatiche ≥ 3 volte il limite superiore della norma (ULN) nell'11,2% dei pazienti trattati con bosentan, in confronto al 2,4% dei pazienti trattati con placebo. Aumenti ≥ 8 × ULN sono stati osservati nel 3,6% dei pazienti trattati con bosentan e nello 0,4% dei pazienti trattati con placebo. Gli aumenti delle aminotransferasi sono stati associati con aumenti della bilirubinemia (≥ 2 × ULN) senza evidenze di ostruzione biliare nello 0,2% (5 pazienti) dei pazienti trattati con bosentan e nello 0,3% (6 pazienti) dei pazienti trattati con placebo.

In un'analisi aggregata di 100 pazienti con PAH provenienti dagli studi pediatrici non controllati FUTURE1/2 e FUTURE 3/fase di estensione di FUTURE 3, sono stati osservati aumenti delle aminotransferasi epatiche ≥ 3 × ULN nel 2% dei pazienti.

Nello studio FUTURE-4, che ha incluso 13 neonati con PPHN trattati con bosentan 2 mg/kg due volte al giorno per meno di 10 giorni (intervallo 0,5-10,0 giorni), non si sono osservati casi di innalzamento delle aminotransferasi epatiche ≥ 3 × ULN durante il trattamento, ma è stato osservato un caso di epatite tre giorni dopo la fine del trattamento con bosentan.

*Emoglobina*

Negli studi controllati con placebo in pazienti adulti, una riduzione della concentrazione emoglobinica dal basale a livelli inferiori a 10 g/dL è stata rilevata nell'8,0% dei pazienti trattati con bosentan e nel 3,9% dei pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4).

In un'analisi aggregata di 100 pazienti con PAH provenienti dagli studi pediatrici non controllati FUTURE1/2 e FUTURE 3/fase di estensione di FUTURE 3, è stata osservata una riduzione della concentrazione emoglobinica dal basale a livelli inferiori a 10 g/dL nel 10,0% dei pazienti. Non ci sono state diminuzioni al di sotto degli 8 g/dL.

Nello studio FUTURE-4, 6 dei 13 pazienti neonati con PPHN trattati con bosentan hanno manifestato, durante il trattamento, una diminuzione dell'emoglobina da valori entro l'intervallo di riferimento al basale fino a valori al di sotto del limite inferiore della norma.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

## 4.9 Sovradosaggio



Documento reso disponibile da AIFA il 14/06/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Bosentan è stato somministrato in dose singola fino a 2400 mg a soggetti sani e fino a 2000 mg al giorno per 2 mesi a pazienti affetti da una patologia diversa dall'ipertensione arteriosa polmonare. La reazione avversa più comunemente riscontrata è stata la cefalea di intensità lieve-moderata.

Un forte sovradosaggio può provocare ipotensione pronunciata con necessità di supporto cardiovascolare attivo. Durante il periodo post-marketing è stato riportato un caso di sovradosaggio di10.000 mg di bosentan presi da un paziente maschio adolescente. I sintomi manifestati sono stati nausea, vomito, ipotensione, capogiri, sudorazione e visione offuscata. Il paziente si è completamente ripreso entro le 24 ore con supporto cardiovascolare. Nota: il bosentan non viene rimosso dalla dialisi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri anti-ipertensivi, codice ATC: C02KX01

Meccanismo di azione

Bosentan è un duplice antagonista dei recettori dell'endotelina (ERA) con affinità per i recettori dell'endotelina sia A che B ($ET_A$ and $ET_B$). Bosentan abbassa la resistenza vascolare sia polmonare che sistemica con conseguente gittata cardiaca aumentata, senza però aumentare la frequenza cardiaca.

Il neurormone endotelina-1 (ET-1) è uno dei più potenti vasocostrittori conosciuti ed è in grado, inoltre, di favorire la fibrosi, la proliferazione cellulare, l'ipertrofia e il rimodellamento cardiaci, oltre ad essere proinfiammatorio. Questi effetti vengono mediati dall'endotelina che si lega ai recettori $ET_A$ e $ET_B$ localizzati nelle cellule della muscolatura liscia vascolare e dell'endotelio. Le concentrazioni di ET-1 nei tessuti e nel plasma aumentano in presenza di numerosi disturbi cardiovascolari e patologie del tessuto connettivo, tra cui ipertensione arteriosa polmonare, sclerodermia, insufficienza cardiaca acuta e cronica, ischemia miocardica, ipertensione e aterosclerosi sistemica, il che suggerisce un ruolo patogenetico della ET-1 in queste affezioni. Nei casi di ipertensione arteriosa polmonare e insufficienza cardiaca, in assenza di antagonismo dei recettori dell'endotelina, i livelli elevati di ET-1 sono fortemente correlati alla gravità e alla prognosi di queste affezioni.

Bosentan compete con ET-1 e altri peptidi ET per il legame ai recettori $ET_A$ e $ET_B$, con un'affinità leggermente superiore per i recettori $ET_A$ (Ki = 4,1–43 nanomolare ) rispetto ai recettori $ET_B$ (Ki = 38–730 nanomolare). Bosentan antagonizza in maniera specifica i recettori ET e non si lega ad altri recettori.

Efficacia

*Modelli animali*
Nei modelli animali di ipertensione polmonare, la somministrazione orale cronica di bosentan ha ridotto la resistenza vascolare polmonare e invertito l'ipertrofia vascolare polmonare e ventricolare destra. In un modello animale di fibrosi polmonare, bosentan ha ridotto i depositi di collagene nei polmoni.

*Efficacia in pazienti adulti affetti da ipertensione arteriosa polmonare*
Due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo sono stati condotti su 32 (studio AC-052-351) e 213 (studio AC-052-352, BREATHE-1) pazienti adulti affetti da ipertensione arteriosa polmonare (ipertensione polmonare primitiva o ipertensione polmonare secondaria principalmente a sclerodermia) in classe funzionale WHO III-IV. Dopo 4 settimane di somministrazione di bosentan 62,5 mg due volte al giorno, la dose di mantenimento studiata in questi studi è stata di 125 mg due volte al giorno in AC-052-351 e di 125 mg due volte al giorno e 250 mg due volte al giorno in AC-052-352.

Bosentan è stato aggiunto alla terapia alla quale era già sottoposto il paziente, che poteva comprendere un'associazione di anticoagulanti, vasodilatatori (ad esempio bloccanti del canale del calcio), diuretici, ossigeno e digossina, ma non epoprostenolo. Per quanto riguarda il gruppo di controllo, i pazienti ricevevano placebo oltre a continuare la terapia in corso.



Documento reso disponibile da AIFA il 14/06/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

L'endpoint primario di ogni studio è stato il cambiamento della distanza percorsa nel test del cammino in 6 minuti, dopo 12 settimane per il primo studio e dopo 16 settimane per il secondo studio. In entrambi gli studi, il trattamento con bosentan ha portato ad un aumento significativo della capacità di esercizio fisico. Gli aumenti, corretti per il placebo, della distanza percorsa nel test del cammino rispetto al basale sono risultati rispettivamente di 76 metri (p = 0,02; t-test) e 44 metri (p = 0,0002; test U di Mann-Whitney) all'endpoint primario di ogni studio. Le differenze tra i due gruppi trattati rispettivamente con 125 mg due volte al giorno e 250 mg due volte al giorno non sono risultate statisticamente significative, ma è stata osservata una tendenza a favore di una maggiore capacità di esercizio fisico nel gruppo trattato con 250 mg due volte al giorno.

Il miglioramento della distanza percorsa nel test del cammino è stato evidente dopo 4 settimane di trattamento, chiaramente evidente dopo 8 settimane di trattamento ed è stato mantenuto fino a 28 settimane di trattamento in doppio cieco in un sottogruppo della popolazione scelta.

In un'analisi retrospettiva dei pazienti che hanno risposto al trattamento, basata sulla variazione della distanza percorsa, della classe funzionale WHO e della dispnea nei 95 pazienti randomizzati al gruppo trattato con bosentan 125 mg due volte al giorno negli studi controllati con placebo, è stato riscontrato che, alla settimana 8, 66 pazienti avevano riportato un miglioramento, 22 erano stabili e 7 avevano subito un peggioramento delle proprie condizioni. Dei 22 pazienti con condizioni stabili alla settimana 8, 6 sono migliorati alla settimana 12/16 e 4 sono peggiorati rispetto al basale. Dei 7 pazienti peggiorati alla settimana 8, 3 sono migliorati alla settimana 12/16 e 4 sono peggiorati rispetto al basale.

I parametri emodinamici sono stati valutati con metodica invasiva solo nel primo studio. Il trattamento con bosentan ha portato ad un aumento significativo dell'indice cardiaco associato ad un abbassamento significativo della pressione arteriosa polmonare, della resistenza vascolare polmonare e della pressione atriale destra media.

Nel gruppo trattato con bosentan è stata osservata una riduzione dei sintomi dell'ipertensione arteriosa polmonare. La misurazione della dispnea durante i test del cammino ha dimostrato un miglioramento nei pazienti trattati con bosentan. Nello studio AC-052-352, il 92% dei 213 pazienti è stato classificato al basale come classe funzionale WHO III e l'8% come classe IV. Il trattamento con bosentan ha comportato un miglioramento della classe funzionale WHO nel 42,4% dei pazienti (placebo 30,4%). Il cambiamento generale della classe funzionale WHO durante entrambi gli studi è risultato significativamente migliore tra i pazienti trattati con bosentan rispetto ai pazienti trattati con placebo. Il trattamento con bosentan, rispetto al placebo, è stato associato ad una significativa diminuzione del tasso di peggioramento clinico a 28 settimane (rispettivamente 10,7% contro 37,1%; p = 0,0015).

In uno studio randomizzato, in doppio-cieco, multi-centrico, controllato con placebo (AC-052-364 [EARLY]), 185 pazienti con PAH in classe funzionale WHO II (distanza media percorsa nel test del cammino in 6 minuti al basale di 435 metri) hanno ricevuto bosentan 62,5 mg due volte al giorno per 4 settimane, proseguendo poi il trattamento con 125 mg due volte al giorno (n = 93) o placebo (n = 92) per 6 mesi. I pazienti arruolati erano pazienti PAH mai trattati specificatamente (n = 56) o pazienti trattati con dosi stabili di sildenafil (n = 29). Gli endpoint co-primari sono stati la variazione percentuale, rispetto al basale, della resistenza vascolare polmonare (PVR) e la variazione, rispetto al basale, della distanza percorsa nel test del cammino in 6 minuti al sesto mese, rispetto al placebo. La tabella di seguito illustra le analisi per protocollo predefinite.

| | **PVR (dyn.sec/cm$^5$)** | | **Test del cammino in 6 minuti (m)** | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (n=88) | Bosentan (n=80) | Placebo (n=91) | Bosentan (n=86) |
| Valore al basale (BL); media (SD) | 802 (365) | 851 (535) | 431 (92) | 443 (83) |
| Cambiamento rispetto al BL; media (SD) | 128 (465) | -69 (475) | -8 (79) | 11 (74) |
| Effetto del trattamento | -22,6% | | 19 | |
| IC al 95% | -34 -10 | | -4 42 | |



Documento reso disponibile da AIFA il 14/06/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

| | | |
|---|---|---|
| p-value | ≤0,0001 | 0,0758 |

PVR = pulmonary vascular resistance (resistenza vascolare polmonare)

Il trattamento con bosentan è stato associato ad una riduzione del tasso di peggioramento clinico, definito da un aggregato di progressione dei sintomi, ospedalizzazione per PAH e decesso, comparato a quanto avvenuto nel gruppo placebo (riduzione del rischio proporzionale pari al 77%, IC 95% 20%-94%, p = 0,0114). L'effetto del trattamento è stato caratterizzato da un miglioramento della componente di progressione sintomatica. C'è stata una ospedalizzazione correlata al peggioramento della PAH nel gruppo trattato con bosentan e tre ospedalizzazioni nel gruppo trattato con placebo. E' avvenuto solo un decesso in ciascun gruppo di trattamento durante i 6 mesi in doppio cieco dello studio, pertanto non si possono trarre conclusioni sulla sopravvivenza.

I dati a lungo termine si basano su tutti i 173 pazienti trattati con bosentan nella fase controllata e/o passati dal placebo al bosentan nella fase di estensione in aperto dello studio EARLY. La durata media del trattamento con bosentan è stata di 3,6 ± 1,8 anni (fino a 6,1 anni), con il 73% dei pazienti trattati per almeno 3 anni e il 62% per almeno 4 anni. Durante la fase di estensione in aperto, se necessario, i pazienti potevano ricevere un trattamento aggiuntivo per la PAH. Alla maggior parte dei pazienti era stata diagnosticata un'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica o ereditaria (61%). Complessivamente, il 78% dei pazienti è rimasto in classe funzionale WHO II. La stima di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier è stata del 90% e dell'85%, rispettivamente a 3 e a 4 anni dall'inizio della terapia. Ai medesimi intervalli di tempo, l'88% e il 79% dei pazienti non ha presentato un peggioramento della PAH (definito come morte per tutte le cause, trapianto polmonare, settostomia atriale o inizio di terapia con prostanoidi per via endovenosa o sottocutanea). Gli effetti dovuti al precedente trattamento con placebo nella fase in doppio cieco e ad altre terapie iniziate durante la fase di estensione in aperto non sono noti.

In uno studio prospettico, multi-centrico, randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo (AC-052-405 [BREATHE 5]), a pazienti con ipertensione arteriosa polmonare in classe WHO III e Sindrome di Eisenmenger associata a cardiopatie congenite è stato somministrato bosentan 62,5 mg due volte al giorno per 4 settimane e, in seguito, 125 mg due volte al giorno per ulteriori 12 settimane (n = 37, di cui 31 presentavano uno shunt bidirezionale a predominanza destro-sinistro). L'obiettivo primario era dimostrare che bosentan non peggiora l'ipossiemia. Dopo 16 settimane, la saturazione media di ossigeno è aumentata dell'1,0% (IC 95% – 0,7% – 2,8%) nel gruppo trattato con bosentan rispetto al gruppo controllato con placebo (n = 17 pazienti), dimostrando che bosentan non ha peggiorato l'ipossiemia. La resistenza vascolare polmonare media si è significativamente ridotta nel gruppo bosentan (con un effetto predominante osservato nel sottogruppo dei pazienti con shunt intracardiaco bidirezionale). Dopo 16 settimane, l'aumento medio della distanza percorsa nel test del cammino in 6 minuti, corretto per il placebo, è stato di 53 metri (p = 0,0079), riflettendo un miglioramento della capacità di esercizio. Ventisei pazienti hanno continuato a ricevere bosentan nella fase di estensione in aperto di 24 settimane (AC-052-409) dello studio BREATHE-5 (durata media del trattamento= 24,4 ± 2,0 settimane) e, in generale, l'efficacia è stata mantenuta.

Uno studio in aperto non comparativo (AC-052-362 [BREATHE-4]) è stato condotto su 16 pazienti con PAH in classe funzionale WHO III associata ad infezione HIV. I pazienti sono stati trattati con bosentan 62,5 mg 2 volte al giorno per 4 settimane e, in seguito, 125 mg 2 volte al giorno per ulteriori 12 settimane. Dopo 16 settimane di trattamento, sono stati registrati miglioramenti significativi rispetto al basale nella capacità di esercizio fisico: l'aumento medio della distanza percorsa nel test del cammino in 6 minuti è stato di +91,4 metri su 332,6 metri di media al basale (p< 0,001). Non si può trarre una conclusione formale relativamente agli effetti di bosentan sull'efficacia dei farmaci antiretrovirali (vedere anche paragrafo 4.4).

Non ci sono studi che dimostrino effetti benefici del trattamento con bosentan sulla sopravvivenza. Tuttavia, lo stato in vita a lungo termine è stato registrato per tutti i 235 pazienti trattati con bosentan nei due studi clinici registrativi controllati con placebo (AC-052-351 e AC-052-352) e/o nelle loro estensioni in aperto non controllate. La durata media dell'esposizione a bosentan è stata di 1,9 anni ± 0,7 anni (minimo: 0,1 anni; massimo: 3,3 anni) e i pazienti sono stati osservati per una media di 2,0 ± 0,6 anni. Alla maggioranza dei pazienti è stata diagnosticata un'ipertensione polmonare primitiva (72%) in classe funzionale WHO III (84%). In tutta questa popolazione, le stime di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier erano del 93% e dell'84%, rispettivamente dopo 1 e 2 anni dall'inizio del trattamento con bosentan. Le



Documento reso disponibile da AIFA il 14/06/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

stime di sopravvivenza erano inferiori nel sottogruppo di pazienti con PAH secondaria a sclerosi sistemica. Le stime possono essere state influenzate dall'inizio del trattamento con epoprostenolo in 43/235 pazienti.

*Studi condotti in pazienti in età pediatrica affetti da ipertensione arteriosa polmonare*

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentan compresse rivestite con film è stato valutato nel corso di uno studio in aperto, non controllato, in 19 pazienti in età pediatrica affetti da ipertensione arteriosa polmonare di età compresa tra i 3 e i 15 anni. Questo studio è stato disegnato principalmente come studio di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2). I pazienti avevano ipertensione polmonare primitiva (10 pazienti) o ipertensione arteriosa polmonare associata a cardiopatie congenite (9 pazienti), ed erano in classe funzionale WHO II (n = 15 pazienti, 79%) o WHO III (n = 4 pazienti, 21%) al basale. I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi, a seconda del peso corporeo, e trattati con una dose di circa 2 mg/kg due volte al giorno per 12 settimane. La metà dei pazienti di ogni gruppo assumeva già epoprostenolo per via endovenosa e la dose di epoprostenolo è rimasta costante per tutta la durata dello studio.

I parametri emodinamici sono stati misurati in 17 pazienti. L'aumento medio dal basale dell'indice cardiaco è stato di 0,5 L/min/$m^2$, la diminuzione media della pressione arteriosa polmonare media è stata di 8 mmHg e la diminuzione media della PVR è stata di 389 dyn·sec·$cm^{-5}$. Questi miglioramenti emodinamici rispetto al basale sono risultati simili con o senza la co-somministrazione di epoprostenolo. Le variazioni dei parametri dei test di esercizio fisico alla settimana 12, rispetto al basale, sono risultate altamente variabili e nessuna di queste è stata significativa.

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

FUTURE 1 è uno studio in aperto, non controllato, condotto con compresse dispersibili di bosentan somministrato a una dose di mantenimento di 4 mg/kg due volte al giorno in 36 pazienti da 2 a 11 anni. Questo studio è stato disegnato principalmente come studio di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2). All'inizio dello studio i pazienti avevano PAH idiopatica (31 pazienti [86%]) o familiare (5 pazienti [14%]) ed erano in classe funzionale WHO II (n = 23 pazienti, 64%) o WHO III (n = 13 pazienti, 36%). Nello studio FUTURE 1, l'esposizione mediana al trattamento era di 13,1 settimane (intervallo: da 8,4 a 21,1). A 33 di questi pazienti è stato continuato il trattamento con compresse dispersibili di bosentan alla dose di 4 mg/kg due volte al giorno nel corso della fase di estensione non controllata FUTURE 2, con una durata mediana di trattamento di 2,3 anni (intervallo: da 0,2 a 5,0 anni). Al basale, nel FUTURE 1, 9 pazienti prendevano epoprostenolo. 9 pazienti cominciavano per la prima volta una terapia specifica per la PAH durante lo studio. La stima Kaplan-Meier dei pazienti liberi da eventi per il peggioramento della PAH (morte, trapianto polmonare o ospedalizzazione per peggioramento della PAH) a 2 anni era del 78,9%. La stima Kaplan-Meier di sopravvivenza generale a 2 anni era del 91,2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)

In questo studio randomizzato in aperto con bosentan 32 mg compresse dispersibili, 64 bambini dai 3 mesi agli 11 anni di età con PAH stabile sono stati randomizzati al trattamento per 24 settimane con bosentan 2 mg/kg due volte al giorno (n = 33) o 2 mg/kg tre volte al giorno (n = 31). 43 pazienti (67,2 %) avevano un'età compresa tra 2 anni e 11 anni, 15 (23,4%) avevano tra 1 e 2 anni e 6 pazienti (9,4%) avevano tra 3 mesi e 1 anno. Lo studio è stato disegnato principalmente come studio farmacocinetico (vedere paragrafo 5.2) e gli endpoint di efficacia erano solo esplorativi. L'eziologia della PAH, in accordo con la classificazione di Dana Point, comprendeva PAH idiopatica (46%), PAH ereditaria (3%), PAH successiva a chirurgia cardiaca correttiva (38%) e PAH associata a cardiopatie congenite con shunt sistemico-polmonare, inclusa la sindrome di Eisenmenger (13%). I pazienti erano in classe funzionale WHO I (n = 19 pazienti, 29%), WHO II (n = 27 pazienti, 42 %) o WHO III (n = 18 pazienti, 28%) all'inizio del trattamento in studio. All'inizio dello studio i pazienti erano trattati con farmaci per la PAH (più frequentemente con inibitori della PDE-5 [sildenafil] da soli [35,9%], con bosentan da solo [10,9%] e con un'associazione di bosentan, iloprost e sildenafil nel 10,9% dei pazienti) e hanno proseguito il loro trattamento per la PAH nel corso dello studio.



Documento reso disponibile da AIFA il 14/06/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

All'inizio dello studio, meno della metà dei pazienti inclusi (45,3%=29/64) assumeva bosentan da solo non associato ad altri farmaci per la PAH. Il 40,6% (26/64) è rimasto in monoterapia con bosentan durante le 24 settimane dello studio senza manifestare peggioramenti della PAH. L'analisi della popolazione globale inclusa (64 pazienti) ha mostrato che la maggioranza dei pazienti è rimasta almeno stabile (vale a dire senza peggioramento) sulla base della valutazione della classe funzionale WHO non specifica per pazienti pediatrici (97% nella posologia due volte al giorno e 100% nella posologia tre volte al giorno) e sulla base dell'impressione clinica globale del medico (94% nella posologia due volte al giorno e 93% nella posologia tre volte al giorno) durante il periodo di trattamento. La stima Kaplan-Meier dei pazienti liberi da eventi per il peggioramento della PAH (morte, trapianto polmonare o ospedalizzazione per peggioramento della PAH) alla settimana 24 era rispettivamente del 96,9% e del 96,7% nei gruppi con posologia due volte al giorno e con posologia tre volte al giorno.

Non ci sono state evidenze di alcun beneficio clinico con 2 mg/kg tre volte al giorno in confronto al dosaggio di 2 mg/kg due volte al giorno.

*Studi condotti su neonati con ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN):*

FUTURE 4 (AC-052-391)

Si tratta di uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, randomizzato, condotto su neonati pre-termine o nati a termine (età gestazionale 36-42 settimane) con PPHN. I pazienti con risposta subottimale all'inalazione di ossido nitrico (iNO) anche dopo almeno 4 ore di trattamento continuo sono stati trattati con compresse dispersibili di bosentan 2 mg/kg due volte al giorno (N=13) o placebo (N=8) attraverso sonda nasogastrica, come terapia aggiuntiva all'iNO fino al completo svezzamento dall'iNO, o fino al fallimento del trattamento (definito come necessità di ossigenazione extra-corporea [ECMO] o inizio di un vasodilatatore polmonare alternativo) e per un massimo di 14 giorni.

L'esposizione mediana al trattamento in studio è stata di 4,5 giorni (intervallo: 0,5-10,0) nel gruppo bosentan e 4,0 giorni (intervallo: 2,5-6,5) nel gruppo placebo.

I risultati non hanno indicato un beneficio addizionale di bosentan in questa popolazione:
• Il tempo mediano necessario per il completo svezzamento dall'iNO è stato di 3,7 giorni (95% CLs 1,17; 6,95) nel gruppo bosentan e di 2,9 giorni (95% CLs 1,26; 4,23) nel gruppo placebo (p = 0,34).
• Il tempo mediano necessario per il completo svezzamento dalla ventilazione meccanica è stato di 10,8 giorni (95% CLs 3,21; 12,21 giorni) nel gruppo bosentan e 8,6 giorni (95% CLs 3,71; 9,66 giorni) nel gruppo placebo (p = 0,24).
• Un paziente nel gruppo bosentan ha sperimentato il fallimento del trattamento (necessità di ECMO come definito nel protocollo), che è stato dichiarato sulla base dell'aumento dei valori dell'Indice di Ossigenazione entro 8h dalla prima assunzione del farmaco in studio. Questo paziente ha recuperato entro i 60 giorni del periodo di follow-up.

*Associazione con epoprostenolo*
L'associazione di bosentan ed epoprostenolo è stata analizzata nel corso di due studi: AC-052-355 (BREATHE-2) e AC-052-356 (BREATHE-3). Lo studio AC-052-355 è stato uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, condotto con bosentan rispetto al placebo su 33 pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare grave in terapia concomitante con epoprostenolo. Lo studio AC-052-356 era uno studio in aperto non controllato; 10 dei 19 pazienti in età pediatrica sono stati sottoposti a un trattamento concomitante di bosentan ed epoprostenolo durante le 12 settimane dello studio. Il profilo di sicurezza dell'associazione non ha differito da quello atteso per ogni singolo componente, e la terapia di associazione è risultata ben tollerata sia dai bambini che dagli adulti. Il beneficio clinico dell'associazione non è stato dimostrato.

*Sclerosi sistemica con ulcere digitali attive*
Due studi randomizzati, in doppio cieco, multicentrici, controllati con placebo, sono stati condotti in 122 (studio AC-052-401 [RAPIDS-1]) e 190 (studio AC-052-331 [RAPIDS-2]) pazienti adulti con sclerosi sistemica e ulcere digitali (ulcere digitali in atto o storia clinica di ulcere digitali entro l'anno precedente). Nello studio AC-052-331, i pazienti dovevano avere almeno un'ulcera digitale di recente sviluppo e, tra entrambi gli studi, l'85% dei pazienti aveva ulcere digitali in atto al basale. Dopo 4 settimane di bosentan 62,5 mg due volte al giorno, la dose di mantenimento di bosentan studiata in entrambi questi studi è stata



Documento reso disponibile da AIFA il 14/06/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

di 125 mg due volte al giorno. La durata del trattamento in doppio cieco è stata di 16 settimane nello studio AC-052-401 e di 24 settimane nello studio AC-052-331.

I trattamenti di fondo per la sclerosi sistemica e le ulcere digitali erano permessi solo se costanti da almeno un mese prima dell'inizio del trattamento e durante il periodo in doppio cieco dello studio.

Il numero di nuove ulcere digitali dall'inizio alla fine dello studio è stato l'endpoint primario in entrambi gli studi. Il trattamento con bosentan è risultato in un minor numero di nuove ulcere digitali durante la terapia rispetto al placebo. Nello studio AC-052-401, durante le 16 settimane di trattamento in doppio cieco, i pazienti nel gruppo bosentan hanno sviluppato in media 1,4 nuove ulcere digitali contro le 2,7 nuove ulcere digitali dei pazienti del gruppo placebo (p=0,0042). Nello studio AC-052-331, i dati corrispondenti durante le 24 settimane di trattamento in doppio cieco sono stati rispettivamente di 1,9 vs. 2,7 nuove ulcere digitali (p=0,0351). In entrambi gli studi, nei pazienti trattati con bosentan era meno probabile lo sviluppo di nuove ulcere digitali multiple durante lo studio ed era maggiore il tempo di sviluppo di ogni nuova ulcera digitale successiva rispetto ai pazienti trattati con placebo. L'effetto di bosentan sulla riduzione del numero delle nuove ulcere digitali è stato più pronunciato nei pazienti con ulcere digitali multiple.

In entrambi gli studi non è stato osservato alcun effetto del bosentan sul tempo di guarigione delle ulcere digitali.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di bosentan è stata documentata principalmente nei soggetti sani. I dati limitati ottenuti nei pazienti mostrano che le concentrazioni di bosentan nei pazienti adulti affetti da ipertensione arteriosa polmonare sono approssimativamente 2 volte maggiori rispetto a quelle negli adulti sani.

Nei soggetti sani, bosentan mostra una farmacocinetica dose e tempo dipendente. Clearance e volume di distribuzione diminuiscono con l'aumento delle dosi endovenose e aumentano con il tempo. Dopo la somministrazione orale, l'esposizione sistemica è proporzionale alla dose fino a 500 mg. A dosi orali più elevate, $C_{max}$ e AUC aumentano meno che proporzionalmente rispetto alla dose.

Assorbimento

In soggetti sani, la biodisponibilità assoluta di bosentan è di circa il 50% e non è condizionata dal cibo. Le concentrazioni plasmatiche massime si ottengono dopo 3–5 ore.

Distribuzione

Bosentan è altamente legato (> 98%) alle proteine plasmatiche, soprattutto all'albumina. Bosentan non penetra negli eritrociti.

Un volume di distribuzione ($V_{ss}$) di circa 18 litri è stato determinato in seguito alla somministrazione di una dose di 250 mg per via endovenosa.

Biotrasformazione ed eliminazione

Dopo una singola dose di 250 mg somministrata per via endovenosa, la clearance è risultata di 8,2 L/h. L'emivita di eliminazione terminale ($t_{1/2}$) è risultata di 5,4 ore.

In seguito alla somministrazione di dosi multiple, le concentrazioni plasmatiche di bosentan diminuiscono gradualmente fino al 50%–65% di quelle riscontrate dopo la somministrazione di una dose singola. Tale diminuzione è probabilmente dovuta all'autoinduzione degli enzimi epatici metabolizzanti. Le condizioni di steady-state si raggiungono dopo 3-5 giorni.



Documento reso disponibile da AIFA il 14/06/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Bosentan viene eliminato mediante escrezione biliare in seguito al metabolismo nel fegato da parte degli isoenzimi del citocromo P450, CYP2C9 e CYP3A4. Meno del 3% di una dose somministrata per via orale si ritrova nelle urine.

Bosentan forma tre metaboliti, e solo uno di questi è farmacologicamente attivo. Questo metabolita è prevalentemente escreto immodificato attraverso la bile. Nei pazienti adulti, l'esposizione al metabolita attivo è maggiore rispetto ai soggetti sani. Nei pazienti con evidente presenza di colestasi, l'esposizione al metabolita attivo può aumentare.

Bosentan è un induttore del CYP2C9 e del CYP3A4 e, possibilmente, anche del CYP2C19 e della glicoproteina P. *In vitro*, bosentan inibisce la pompa di esportazione dei sali biliari nelle colture di epatociti.

*In vitro*, i dati hanno dimostrato che bosentan non ha un'azione inibitrice rilevante sugli isoenzimi CYP testati (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Di conseguenza, non si prevede che bosentan aumenti le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati da questi isoenzimi.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

In base al range investigato per ciascuna variabile, non si prevede che la farmacocinetica di bosentan venga influenzata in misura rilevante da sesso, peso corporeo, etnia o età nella popolazione adulta.

*Bambini*

La farmacocinetica è stata studiata nei pazienti pediatrici in 4 studi clinici (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 e FUTURE-4, vedere paragrafo 5.1). A causa dei pochi dati disponibili sui bambini al di sotto dei 2 anni di età, la farmacocinetica rimane non ben caratterizzata in questa categoria di pazienti.

Lo studio AC-052-356 [BREATHE-3] ha valutato la farmacocinetica di dosi singole e multiple, per via orale, della formulazione di bosentan in compresse rivestite con film in 19 bambini di età compresa tra i 3 e i 15 anni, affetti da ipertensione arteriosa polmonare (PAH), trattati con dosaggi basati sul loro peso corporeo alla dose di 2 mg/kg due volte al giorno. In questo studio, l'esposizione a bosentan si è ridotta nel tempo in modo coerente con le proprietà auto-induttive note di bosentan. I valori medi di AUC (CV%) di bosentan nei pazienti pediatrici trattati con 31,25, 62,5 o 125 mg due volte al giorno sono stati rispettivamente di 3.496 (49), 5.428 (79) e 6.124 (27) ng·h/mL e sono risultati inferiori rispetto al valore di 8.149 (47) ng·h/mL riscontrato nei pazienti adulti affetti da PAH trattati con 125 mg due volte al giorno. Allo stato stazionario, l'esposizione sistemica nei pazienti pediatrici con un peso tra i 10 e i 20 kg, tra i 20 e i 40 kg e oltre i 40 kg era rispettivamente il 43%, il 67% ed il 75% dell'esposizione sistemica negli adulti.

Nello studio AC-052-365 [FUTURE 1], le compresse dispersibili sono state somministrate a 36 bambini con PAH, di età compresa tra i 2 e gli 11 anni. Non è stata osservata proporzionalità del dosaggio, in quanto le concentrazioni plasmatiche di bosentan allo stato stazionario e le AUC erano simili alle dosi orali di 2 e 4 mg/kg (AUC: 3.577 ng·h/mL e 3.371 ng·h/mL per 2 mg/kg due volte al giorno e per 4 mg/kg due volte al giorno, rispettivamente). L'esposizione media di bosentan in questi pazienti pediatrici era quasi la metà rispetto all'esposizione in pazienti adulti trattati con la dose di mantenimento di 125 mg due volte al giorno, ma presentava una sovrapposizione notevole con l'esposizione ottenuta negli adulti.

Nello studio AC-052-373 [FUTURE 3] condotto utilizzando compresse dispersibili, l'esposizione a bosentan nei pazienti trattati con 2 mg/kg due volte al giorno era comparabile a quella dello studio FUTURE 1. Nella popolazione in generale (n=31), la somministrazione di 2 mg/kg due volte al giorno è risultata in un'esposizione giornaliera di 8.535 ng·h/mL; l'AUC è stata di 4.268 ng·h/mL (CV: 61%). Nei pazienti tra i 3 mesi e i 2 anni di età, l'esposizione giornaliera è stata di 7.879 ng·h/mL; l'AUC è stata di 3.939 ng·h/mL (CV: 72%). Nei pazienti tra i 3 mesi e 1 anno di età (n=2), l'AUC è stata di 5.914 ng·h/mL (CV: 85%), e nei pazienti tra 1 anno e 2 anni di età (n=7), l'AUC è stata di 3.507 ng·h/mL (CV: 70%). Nei pazienti di età superiore ai 2 anni, l'esposizione giornaliera è stata di 8.820 ng·h/mL; l'AUC è stata di 4.410 ng·h/mL (CV: 58%). Il dosaggio di bosentan 2 mg/kg tre volte al giorno non ha aumentato l'esposizione, e l'esposizione giornaliera era di 7.275 ng·h/mL (CV: 83%, n = 27).



Documento reso disponibile da AIFA il 14/06/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Sulla base dei risultati ottenuti negli studi BREATHE-3, FUTURE 1 e FUTURE-3, sembra che l'esposizione a bosentan si stabilizzi a dosi inferiori nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti e che le dosi superiori a 2 mg/kg due volte al giorno (4 mg/kg due volte al giorno o 2 mg/kg tre volte al giorno) non determinino un'esposizione maggiore di bosentan nei pazienti pediatrici.

Nello studio AC-052-391 [FUTURE 4] condotto sui neonati, le concentrazioni di bosentan sono state aumentate gradualmente e in maniera continua dopo il primo intervallo di somministrazione, risultando in una bassa esposizione ($AUC_{0-12}$ nel sangue intero: 164 ng·h/mL, n = 11). Allo stato stazionario, l'AUC era di 6.165 ng·h/mL (CV: 133%, n=7), il che è simile all'esposizione osservata nei pazienti adulti con PAH trattati con 125 mg due volte al giorno, prendendo in considerazione un rapporto di distribuzione sangue/plasma pari a 0,6.

Le conseguenze di questi risultati sull'epatotossicità non sono note. Il sesso e l'uso concomitante di epoprostenolo per via endovenosa non hanno avuto un effetto significativo sulla farmacocinetica di bosentan.

*Compromissione epatica*
Non sono stati osservati cambiamenti farmacocinetici rilevanti in pazienti con lieve compromissione della funzionalità epatica (classe A secondo la classificazione di Child-Pugh). Allo stato stazionario, l'AUC di bosentan è risultata del 9% più elevata, mentre l'AUC del metabolita attivo, Ro 48-5033, del 33% più elevata nei pazienti affetti da lieve compromissione della funzionalità epatica rispetto ai volontari sani.

L'impatto di una compromissione moderata della funzionalità epatica (classe B secondo la classificazione di Child-Pugh) sulla farmacocinetica di bosentan e del suo metabolita primario Ro 48-5033 è stato studiato in uno studio che ha riguardato 5 pazienti con ipertensione polmonare associata ad ipertensione portale e compromissione della funzionalità epatica di classe B secondo la classificazione di Child-Pugh, e 3 pazienti con ipertensione arteriosa polmonare da altre cause e funzionalità epatica normale. Allo stato stazionario, nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica di classe B secondo la classificazione di Child-Pugh, l'AUC media (IC 95%) era di 360 (212-613) ng·h/mL e quella del metabolita attivo Ro 48-5033 era di 106 (58,4-192) ng·h/mL, cioè valori rispettivamente di 4,7 volte e 12,4 volte superiori rispetto a quelli nei pazienti con funzionalità epatica normale (bosentan: AUC media [IC 95%]: 76,1 [9,07-638] ng·h/mL; Ro 48-5033: AUC media [IC 95%] 8,57 [1,28-57,2] ng·h/mL). Nonostante il ridotto numero di pazienti arruolati e la loro elevata variabilità, questi dati indicano un marcato incremento dell'esposizione a bosentan ed al suo metabolita primario Ro 48-5033 nei pazienti con compromissione moderata della funzionalità epatica (classe B secondo la classificazione di Child-Pugh).

La farmacocinetica di bosentan non è stata studiata in pazienti affetti da compromissione epatica di classe C secondo la classificazione di Child-Pugh. Bosentan è controindicato nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave, vale a dire di classe B o C secondo la classificazione di Child-Pugh (vedere paragrafo 4.3).

*Compromissione renale*
In pazienti che presentano grave danno renale (clearance della creatinina di 15–30 mL/min), le concentrazioni plasmatiche di bosentan sono diminuite di circa il 10%. Le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti di bosentan sono aumentate di quasi il doppio in questi pazienti rispetto a soggetti con funzionalità renale normale. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale. Non vi è una specifica esperienza clinica relativamente ai pazienti sottoposti a dialisi. In base alle proprietà fisico-chimiche e all'alto livello di legame proteico, non si prevede che il bosentan venga rimosso dal circolo in misura significativa attraverso la dialisi (vedere paragrafo 4.2).

**5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Uno studio di 2 anni sulla cancerogenicità, condotto su topi, ha evidenziato un aumento dell'incidenza combinata di adenomi e carcinomi epatocellulari nei topi maschi, ma non nelle femmine, in presenza di concentrazioni plasmatiche pari a circa 2–4 volte quelle ottenute con la dose terapeutica nell'uomo. Nei



Documento reso disponibile da AIFA il 14/06/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

ratti, la somministrazione orale di bosentan per un periodo di 2 anni ha prodotto un piccolo aumento significativo dell'incidenza combinata di adenomi e carcinomi follicolari della tiroide nei ratti maschi, ma non nelle femmine, a concentrazioni plasmatiche pari a circa 9–14 volte quelle ottenute con la dose terapeutica nell'uomo. Il bosentan è risultato negativo nei test di genotossicità. Nei ratti è stato osservato un lieve squilibrio ormonale tiroideo indotto da bosentan. Tuttavia, non vi è evidenza del fatto che bosentan abbia un effetto sulla funzionalità della tiroide (tiroxina, TSH) nell'uomo.

Non è noto l'effetto di bosentan sulla funzione mitocondriale.

Nei ratti, è stato dimostrato che bosentan è teratogeno a concentrazioni plasmatiche superiori a 1,5 volte quelle ottenute con la dose terapeutica nell'uomo. Effetti teratogeni, tra cui malformazioni della testa, del viso e dei vasi sanguigni principali, sono risultati dose dipendenti. Le similarità del pattern di malformazioni osservate con altri antagonisti dei recettori ET, ed in topi knock-out per ET, indicano un effetto di classe. Si devono prendere le dovute precauzioni per le donne in età fertile (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.6).

Nei roditori, lo sviluppo di atrofia tubulare testicolare e una compromissione della fertilità sono stati associati alla somministrazione cronica di antagonisti dei recettori dell'endotelina.

In studi sulla fertilità condotti su ratti maschi e femmine non si sono osservati effetti sulla conta, sulla motilità e sulla vitalità spermatica, sulla prestazione durante l'accoppiamento o sulla fertilità, ad esposizioni che sono state rispettivamente di 21 e 43 volte maggiori rispetto ai livelli terapeutici previsti per l'uomo; non sono stati osservati neanche effetti avversi sullo sviluppo dell'embrione prima dell'impianto o al momento dell'impianto.

Un'incidenza lievemente aumentata di atrofia tubulare testicolare è stata osservata nei ratti trattati con bosentan per via orale a dosi basse pari a 125 mg/kg/giorno (circa 4 volte la dose massima raccomandata nell'uomo [MRHD] e la più bassa dose testata) per due anni, ma non a dosi elevate pari a 1500 mg/kg/giorno (circa 50 volte l'MRHD) per 6 mesi. In uno studio sulla tossicità nei ratti giovani, in cui i ratti sono stati trattati con bosentan dal quarto giorno *post partum* fino all'età adulta, sono state osservate, dopo lo svezzamento, una diminuzione del peso assoluto dei testicoli e degli epididimi ed una riduzione del numero di spermatozoi negli epididimi. Il NOAEL è stato rispettivamente di 21 volte (al Giorno 21 *post partum*) e di 2,3 volte (al Giorno 69 *post partum*) l'esposizione terapeutica nell'uomo, rispettivamente.

Comunque, non è stato rilevato alcun effetto su sviluppo generale, crescita, funzionalità sensoriale e cognitiva e capacità riproduttiva ad un'esposizione pari a 7 volte (per i maschi) e 19 volte (femmine) l'esposizione terapeutica nell'uomo al Giorno 21 *post partum*. Nell'età adulta (Giorno 69 *post partum*) non sono stati rilevati effetti di bosentan a 1,3 volte (maschi) e 2,6 volte (femmine) l'esposizione terapeutica nei bambini con PAH.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Amido di mais
Amido pregelatinizzato
Sodio amido glicolato (di tipo A)
Povidone
Glicerolo dibeenato
Magnesio stearato

Film di rivestimento:
Ipromellosa
Triacetina



Documento reso disponibile da AIFA il 14/06/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Talco
Titanio diossido
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)
Dispersione acquosa di etilcellulosa (contenente etilcellulosa, sodio laurilsolfato e alcol cetilico)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister bianchi in PVC/PE/PVDC/Al.

(62,5 mg) Confezioni da 7, 14, 56, 60 e 112 compresse rivestite con film in blister o da 7x1, 14x1, 56 x1, 60x1 e 112x1 compresse rivestite con film in blister perforati per dosi singole.
(125 mg) Confezioni da 7, 14, 56, 60 e 112 compresse rivestite con film in blister o da 7x1, 14x1, 56 x1, 60x1 e 112x1 compresse rivestite con film in blister perforati per dosi singole.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano - Italia

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044204016 - "62,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
044204028 - "62,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
044204030 - "62,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
044204042 - "62,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 X 1 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
044204055 - "62,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
044204067 - "125 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL



Documento reso disponibile da AIFA il 14/06/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

044204079 - "125 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
044204081 - "125 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
044204093 - "125 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 X 1 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
044204105 - "125 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
044204117 - "125 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 112 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
044204129 - "62,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 7 X 1 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
044204131 - "62,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 X 1 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
044204143 - "62,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 X 1 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
044204156 - "62,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 112 X 1 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
044204168 - "62,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 112 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
044204170 - "125 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 7 X 1 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
044204182 - "125 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 X 1 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
044204194 - "125 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 X 1 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
044204206 - "125 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 112 X 1 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 ottobre 2016

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 14/06/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*