

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bosentan Mylan 62,5 mg compresse rivestite con film.

Bosentan Mylan 125 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Ogni compressa rivestita con film contiene 125 mg di bosentan (sotto forma di monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

62,5 mg – compressa rivestita con film di colore bianco arancio, rotonda (circa 6,0 millimetri), biconvessa, con bordo smussato con impresso "M" su un lato della compressa e "BN1" sull'altro lato.

125 mg – compressa rivestita con film di colore bianco arancio, ovale (circa 5,0 x 11,0 millimetri), biconvessa, con bordo smussato con impresso "M" su un lato della compressa e "BN2" sull'altro 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:

- PAH primaria (idiopatica ed ereditabile)
- PAH secondaria a sclerodermia senza pneumopatia interstiziale significativa
- PAH associata a shunt sistemico-polmonari congeniti e Sindrome di Eisenmenger

Sono stati dimostrati miglioramenti anche in pazienti con PAH in classe funzionale WHO II (vedere paragrafo 5.1).

Bosentan Mylan è anche indicato 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

Posologia

Ipertensione arteriosa polmonare

Il trattamento va iniziato e monitorato solo da un medico che ha esperienza nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare.

Adulti

In pazienti adulti, il trattamento con bosentan, dovrebbe essere iniziato con una dose di 62,5 mg due volte al giorno per 4 settimane ed aumentarla poi alla dose di mantenimento di 125 mg due volte al giorno. Le stesse raccomandazioni valgono anche per la reintroduzione di bosentan dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

I dati di farmacocinetica nei pazienti pediatrici con PAH di età compresa fra 1 e 15 anni hanno mostrato che le concentrazioni plasmatiche di bosentan erano mediamente inferiori rispetto a quelle riscontrate nei pazienti adulti e non erano aumentate dall'incremento della dose di bosentan oltre 2 mg per kg di peso corporeo o dall'aumento della frequenza della dose da due volte al giorno a tre volte al giorno (vedere paragrafo 5.2). Verosimilmente l'aumento della dose o l'aumento della frequenza delle somministrazioni non dovrebbero determinare un beneficio clinico aggiuntivo. Sulla base di questi risultati farmacocinetici, quando usato nei bambini con PAH di età pari o superiore a 1 anno, la dose raccomandata iniziale e di mantenimento è di 2 mg/kg alla mattina e sera. Nella pratica clinica usuale nei neonati con ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN), i benefici di bosentan non sono stati dimostrati. Non si possono fare raccomandazioni sulla 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 a piedi 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 di mantenimento per almeno 4 settimane), si devono considerare terapie alternative. Tuttavia, alcuni pazienti che non hanno mostrato una risposta dopo 8 settimane di trattamento con bosentan, potrebbero avere una risposta favorevole dopo un trattamento addizionale di 4–8 settimane.

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

Sospensione del trattamento

L'esperienza relativa alla sospensione improvvisa della terapia con bosentan in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare è limitata. Non esistono prove a sostegno di un grave rimbalzo. Tuttavia, per evitare un eventuale deterioramento clinico dannoso a causa di un potenziale effetto rimbalzo, potrebbe essere necessario ridurre gradualmente il dosaggio (dimezzandolo per un periodo dai 3 ai 7 giorni). Si raccomanda di intensificare il monitoraggio del paziente durante il periodo di sospensione del trattamento.

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

Sclerosi sistemica con ulcere digitali attive

Il trattamento va iniziato e monitorato solo da un medico esperto nel trattamento della sclerosi sistemica.

Adulti

Il trattamento con bosentan va iniziato alla dose di 62,5 mg due volte al giorno per 4 settimane poi aumentato alla dose di mantenimento di 125 mg due volte al giorno. Le medesime raccomandazioni si applicano alla reintroduzione di bosentan dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

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

La risposta del paziente al trattamento e la necessità di una terapia continuativa dovrebbero essere rivalutate ad intervalli regolari. Deve essere effettuata una attenta valutazione del beneficio/rischio prendendo in considerazione la tossicità epatica del bosentan (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Popolazione pediatrica

Non esistono dati di sicurezza ed efficacia in pazienti sotto i 18 anni di età. Non ci sono dati di farmacocinetica disponibili per bosentan in pazienti pediatriche con questa malattia.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

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

Danno renale

Nei pazienti affetti da danno renale non è necessario modificare il dosaggio. Non è richiesta nessuna modifica del dosaggio per i pazienti sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Non è necessario modificare il dosaggio in pazienti oltre con età superiore a 65 anni.

Modo di somministrazione

Uso orale.

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Compromissione epatica da moderata a grave, cioè classe B o C di Child-Pugh (vedere paragrafo 5.2).
- Valori basali di aminotransferasi epatica, 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 (vedere paragrafo 4.5).
- Gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Donne in età fertile che non usano un metodo di contraccezione affidabile (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 grave ipertensione arteriosa polmonare. È necessario considerare il passaggio ad una terapia raccomandata per la fase grave della malattia (ad es. epoprostenolo) nel caso in cui dovessero deteriorarsi le condizioni cliniche (vedere paragrafo 4.2).

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

La terapia con bosentan va iniziata solo se la pressione arteriosa sistolica sistemica è maggiore di 85 mmHg.

Bosentan non ha dimostrato di avere un effetto benefico sulla guarigione delle ulcere digitali esistenti.

Funzionalità epatica

Aumenti dell'aminotransferasi epatica, cioè aspartato aminotransferasi e alanina aminotransferasi (AST e ALT) associati al bosentan sono dose correlati. Alterazioni dei livelli enzimatici epatici si verificano normalmente entro le prime 26 settimane del trattamento, però potrebbero anche verificarsi più tardi nel trattamento (vedere paragrafo 4.8). È probabile che tali aumenti siano in parte dovuti all'inibizione competitiva dell'eliminazione dei sali biliari dagli epatociti ma 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 potrebbe inoltre essere aumentato se le specialità medicinali inibitrici della pompa di esportazione dei sali biliari, ad esempio rifampicina, glibenclamide e ciclosporina (vedere paragrafo 4.3 e 4.5), vengono somministrate in concomitanza con il bosentan. Sono però disponibili pochi dati a riguardo.

I livelli di aminotransferasi epatica vanno misurati prima dell'inizio del trattamento e poi ad intervalli mensili durante il trattamento con bosentan. È inoltre necessario misurare i livelli di aminotransferasi epatica 2 settimane dopo qualsiasi aumento della dose.

Raccomandazioni in caso di aumenti di ALT/AST

Livelli di ALT/AST

$> 3 \text{ e } \leq 5 \times \text{ULN}$

Raccomandazioni per il trattamento e il monitoraggio

Il risultato deve essere confermato con un secondo esame della funzionalità epatica. Se i valori vengono confermati deve essere presa la decisione, sulla base della singola persona, di continuare il trattamento con bosentan, possibilmente a dose ridotta, oppure di sospendere la somministrazione di bosentan (vedere paragrafo 4.2) e monitorare i livelli di aminotransferasi almeno ogni 2 settimane. Se tali livelli dovessero tornare ai valori osservati prima del trattamento, deve essere valutata la possibilità di continuare o riprendere la terapia con bosentan secondo le condizioni descritte di seguito.

$> 5 \text{ e } \leq 8 \times \text{ULN}$

Il risultato deve essere confermato con un secondo esame della funzionalità epatica. Se i valori vengono confermati, il trattamento deve essere sospeso e i livelli di aminotransferasi devono essere continuamente monitorati almeno ogni 2 settimane. Se i livelli di aminotransferasi ritornano ai valori osservati prima del trattamento, deve essere considerata la possibilità di riprendere la terapia con bosentan secondo le condizioni descritte di seguito.

$> 8 \times \text{ULN}$

Sospendere il trattamento e non considerare affatto la possibilità di riprendere la terapia con bosentan.

Nel caso si osservassero sintomi clinici associati a danno epatico, cioè nausea, vomito, febbre, dolori addominali, ittero, letargia o affaticamento insoliti, sindrome simil-influenzale (artralgia, mialgia, febbre), sospendere il trattamento e non considerare affatto la possibilità di riprendere la terapia con bosentan.

Ripresa del trattamento

Considerare di riprendere il trattamento con bosentan solo se i benefici potenziali della terapia con bosentan sono maggiori dei rischi potenziali e quando i livelli di aminotransferasi epatica rientrano nei valori osservati prima del trattamento. Si raccomanda di consultare un epatologo. In caso 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, poi dopo altre 2 settimane e, successivamente, in base alle raccomandazioni sopra riportate.**

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

Concentrazione emoglobinica

Il trattamento con bosentan è stato associato a diminuzioni della concentrazione emoglobinica dose correlate (vedere paragrafo 4.8). Negli studi placebo-controllati 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 le concentrazioni emoglobiniche prima di iniziare il trattamento, ogni mese durante i primi 4 mesi e, successivamente, ad intervalli trimestrali. Nel caso in cui si verificasse una diminuzione della concentrazione emoglobinica clinicamente rilevante, è necessario effettuare un'ulteriore analisi ed altre indagini per determinarne 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 ematiche (vedere paragrafo 4.8).

Donne in età fertile

Poiché bosentan può rendere inefficaci i contraccettivi ormonali, e tenendo conto del rischio che l'ipertensione polmonare peggiora in gravidanza, così come gli effetti teratogeni osservati negli animali:

- Donne in età fertile non vanno sottoposte al trattamento con bosentan a meno che non usino metodi anticoncezionali affidabili e abbiano ottenuto un esito negativo nel test di gravidanza prima del trattamento.
- I contraccettivi ormonali non possono essere l'unico metodo di contraccezione durante il trattamento con bosentan.
- Si raccomanda di eseguire ogni mese il test di gravidanza al fine di individuare precocemente un'eventuale gravidanza.

Per ulteriori informazioni, vedere 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, in caso compaiano segni di edema polmonare quando il bosentan è somministrato in pazienti con PAH, deve essere considerata la possibilità che sia associata la malattia veno-occlusiva. 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

In pazienti affetti da ipertensione polmonare e concomitante disfunzione ventricolare sinistra non sono stati condotti studi specifici. 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 durante uno studio controllato con placebo (studio AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). In questo studio si è notata una maggior incidenza di ospedalizzazione per CHF durante le prime 4–8 settimane di trattamento con bosentan, che potrebbe essere dovuta alla ritenzione dei liquidi. Durante questo studio la ritenzione dei liquidi si è manifestata con un immediato aumento di peso, una minore concentrazione di emoglobina e una maggiore incidenza degli edemi agli arti inferiori. Al termine dello studio non sono state riscontrate differenze nelle ospedalizzazioni totali per insufficienza cardiaca cronica e nella mortalità, fra i pazienti trattati con bosentan e quelli del gruppo placebo. Si raccomanda di controllare i pazienti in relazione agli eventuali segni di ritenzione dei liquidi (per es. aumento di peso), soprattutto se soffrono anche di una disfunzione sistolica severa. In questo caso, si raccomanda di iniziare un trattamento con diuretici o di aumentare le dosi dei diuretici, nel caso in cui tale trattamento fosse già in essere. Il trattamento con i diuretici deve essere considerato nei pazienti con segni di ritenzione dei liquidi prima dell'inizio del trattamento con bosentan.

Ipertensione arteriosa polmonare associata ad infezione da HIV

L'esperienza in studi clinici per l'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 del bosentan, per i pazienti, deve essere accuratamente monitorata ponendo una speciale attenzione, nelle fasi precoci dell'inizio del trattamento, al rischio di ipotensione e ai test di funzionalità epatica. Quando il bosentan è utilizzato in combinazione con medicinali antiretrovirali non può essere escluso un aumento a lungo termine del rischio di tossicità epatica e di eventi avversi ematologici. A causa delle potenziali interazioni, correlate all'effetto di induzione del bosentan sul CYP450 (vedere paragrafo 4.5), che potrebbero influire sull'efficacia della terapia antiretrovirale, questi pazienti dovrebbero essere seguiti attentamente anche per quanto riguarda la loro 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 del volume ventilatorio al minuto ed un calo nella saturazione di ossigeno, e il più frequente evento avverso 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 la glibenclamide, fluconazolo e rifampicina non è raccomandato. Per ulteriori dettagli fare riferimento al paragrafo 4.5.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il 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. Bisogna considerare la possibilità che l'efficacia dei medicinali metabolizzati da questi isoenzimi venga alterata. Il dosaggio di questi farmaci va modificato dopo l'inizio del trattamento, in caso di cambiamento della dose o sospensione del trattamento concomitante con bosentan.

Il bosentan è metabolizzato da CYP2C9 e CYP3A4. L'inibizione di questi isoenzimi potrebbe far aumentare la concentrazione plasmatica del bosentan (vedere chetoconazolo). L'influenza degli inibitori di CYP2C9 sulla concentrazione del bosentan non è stata studiata. La combinazione va utilizzata con cautela.

Fluconazolo e altri inibitori di CYP2C9 e CYP3A4: La somministrazione concomitante di fluconazolo che inibisce soprattutto CYP2C9, ma in una certa misura anche CYP3A4, potrebbe comportare grandi aumenti delle concentrazioni plasmatiche di bosentan. La combinazione non viene raccomandata. Per lo stesso motivo, la somministrazione concomitante di un potente inibitore di CYP3A4 (come il chetoconazolo, l'itraconazolo o il ritonavir) o di un inibitore di CYP2C9 (come il voriconazolo) con bosentan non è raccomandata.

Ciclosporina A: la co-somministrazione di bosentan e di ciclosporina (un inibitore della calcineurina) è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Quando è stata co-somministrata ciclosporina A, le concentrazioni minime iniziali di bosentan erano di circa 30 volte maggiori di quelle misurate dopo la somministrazione del solo bosentan. Allo *steady state*, le concentrazioni plasmatiche di bosentan erano di 3–4 volte maggiori di quelle raggiunte con il solo bosentan. Il meccanismo di questa interazione è molto probabilmente una inibizione del trasporto proteina-mediato del bosentan all'interno degli epatociti causata dalla ciclosporina. Le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina A (un substrato di CYP3A4) sono diminuite di circa il 50%. Ciò è probabilmente dovuto alla 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 l'aumento concentrazioni plasmatiche di bosentan analogamente alla co-somministrazione di ciclosporina A. La concomitante somministrazione di bosentan può ridurre le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus e sirolimus. Pertanto, l'uso concomitante di bosentan e tacrolimus o sirolimus non è consigliabile. I pazienti che necessitano della combinazione dovrebbero essere strettamente monitorati per gli eventi avversi correlati a bosentan e per le concentrazioni ematiche di tacrolimus e sirolimus.

Glibenclamide: la co-somministrazione di 125 mg di bosentan 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 del bosentan sono anch'esse risultate minori del 29%. È stata inoltre osservata un'incidenza maggiore di aminotransferasi elevata in pazienti sottoposti a terapia concomitante. Sia la glibenclamide che il bosentan inibiscono la pompa di esportazione dei sali biliari, il che spiegherebbe l'elevata aminotransferasi. Questa combinazione non deve essere usata. Non sono disponibili dati sull'interazione farmaco-farmaco con le altre sulfaniluree.

Rifampicina: la co-somministrazione, in 9 soggetti sani per 7 giorni, di 125 mg di bosentan due volte al giorno e di rifampicina, un potente induttore di CYP2C9 e CYP3A4, ha diminuito la concentrazione plasmatica di bosentan del 58% e questa diminuzione ha raggiunto quasi il 90% in un singolo individuo. Pertanto è attesa una riduzione significativa dell'effetto del bosentan quando è co-somministrato con rifampicina. L'uso concomitante di rifampicina e bosentan non è raccomandato. Non sono disponibili dati su altri induttori di CYP3A4, come la carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina e l'erba di San Giovanni (iperico), ma la loro concomitante somministrazione dovrebbe portare ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di 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 125 mg di bosentan due volte al giorno e di lopinavir+ritonavir 400+100 mg due volte al giorno per 9,5 giorni in volontari sani comporta concentrazioni plasmatiche iniziali di bosentan circa 48 volte più alte di 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 dal 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 altri inibitori delle proteasi potenziati, la tollerabilità del bosentan per il paziente deve essere monitorata.

Dopo co-somministrazione di bosentan per 9,5 giorni, le concentrazioni plasmatiche di lopinavir e ritonavir sono diminuite in modo clinicamente non significativo (approssimativamente del 14% e del 17% rispettivamente). Comunque la piena induzione causata dal bosentan potrebbe non essere stata raggiunta e un ulteriore calo degli inibitori delle proteasi non può essere escluso. Si raccomanda un appropriato monitoraggio della terapia HIV. Sono attesi effetti simili con altri inibitori delle proteasi potenziati con ritonavir (vedere paragrafo 4.4).

Altri agenti antiretrovirali: non possono essere fatte specifiche raccomandazioni per quanto concerne altri agenti antiretrovirali disponibili a causa della mancanza di dati. A causa della marcata epatotossicità della nevirapina, che si può aggiungere alla tossicità epatica del bosentan, tale combinazione 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 microgrammi diminuisce l'AUC di noretisterone e etinilestradiolo rispettivamente del 14% e del 31%. Tuttavia, la diminuzione della concentrazione ha raggiunto rispettivamente il 56% e 66% in alcuni soggetti. Perciò, a prescindere della via di somministrazione (es. in forma orale, iniettabile, transdermica o impiantabile), i contraccettivi a base di ormoni da soli non sono considerati metodi contraccettivi affidabili (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Warfarin: la co-somministrazione di 500 mg di bosentan due volte al giorno per 6 giorni ha ridotto le concentrazioni plasmatiche sia del S-warfarin (un substrato di CYP2C9) che del 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). Inoltre, la frequenza delle variazioni del dosaggio di warfarin nel corso dei trial dovuta alle variazioni dell'INR o ad eventi avversi è risultata simile tra i pazienti trattati con bosentan e quelli a cui era stato somministrato il placebo. Non è richiesta alcuna modifica del dosaggio di warfarin e di simili agenti anticoagulanti orali quanto viene iniziata la terapia con il bosentan ma si raccomanda di intensificare il monitoraggio di INR soprattutto durante la fase iniziale e il periodo fino alla titolazione.

Simvastatina: la co-somministrazione di 125 mg di bosentan 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%. L'uso concomitante della simvastatina non ha avuto alcun effetto sulle concentrazioni plasmatiche di bosentan. È necessario considerare il monitoraggio dei

livelli di colesterolo e un'eventuale successiva modifica del dosaggio.

Chetoconazolo: la co-somministrazione per 6 giorni di 62,5 mg di bosentan due volte al giorno con chetoconazolo, un potente inibitore di CYP3A4, ha fatto aumentare di circa due volte le concentrazioni plasmatiche di bosentan. Non è ritenuto necessario modificare la dose di bosentan. Nonostante non sia stato dimostrato in studi *in vivo*, aumenti simili delle concentrazioni plasmatiche di bosentan sono previsti con gli altri potenti inibitori di CYP3A4 (come, ad esempio, itraconazolo o ritonavir). Tuttavia, i pazienti che presentano una scarsa metabolizzazione a livello del CYP2C9 quando usano in combinazione un inibitore di CYP3A4, sono esposti ad un rischio di aumento delle concentrazioni plasmatiche di bosentan di elevata entità e di conseguenza a potenziali eventi avversi dannosi.

Epoprostenolo: i dati, limitati, ottenuti da uno studio (AC-052-356 [BREATHE-3]), nel quale 10 pazienti pediatriche hanno ricevuto in combinazione bosentan ed epoprostenolo indicano che dopo singole o ripetute somministrazioni, i valori di C_{max} e AUC del 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 cosomministrazione di 125 mg di bosentan due volte al giorno (steady state) e sildenafil 80 mg tre volte al giorno (allo steady state) somministrato 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-somministrazione.

Tadalafil: bosentan (125 mg due volte al giorno) ha ridotto l'esposizione sistemica a tadalafil (40 mg una volta al giorno) del 42% e la C_{max} del 27% in seguito alla co-somministrazione di dosi ripetute. Tadalafil non ha influenzato l'esposizione (AUC e C_{max}) a bosentan o ai suoi metaboliti.

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

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (teratogenicità, embriotossicità, vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di bosentan in gravidanza. Poiché non si conosce ancora il rischio potenziale per l'uomo bosentan è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Donne in età fertile

Prima di intraprendere un trattamento con bosentan in pazienti di sesso femminile in età fertile, bisogna accertarsi che la paziente non sia in gravidanza, siano stati adeguatamente consigliati metodi di contraccezione affidabili e che sia stata iniziata una pratica di contraccezione affidabile. Le pazienti ed i prescrittori devono essere consapevoli che, a causa di potenziali interazioni farmacocinetiche, bosentan può rendere inefficaci i contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.5). Perciò, donne in età fertile non devono utilizzare contraccettivi ormonali (in forma orale, iniettabile, transdermica o impiantabile) come unico metodo di contraccezione, ma ricorrere ad un metodo contraccettivo affidabile aggiuntivo o alternativo. Nel caso ci sia qualche dubbio su quale contraccettivo consigliare alla singola paziente, si raccomanda un consulto ginecologico. A causa del possibile fallimento della contraccezione ormonale durante il trattamento con bosentan e considerando il rischio che l'ipertensione polmonare peggiora gravemente in gravidanza, si consiglia di effettuare ogni mese un test di gravidanza durante tutto il periodo di trattamento con bosentan per permettere un precoce accertamento di una eventuale gravidanza.

Allattamento

Non è noto se il bosentan venga escreto nel latte materno umano. 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 nella concentrazione di sperma rispetto al basale di almeno il 42% dopo 3 o 6 mesi di trattamento con bosentan. Sulla base di queste evidenze e dei dati preclinici non si può 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 di bosentan sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, bosentan può indurre ipotensione, con sintomi di capogiri, visione offuscata o sincope che potrebbero alterare la capacità di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In 20 studi controllati con placebo, condotti per varie indicazioni terapeutiche, sono stati trattati con bosentan 2.486 pazienti a dosaggi giornalieri compresi tra i 100 mg ed i 2000 mg; 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 che si sono verificati in almeno l'1% dei pazienti trattati con bosentan e con una frequenza superiore di almeno lo 0,5% a quanto avvenuto nel gruppo placebo. Le più frequenti reazioni avverse sono: cefalea (11,5%), edema/ritenzione dei fluidi (13,2%), test di funzionalità epatica alterati (10,9%) e anemia/calò dell'emoglobina (9,9%).

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

Le reazioni avverse osservate nei 20 studi su bosentan controllati con placebo e nell'esperienza post marketing sono classificati in base alla frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $>1/100$ a $<1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); molto raro ($<1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

In ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente. 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 organo-sistemica	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Anemia, calo dell'emoglobina (vedere paragrafo 4.4)
	Non comune	Trombocitopenia ¹ Neutropenia ¹ , leucopenia ¹
	Non nota ¹	Anemia o calo dell'emoglobina che richiedono trasfusioni ematiche ¹
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Reazioni di 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 dell'occhio	Non nota	Visione offuscata
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni ^{1,4}
Patologie vascolari	Comune	Rossore, ipotensione ^{1,4}
Patologie respiratorie, toraciche e	Comune	Congestione nasale ¹

mediastiniche		
Patologie gastrointestinali	Comune	Reflusso gastroesofageo Diarrea
Patologie epatobiliari	Molto comune	Alterazione dei test di funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4)
	Non comune	Aumento delle amino transferasi epatiche associato ad epatite (compreso un possibile peggioramento di un'epatite preesistente) e/o ittero ¹ (vedere paragrafo 4.4)
	Raro	Cirrosi epatica, insufficienza epatica ¹
Patologie cutanee e subcutanee	Comune	Eritema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Edema, ritenzione idrica ⁵

¹ Dati ricavati dall'esperienza post-marketing, frequenze basate su modelli statistici di studi clinici controllati con placebo.

² Le reazioni di 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 nel 11,5% dei pazienti trattati con bosentan e nel 9,8% dei pazienti trattati con placebo.

⁴ Questi tipi di reazioni potevano anche essere dovute alla patologia di base.

⁵ L'edema o la ritenzione idrica sono stati riferiti nel 13,2% dei pazienti trattati con bosentan e nel 10,9% dei pazienti trattati con placebo.

Nel periodo post-marketing, dopo terapia prolungata con bosentan, sono stati riferiti in pazienti con molteplici co-morbidity ed esposti a molteplici terapie farmacologiche, rari casi di cirrosi epatica non spiegata. Ci sono anche stati rari report 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 (BREATHE 3: n = 19, età mediana 10 anni [intervallo 3-15 anni], in aperto bosentan 2 mg/kg due volte al giorno; durata del trattamento 12 settimane è stato simile a quello osservato nei trial regolatori eseguiti su pazienti adulti con PAH. Nel BREATHE 3, gli eventi avversi più frequenti sono stati rossore (21%), cefalea e alterazioni nei test di funzionalità epatica (16% ciascuno).

Un'analisi aggregata degli studi pediatrici non controllati condotti nella PAH con compresse dispersibili di bosentan 32 mg (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Extension) 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 tra 1 e 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 dell'analisi aggregata degli studi pediatrici non controllati è risultato simile a quello osservato negli studi pilota nei pazienti adulti con PAH ad eccezione delle infezioni che erano riportate con maggiore frequenza rispetto agli adulti (69,0% versus 41,3%). Questa differenza nella frequenza delle

infezioni potrebbe essere in parte dovuta ad una esposizione mediana al trattamento di più lunga durata 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 del tratto superiore delle vie respiratorie (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 e con meno di 2 anni, anche se questo dato si basa solo su 21 pazienti 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 sono comparsi nel 9% e nel 5% dei pazienti, rispettivamente.

In uno studio randomizzato controllato verso placebo condotto in pazienti PPHN (FUTURE 4) un totale di 13 neonati sono stati trattati con la formulazione in compresse dispersibili di bosentan al dosaggio 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 e diminuzione dell'emoglobina (7 e 2 pazienti), edema generalizzato (3 e 0 pazienti) e vomito (2 e 0 pazienti).

Anomalie negli esami di laboratorio

Anomalie negli esami epatici

Nel programma clinico, innalzamenti dose dipendenti delle amino transferasi epatiche si sono generalmente verificati nelle prime 26 settimane del trattamento, si sono sviluppati di solito gradualmente e nella maggioranza dei casi sono stati asintomatici. 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. Potrebbe essere possibile che tali aumenti dell'aminotransferasi si invertano spontaneamente quando si continua il trattamento utilizzando le dosi di mantenimento di bosentan o dopo una riduzione del dosaggio, ma la sospensione o cessazione potrebbe risultare necessaria (vedere paragrafo 4.4).

Nei dati integrati dei 20 studi controllati con placebo è stato osservato un aumento dei livelli di aminotransferasi epatica \geq di 3 volte rispetto al limite superiore della normalità (ULN) nell'11,2% dei pazienti trattati con il bosentan in confronto al 2,4% dei pazienti che avevano assunto il placebo. Aumenti $\geq 8 \times$ 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 ($\geq 2 \times$ 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 PAH provenienti da studi pediatrici non controllati FUTURE 1/2 e FUTURE 3/Extension, l'aumento delle aminotransferasi epatiche $\geq 3 \times$ ULN è stato osservato 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 $\geq 3 \times$ ULN durante il trattamento, tuttavia si è osservato un caso di epatite tre giorni dopo la fine del trattamento con bosentan.

Emoglobina

Negli studi controllati verso placebo in pazienti adulti, una riduzione, rispetto ai livelli di inizio studio, della concentrazione emoglobinica a livelli inferiori a 10 g/dl, è stata rilevata nell'8% dei pazienti trattati con bosentan e nel 3,9% dei pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4).

Nell'analisi aggregata di 100 bambini con PAH arruolati negli studi pediatrici non controllati FUTURE 1/2, FUTURE 3/Extension, una diminuzione della concentrazione di emoglobina al di sotto di 10 g/dL studio rispetto al basale è stata riportata nel 10% 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 presentato una

diminuzione dell'emoglobina durante il trattamento, da valori entro l'intervallo di riferimento al basale fino a valori al di sotto del limite inferiore del range di normalità durante il trattamento.

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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Il bosentan è stato somministrato in dose singola fino a 2.400 mg a soggetti sani e fino a 2.000 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 potrebbe provocare ipotensione pronunciata con necessità di supporto cardiovascolare attivo. Durante il periodo post-marketing è stato riportato un caso di sovradosaggio di 10.000 mg di bosentan presi da un paziente maschio adolescente, che ha avuto sintomi di 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 dal circolo dalla dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Anti-ipertensivi, anti-ipertensivi per l'ipertensione arteriosa polmonare, codice ATC: C02KX01

Meccanismo d'azione

Il bosentan è un duplice antagonista dei recettori dell'endotelina (ERA) con affinità per i recettori dell'endotelina sia A sia B (ET_A e ET_B). Il bosentan abbassa la resistenza vascolare sia polmonare sia sistemica con conseguente maggiore gittata cardiaca senza però aumentare la frequenza cardiaca.

Il neormone endotelina-1 (ET-1) è uno dei più potenti vasocostrittori conosciuti ed in grado inoltre di favorire la fibrosi, la proliferazione cellulare, l'ipertrofia e il rimodellamento cardiaci oltre a causare infiammazione. 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 di patologie del tessuto connettivo, tra cui ipertensione arteriosa polmonare, sclerodermia, insufficienza cardiaca acuta e cronica, ischemia miocardica, ipertensione e aterosclerosi sistemica, indicando che la ET-1 svolge un ruolo patogenetico in queste affezioni. Nei casi di ipertensione arteriosa polmonare e di insufficienza cardiaca, in assenza di antagonismo dei recettori dell'endotelina, livelli elevati di ET-1 sono fortemente correlati alla gravità e prognosi di queste affezioni.

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

Efficacia e sicurezza clinica

Modelli animali

Nei modelli animali di ipertensione polmonare, la somministrazione orale cronica del bosentan ha ridotto la resistenza vascolare polmonare ed invertito l'ipertrofia vascolare polmonare e ventricolare destra. Nel modello animale di fibrosi polmonare, il 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 soprattutto a sclerodermia) in classe funzionale III-IV OMS. Dopo 4 settimane di somministrazione di 62,5 mg di bosentan due volte al giorno, il dosaggio di mantenimento studiato in questi studi è stato di 125 mg due volte al giorno in AC-052-351 e di 125 mg due volte al giorno e di 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 una combinazione 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.

L'endpoint primario di ogni studio è stato il cambiamento della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (6-minute walk distance test) dopo 12 settimane, per il primo studio, e dopo 16 settimane per il secondo. 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 a piedi rispetto ai valori basali sono risultati rispettivamente di 76 metri ($p = 0,02$; prova t) e 44 metri ($p = 0,0002$; test U di Mann-Whitney) all'endpoint primario di ogni studio. Le differenze tra i due gruppi di 125 mg due volte al giorno e di 250 mg due volte al giorno non sono risultate statisticamente significative ma si è notata una tendenza a favore di una maggiore capacità a fare esercizio fisico nel gruppo trattato con 250 mg due volte al giorno.

Il miglioramento della distanza percorsa è risultato chiaro dopo 4 settimane di trattamento e chiaramente evidente dopo 8 settimane di terapia 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 dell'OMS e della dispnea nei 95 pazienti randomizzati al gruppo trattato con 125 mg di bosentan due volte al giorno negli studi controllati con placebo, si è riscontrato che alla settimana 8, 66 pazienti avevano riportato un miglioramento, 22 erano stabili e 7 erano deteriorati. Dei 22 pazienti con condizioni stabili alla settimana 8, 6 sono migliorati alla settimana 12/16 e 4 deteriorati rispetto all'inizio. Dei 7 pazienti le cui condizioni erano deteriorate alla settimana 8, 3 sono migliorati alla settimana 12/16 e 4 deteriorati rispetto all'inizio dello studio.

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 come classe funzionale III WHO all'inizio dello studio mentre 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 al gruppo placebo. Il trattamento con bosentan è stato associato ad una significativa diminuzione del tasso di peggioramento clinico rispetto al placebo a 28 settimane (rispettivamente 10,7% contro 37,1%; $p = 0,0015$).

In uno studio randomizzato, 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 dei 6 minuti di marcia al baseline di 435 metri) hanno ricevuto, per 6 mesi, bosentan 62,5 mg due volte al giorno per 4 settimane proseguendo poi con 125 mg due volte al giorno ($n = 93$) o placebo ($n = 92$). I pazienti arruolati erano pazienti PAH mai trattati specificatamente ($n = 156$) o erano pazienti trattati con dosi stabili di sildenafil ($n = 29$). Gli endpoints co-primari sono stati: la variazione percentuale rispetto al baseline nelle resistenze

vascolari polmonari (PVR) e la variazione rispetto al baseline nella distanza percorsa nel test dei 6 minuti di marcia al sesto mese rispetto al placebo. La tabella sotto illustra le analisi pre-specificate del protocollo.

	PVR (dyn.sec/cm ⁵)		Test dei 6 minuti di marcia (m)	
	Placebo (n=88)	Bosentan(n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Valore baseline (BL); media (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Cambio dal BL; media (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Effetto del trattamento	-22,6		1	
95% CL	-34, --		-4,4	
P-value	<		0,075	

PVR = pulmonary vascular resistance (resistenze vascolari polmonari)

Il trattamento con bosentan è stato associato con una riduzione nel tasso di peggioramento clinico, il peggioramento clinico è stato definito da un aggregato di eventi: progressione dei sintomi, ospedalizzazione per PAH e decesso poi comparato a quanto avvenuto nel gruppo placebo (riduzione del rischio proporzionale pari al 77%, 95% CI 20%-94%, p = 0,0114). L'effetto del trattamento è stato caratterizzato da un miglioramento della componente progressione sintomatica. C'è stata una ospedalizzazione correlata al peggioramento della PAH nel gruppo bosentan e tre ospedalizzazioni nel gruppo placebo. È avvenuto solo un decesso per ogni gruppo di trattamento durante i sei 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 dell'open-label 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 open-label, se necessario, i pazienti potevano ricevere un trattamento aggiuntivo per la PAH. Alla maggior parte dei pazienti era stata diagnosticata una 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 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 qualunque causa, trapianto polmonare, settostomia atriale o inizio di terapia con prostanoidi per via endovena 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 dell'open-label sono sconosciuti.

In uno studio prospettico, multi-centrico, randomizzato doppio-cieco, placebo-controllato (AC-052-405[BREATHE 5]), in pazienti con PAH 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 è stato dimostrare che bosentan non peggiora l'ipossiemia. Dopo 16 settimane bosentan ha aumentato, a confronto con placebo (n= 17 pazienti), la saturazione media di ossigeno dell'1,0% (95% CI - 0,7% - 2,8%) dimostrando che bosentan non ha peggiorato l'ipossiemia. Le resistenze vascolari polmonari medie si sono significativamente ridotte nel gruppo bosentan (con un effetto predominante osservato nel sottogruppo dei pazienti con shunt intracardiaco bidirezionale). Dopo 16 settimane, l'aumento medio nella distanza percorsa nel test dei 6 minuti di marcia, corretto con placebo, è stato di 53 metri (p = 0,0079) riflettendo un miglioramento nella capacità di esercizio. Ventisei pazienti hanno continuato a ricevere bosentan nella fase di estensione dell'open-label 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 eseguito su 16 pazienti, con ipertensione arteriosa polmonare, in classe funzionale WHO III associata ad infezione HIV. I pazienti sono stati trattati con 62,5 mg di bosentan 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, ci sono stati significativi miglioramenti, rispetto all'inizio dello studio, nella capacità di esercizio: un aumento medio nella distanza percorsa nel test dei 6 minuti di marcia di + 91,4 metri su 332,6 metri di media all'inizio (p < 0,001). Non si può trarre una conclusione formale relativamente agli effetti del bosentan sulla 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 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 \pm 0,7 anni (minimo: 0,1; massimo: 3,3 anni) e i pazienti sono stati osservati per una media di 2,0 \pm 0,6 anni. Alla maggioranza dei pazienti è stata diagnosticata una ipertensione polmonare primitiva (72%) in III classe funzionale OMS (84%). In tutta questa popolazione le stime di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier erano del 93% e del 84% rispettivamente dopo 1 e 2 anni dall'inizio del trattamento con bosentan. Le stime della 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)

Le compresse rivestite con film di bosentan sono state valutate nel corso di uno studio in aperto, non controllato, in 19 pazienti in età pediatrica affetti da ipertensione arteriosa polmonare con età compresa tra 3 e 15 anni. Questo studio è stato disegnato fondamentalmente come studio di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2). I pazienti avevano ipertensione polmonare primitiva (10 pazienti), ipertensione arteriosa polmonare associata a cardiopatie congenite (9 pazienti) ed erano, al basale, in classe funzionale OMS II (n=15 pazienti, 79%) o classe III (n=4 pazienti, 21%). I pazienti sono stati suddivisi a seconda del peso in tre gruppi e sottoposti a un dosaggio di bosentan 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 il dosaggio di epoprostenolo è rimasto costante per tutta la durata dello studio. L'età media era tra 3-15 anni.

I parametri emodinamici sono stati misurati in 17 pazienti. L'indice cardiaco è aumentato di 0,5 l/min/m², la pressione arteriosa polmonare media è diminuita di 8 mmHg e le PVR sono diminuite di 389 dyn·sec·cm⁻⁵, rispetto all'inizio dello studio. Questi miglioramenti emodinamici, rispetto all'inizio dello studio, sono risultati simili con o senza la co-somministrazione di epoprostenolo. Le variazioni nei parametri dei test di esercizio alla settimana 12, rispetto all'inizio dello studio, sono risultate altamente variabili e nessuna di queste è stata significativa.

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

Il FUTURE 1 era 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 dai 2 agli 11 anni. Era stato inizialmente disegnato come uno studio di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2). Al basale i pazienti avevano PAH idiopatica (31 pazienti [86%]) o familiare (5 pazienti [14%]) ed erano in classe funzionale OMS II (n=23 pazienti, 64%) o classe III (n=13 pazienti, 36%). Nello studio FUTURE 1 l'esposizione mediana al trattamento è stata 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 al dosaggio 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, nello studio FUTURE 1, 9 pazienti assumevano epoprostenolo. 9 pazienti cominciarono 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 è stata di 78,9%. La stima Kaplan-Meier della sopravvivenza complessiva a 2 anni è stata del 91,2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)

In questo studio randomizzato in aperto con compresse dispersibili da 32 mg, 64 bambini dai 3 mesi agli 11 anni di età, con PAH stabile sono stati randomizzati al trattamento di 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 i 2 anni e gli 11 anni, 15 (23,4%) avevano tra gli 1 e i 2 anni e 6 pazienti (9,4%) avevano dai 3 mesi a 1 anno di età. Lo studio è stato disegnato primariamente come uno studio di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2) e gli endpoint di efficacia erano solo esplorativi. L'etiologia della PAH in accordo con la classificazione di Dana Point comprendeva PAH idiopatica (46%), 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 OMS I (n=19

pazienti, 29%), classe II (n=27 pazienti, 42 %) o in classe III (n=18 pazienti, 28%) all'inizio del trattamento in studio. All'inizio dello studio i pazienti erano trattati con terapie per la PAH (più frequentemente con inibitori della PDE-5 [sildenafil] da soli [35,9%], con bosentan da solo [10,9%] e con una combinazione di bosentan, iloprost e sildenafil nel 10,9% dei pazienti) e hanno proseguito il loro trattamento per la PAH nel corso dello studio.

All'inizio dello studio meno della metà dei pazienti inclusi (45,3%=29/64) assumeva bosentan da solo non combinato con altri farmaci per la PAH, il 40,6% (26/64) è rimasto in monoterapia con bosentan durante le 24 settimane dello studio senza presentare peggioramenti della PAH. L'analisi della popolazione globale inclusa (64 pazienti) ha mostrato che la maggioranza dei pazienti è rimasta almeno stabile (cioè, senza deterioramento) sulla base della valutazione della classe funzionale OMS non specifica per pazienti pediatriche (97% nella posologia due volte al giorno e 100% nella posologia tre volte al giorno) e sulla base dell'impressione globale del clinico (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 è stata del 96,9% e 96,7% nei gruppi con posologia due volte al giorno e con posologia tre volte al giorno, rispettivamente.

Non ci sono state evidenze di alcun beneficio clinico con i 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 verso placebo, randomizzato, condotto su neonati pretermine o nati a termine (età gestazionale 36-42 settimane) con PPHN. I pazienti con risposta subottimale all'inalazione di ossido nitrico (iNO) anche dopo 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 aggiuntivo di bosentan in questa popolazione:

- Il tempo mediano necessario al completo svezzamento dall'iNO è stato di 3,7 giorni (95% (intervallo di confidenza) 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 al 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 avuto 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 di farmaco. Questo paziente ha recuperato entro i 60 giorni del periodo di follow-up.

Combinazione con epoprostenolo

La combinazione 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 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, bosentan verso placebo, ha arruolato 33 pazienti tutti affetti da grave ipertensione arteriosa polmonare in terapia concomitante con epoprostenolo. Lo studio AC-052-356 era in aperto non controllato; 10 dei 19 pazienti in età pediatrica sono stati sottoposti a un trattamento concomitante di bosentan e epoprostenolo durante le 12 settimane dello studio. Il profilo di sicurezza della combinazione non ha differito da quello atteso da ogni singolo componente e la terapia di combinazione è risultata ben tollerata sia dai bambini sia dagli adulti. Il beneficio clinico della combinazione non è stato dimostrato.

Sclerosi sistemica con ulcere digitali attive

Due studi randomizzati, doppio cieco, multicentrici, placebo-controllati 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 una storia clinica di ulcere digitali entro l'anno precedente). Nello studio AC-052-331, i pazienti dovevano avere almeno una ulcera digitale di recente sviluppo e, tra entrambi gli studi, 85% dei pazienti aveva ulcere digitali in atto all'inizio dello studio. Dopo 4 settimane di bosentan 62,5 mg due volte al giorno, la dose di mantenimento di bosentan, in entrambi questi studi è stata 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 per le ulcere digitali sono stati permessi solo se erano rimasti costanti per almeno un mese prima di iniziare il trattamento e durante il periodo in doppio cieco dello studio.

Il numero di nuove ulcere digitali dall'inizio dello studio alla fine è stato l'end-point 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 del trattamento in doppio cieco, i pazienti nel gruppo bosentan hanno sviluppato in media 1,4 nuove ulcere digitali contro 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 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 inoltre era maggiore il tempo per lo sviluppo di ogni nuova ulcera digitale successiva rispetto ai pazienti in placebo. L'effetto del 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 nessun effetto del bosentan sul tempo di guarigione delle ulcere digitali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

In soggetti sani bosentan dimostra 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 elevate, C_{max} e il valore AUC aumentano meno che proporzionalmente rispetto alla dose.

Assorbimento

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

Distribuzione

Il bosentan è altamente legato (> 98%) alle proteine plasmatiche, soprattutto all'albumina. Il bosentan non penetra gli 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 endovena.

Biotrasformazione ed eliminazione

Dopo un singolo dosaggio di 250 mg somministrato per endovena, la clearance è risultata di 8,2 l/h. L'emivita dell'eliminazione terminale ($t_{1/2}$) è risultata di 5,4 ore.

In seguito a dosaggio multiplo, le concentrazioni plasmatiche di bosentan diminuiscono gradualmente al

50%–65% di quelle riscontrate dopo la somministrazione di una singola dose. Tale diminuzione è probabilmente dovuta all'autoinduzione degli enzimi epatici metabolizzanti. Condizioni di equilibrio dinamico si raggiungono entro 3–5 giorni.

Il 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 orale somministrata viene recuperata nell'urina.

Il bosentan forma tre metaboliti e solo uno di questi è farmacologicamente attivo. Questo metabolita è prevalentemente escreto attraverso la bile immodificato. 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.

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

In vitro i dati hanno dimostrato che il 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 il bosentan aumenti le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati da questi isoenzimi.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

In base al range investigato di ogni variabile, non si prevede che la farmacocinetica del bosentan sia influenzata da sesso, peso corporeo, razza o età nella popolazione adulta in misura rilevante.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica è stata studiata nei pazienti pediatrici in 4 studi clinici (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE 3, FUTURE 4 vedi 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 i dati farmacocinetici di somministrazioni orali singole e ripetute della formulazione di bosentan in compresse rivestite con film in 19 bambini con età compresa tra i 3 e i 15 anni, affetti da ipertensione arteriosa polmonare (PAH) trattati con dosaggi basati sul loro peso corporeo con 2 mg/kg due volte al giorno. In questo studio l'esposizione al bosentan nel tempo si è ridotta in modo coerente alle note proprietà auto-induttive del 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 ipertensione arteriosa polmonare che ricevevano 125 mg due volte al giorno. Allo stato stabile la concentrazione sistemica nei pazienti pediatrici che pesavano tra 10 e 20 kg, tra 20 e 40 kg e oltre i 40 kg era rispettivamente del 43%, del 67% e del 75% della concentrazione sistemica negli adulti.

Nello studio (AC-052-365 [FUTURE 1]), le compresse dispersibili sono state somministrate a 36 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 11 anni con PAH. Non è stata osservata proporzionalità del dosaggio in quanto le concentrazioni plasmatiche del bosentan allo stato stabile e l'AUC erano simili ai dosaggi orali di 2 e 4 mg/kg (AUC_τ 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 alla concentrazione in pazienti adulti trattati con un dosaggio 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] utilizzando compresse dispersibili, l'esposizione a bosentan nei pazienti trattati con 2 mg/kg due volte al giorno è risultata comparabile a quella dello studio FUTURE 1. Nella popolazione complessiva (n=31) la somministrazione di 2 mg/kg due volte al giorno è risultata in una esposizione giornaliera di 8.535 ng·h/mL (l'AUC_τ era di 4.268 ng·h/mL). Nei pazienti tra i 3 mesi e 2 anni di età l'esposizione giornaliera è stata di 7.879 ng·h/mL; l'AUC_τ è stata di 3.939 ng·h/mL (CV: 72%). Nei pazienti tra 3 mesi e 1 anno (n=2), l'AUC_τ è stata di 5.914 ng·h/mL (CV: 85%) e nei pazienti tra 1 e 2 anni (n=7) l'AUC_τ è stata di 3.507 ng·h/mL (CV: 70%). Nei pazienti con più di 2 anni (n=22) l'esposizione giornaliera è stata di 8.820 ng·h/mL, l'AUC_τ è stata di 4.410 ng·h/mL (CV: 58%). Il dosaggio di bosentan 2

mg/kg per tre volte al giorno non ha aumentato l'esposizione giornaliera, l'esposizione giornaliera è stata di 7.275 ng·h/mL (CV: 83%, n=27).

Sulla base dei risultati ottenuti negli studi BREATHE-3, FUTURE 1 e FUTURE 3, sembra che la concentrazione del bosentan raggiunga un plateau a dosaggi 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 determineranno una concentrazione maggiore del 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 dosaggio, risultando in una bassa esposizione (AUC₀₋₁₂ nel sangue intero: 164 ng·h/mL, n=11). Allo stato stabile l'AUC_τ nel sangue è stata di 6.165 ng·h/mL (CV: 133%, n=7), simile all'esposizione osservata nei pazienti adulti con PAH trattati con 125 mg due volte al giorno e prendendo in considerazione un rapporto di distribuzione sangue/plasma di 0,6.

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

Compromissione epatica

Non sono stati osservati cambiamenti farmacocinetici rilevanti in pazienti con lieve alterazione della funzionalità epatica (Classe A di Child-Pugh). L'AUC di stato stabile del bosentan è risultato del 9% più alto mentre l'AUC del metabolita attivo, Ro 48-5033, del 33% più elevato in pazienti affetti da lieve alterazione della funzionalità epatica rispetto ai volontari sani.

L'impatto di una moderata alterazione della funzionalità epatica (classe Child-Pugh B) sulla farmacocinetica del bosentan e del suo metabolita primario Ro 48-5033 è stata valutata in uno studio che ha riguardato 5 pazienti (classe Child-Pugh B) con ipertensione polmonare associata ad ipertensione portale e 3 pazienti con ipertensione arteriosa polmonare da altre cause e normale funzionalità epatica. Nei pazienti in classe B di Child-Pugh, l'AUC media (95% CI) allo steady-state di bosentan 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 4,7 volte e 12,4 volte maggiori rispetto ai pazienti con normale funzionalità epatica (bosentan: AUC media [95% CI]: 76,1 [9,07-638] ng·h/mL; Ro 48-5033: AUC media [95% CI] 8,57 [1,28-57,2] ng·h/mL). Nonostante il ridotto numero di pazienti arruolati e con elevata variabilità, questi dati indicano un marcato incremento dell'esposizione al bosentan ed al suo metabolita primario Ro 48-5033 nei pazienti con moderata alterazione della funzionalità epatica (classe B di Child-Pugh).

La farmacocinetica del bosentan non è stata studiata in pazienti affetti da alterata funzionalità epatica della classe C di Child-Pugh. Bosentan è controindicato nei pazienti con alterazione della funzionalità epatica da moderata a grave e cioè classe Child-Pugh B o C (vedere paragrafo 4.3).

Danno renale

In pazienti che presentano una grave alterazione della funzionalità renale (clearance della creatinina di 15–30 mL/min), le concentrazioni plasmatiche di bosentan sono diminuite di circa il 10%. I livelli plasmatici dei metaboliti del bosentan sono aumentati di quasi il doppio in questi pazienti rispetto a soggetti con normale funzionalità renale. Non è necessario modificare la dose in pazienti con alterata funzionalità renale. Non vi è una specifica esperienza clinica relativamente ai pazienti sottoposti a dialisi. In base alle proprietà fisicochimiche e all'alto livello di legame proteico, non si prevede che il bosentan venga rimosso dal circolo dalla dialisi in misura significativa (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Uno studio sulla cancerogenicità di 2 anni 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 di circa 2–4 volte quelle ottenute con la dose terapeutica nell'uomo. Nei 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 delle cellule follicolari tiroidee nei ratti maschi, ma non nelle femmine, trattati a concentrazioni plasmatiche di circa 9–14 volte quelle ottenute con la dose

terapeutica nell'uomo. Il bosentan è risultato negativo nei test di genotossicità. È stato osservato un lieve squilibrio ormonale tiroideo indotto dal bosentan nei ratti. Tuttavia non vi è evidenza del fatto che il bosentan abbia un effetto sulla funzione della tiroide (tiroxina, TSH) negli uomini.

Non è conosciuto l'effetto del bosentan sulla funzione mitocondriale.

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

Lo sviluppo di atrofia testicolare tubulare e una compromessa fertilità sono stati associati alla somministrazione di antagonisti dei recettori dell'endotelina nei roditori.

In studi sulla fertilità condotti su ratti maschi e femmine, non si sono osservati effetti negativi sul numero di spermatozoi, sulla motilità e vitalità, 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; e neppure effetti avversi sullo sviluppo dell'embrione prima dell'impianto o al momento dell'impianto.

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

Tuttavia nessun effetto sui parametri ricercati (sviluppo generale, crescita, funzionalità sensoriale e cognitiva, capacità riproduttiva) è stato rilevato nei ratti neonati maschi e femmine ad una esposizione di 7 volte (per i maschi) e di 19 volte (femmine) l'esposizione terapeutica nell'uomo al Giorno 21 post partum. In età adulta (69 Giorni post partum) non sono stati rilevati effetti di bosentan a 1,3 volte (maschi) e 2,6 volte (femmine) il dosaggio terapeutico nei bambini con PAH.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Amido di mais
Amido (di mais) pregelatinizzato
Sodio amido glicolato (tipo A)
Povidone (K-90)
Sodio laurilsolfato
Dibeenato di glicerina
Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E171)
Triacetina
Talco
Ossido di ferro giallo (E172)

Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVdC/PVC/Al in confezioni da 14, 14x1 (blister per dose unitaria), 28 x1 (blister per dose unitaria), 56, 56 x 1 (blister per dose unitaria), 112, 112, x1 (blister per dose unitaria).

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

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 042590012 - "62,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 042590024 - "62,5 mg compresse rivestite con film" 14x1 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 042590036 - "62,5 mg compresse rivestite con film" 28x1 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 042590048 - "62,5 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 042590051 - "62,5 mg compresse rivestite con film" 56x1 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 042590063 - "62,5 mg compresse rivestite con film" 112 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 042590075 - "62,5 mg compresse rivestite con film" 112x1 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 042590087 - "125 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 042590099 - "125 mg compresse rivestite con film" 14x1 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 042590101 - "125 mg compresse rivestite con film" 28x1 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 042590113 - "125 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 042590125 - "125 mg compresse rivestite con film" 56x1 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 042590137 - "125 mg compresse rivestite con film" 112 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 042590149 - "125 mg compresse rivestite con film" 112x1 compresse in blister PVDC/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dara della prima autorizzazione: 03 settembre 2014

Data del rinnovo più recente: 23 ottobre 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco