RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 62,5 mg di bosentan (corrispondenti a 64,541 mg di bosentan monoidrato).
Ogni compressa rivestita con film contiene 125 mg di bosentan (corrispondenti a 129,082 mg di bosentan monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

62,5 mg: compresse rivestite con film di colore arancione chiaro, rotonde, biconvesse di 6 mm di diametro.
125 mg: compresse rivestite con film di colore arancione chiaro, ovali, biconvesse di dimensioni 11 x 5 mm.

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.
L'efficacia è stata dimostrata 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 Welding 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 deve essere iniziato e monitorato solo da un medico che ha esperienza nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare.

Adulti

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2017
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

In pazienti adulti, il trattamento con Bosentan Welding deve essere iniziato con una dose di 62,5 mg due volte al giorno per 4 settimane ed aumentata poi alla dose di mantenimento di 125 mg due volte al giorno. Le medesime raccomandazioni si applicano alla reintroduzione di Bosentan Welding 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 con PAH con età da 1 anno a 15 anni erano mediamente inferiori rispetto ai 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 né aumentando la dose né aumentando la frequenza delle somministrazioni si dovrebbe osservare un ulteriore beneficio clinico.

Sulla base di questi risultati farmacocinetici, quando viene utilizzato in bambini con la PAH di età uguale o superiore a 1 anno, la dose raccomandata di inizio terapia e di mantenimento è di 2 mg/kg al mattino ed alla sera.

Nella pratica clinica usuale nei neonati con ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN), i benefici del bosentan non sono stati dimostrati. Non si possono fare raccomandazioni sulla posologia (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Con questo medicinale non è possibile la somministrazione di 2 mg/kg di bosentan nei bambini con un peso corporeo inferiore a 31 kg. Per questi pazienti è necessaria una compressa di bosentan di dosaggio inferiore.

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 Welding 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 Welding, potrebbero avere una risposta favorevole dopo un trattamento addizionale di 4–8 settimane.

In caso di deterioramento clinico tardivo nonostante la terapia con Bosentan Welding (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 Welding 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 paragrafi 4.4 e 5.1).

Sospensione del trattamento

Sono scarse le esperienze fatte relativamente alla sospensione improvvisa della terapia con Bosentan Welding in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare. Non esistono prove a sostegno di un grave rimbalzo. Tuttavia, per evitare la possibile insorgenza di un 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 Welding, tale sospensione va effettuata gradualmente mentre viene introdotta una terapia alternativa.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2017
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

Sclerosi sistemica con ulcere digitali attive

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

Adulti
Il trattamento con Bosentan Welding deve essere 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 Welding 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 pediatrici con questa patologia.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione epatica

Bosentan Welding 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).

Pazienti con compromissione renale

Nei pazienti affetti da compromissione 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 di oltre 65 anni.

Modo di somministrazione
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 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)

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2017
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

- 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 Welding non è stata stabilita per i pazienti affetti da grave ipertensione arteriosa polmonare. Si deve 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 l'equilibrio tra benefici e rischi del bosentan nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare in classe funzionale WHO I.

La terapia con Bosentan Welding deve essere iniziata solo se la pressione arteriosa sistolica sistemica è maggiore di 85 mmHg.

Bosentan Welding 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 dipendenti. Variazioni dei livelli enzimatici epatici si verificano normalmente entro le prime 26 settimane del trattamento però 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 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 paragrafo 4.3 e 4.5), vengono somministrati in concomitanza con il bosentan. Sono però disponibili dati limitati a riguardo.

I livelli di aminotransferasi epatiche devono essere misurati prima dell'inizio del trattamento e poi ad intervalli mensili durante il trattamento con Bosentan Welding. Inoltre i livelli di aminotransferasi epatica devono essere misurati 2 settimane dopo qualsiasi aumento della dose.

Raccomandazioni in caso di aumenti di ALT/AST

Raccomandazioni per il trattamento e il monitoraggio dei livelli di ALT/AST
> 3 e ≤ 5 × ULN: 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 Welding, possibilmente a dose ridotta, oppure di sospendere la somministrazione di Bosentan Welding (vedere paragrafo 4.2). Monitorare i livelli di aminotransferasi almeno ogni 2 settimane. Se tali livelli dovessero tornare ai valori osservati prima del trattamento, valutare la possibilità di continuare o riprendere la terapia con Bosentan Welding 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, sospendere il trattamento e monitorare i livelli di aminotransferasi 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 Welding secondo le condizioni descritte di seguito.
> 8 × ULN: Sospendere il trattamento e non considerare affatto la possibilità di riprendere la terapia con

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2017
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 Welding.

Nel caso si osservassero sintomi clinici associati di danno epatico, cioè nausea, vomito, febbre, dolori addominali, ittero, letargia o affaticamento insoliti, sindromi simili all'influenza (artralgia, mialgia, febbre), **sospendere il trattamento e non considerare affatto la possibilità di riprendere la terapia con Bosentan Welding**.

Ripresa del trattamento
Considerare di riprendere il trattamento con Bosentan Welding solo se i benefici potenziali della terapia con Bosentan Welding sono maggiori dei rischi potenziali e quando i livelli di aminotransferasi epatica rientrano nei valori osservati prima del trattamento. Si consiglia di consultare un epatologo. In caso venga ripresa la terapia con Bosentan Welding, è necessario seguire le linee guida descritte dettagliatamente nel paragrafo 4.2.
I livelli di aminotransferasi vanno 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 correlata (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 di globuli rossi (vedere paragrafo 4.8).

Donne in età fertile

Tenendo conto che Bosentan Welding può rendere inefficace la terapia contraccettiva ormonale, che l'ipertensione polmonare può aggravarsi durante la gravidanza nonché degli effetti teratogeni osservati negli animali:

- Il trattamento con Bosentan Welding non deve essere iniziato nelle donne in età fertile a meno che non usino metodi anticoncezionali affidabili e abbiano ottenuto un esito negativo nel test di gravidanza prima del trattamento
- Durante il trattamento con Bosentan Welding 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, in caso compaiano segni di edema polmonare quando Bosentan Welding 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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2017
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 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 preso in considerazione nei pazienti con segni di ritenzione dei liquidi prima dell'inizio del trattamento con Bosentan Welding.

Ipertensione arteriosa polmonare associata ad infezione da HIV

L'esperienza in studi clinici per l'utilizzo di Bosentan Welding 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 Welding viene iniziato in pazienti che necessitano di inibitori delle proteasi potenziati con ritonavir, la tollerabilità del Bosentan Welding, 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 possono influire sull'efficacia della terapia antiretrovirale, questi pazienti devono 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 della ventilazione 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 Welding e ciclosporina A è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).
L'uso concomitante di Bosentan Welding con glibenclamide, fluconazolo e rifampicina non è raccomandato. Per ulteriori dettagli far riferimento al paragrafo 4.5

La somministrazione concomitante di Bosentan Welding sia con un inibitore di CYP3A4 che con un inibitore di CYP2C9 deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2017
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

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 Welding. Bisogna 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, in caso di cambiamento della dose o sospensione del trattamento concomitante con Bosentan Welding.

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

Fluconazolo ed 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. La combinazione non viene raccomandata. Per lo stesso motivo, la somministrazione concomitante di un potente inibitore di CYP3A4 (come il ketoconazolo, l'itraconazolo o il ritonavir) o di un inibitore di CYP2C9 (come il voriconazolo) con Bosentan Welding non è raccomandata.

Ciclosporina A:
la co-somministrazione di Bosentan Welding e di ciclosporina A (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 delle concentrazioni plasmatiche di bosentan analogamente alla co-somministrazione di ciclosporina A. La concomitante somministrazione di Bosentan Welding può ridurre le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus e sirolimus. Pertanto, l'uso concomitante di Bosentan Welding e tacrolimus o sirolimus non è consigliato. I pazienti che necessitano della combinazione devono essere strettamente monitorati per gli eventi avversi correlati a Bosentan Welding 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:

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2017
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

In 9 volontari sani, la co-somministrazione per 7 giorni di bosentan 125 mg due volte al giorno insieme alla rifampicina, un potente induttore di CYP2C9 e CYP3A4, riduce le concentrazioni plasmatiche di bosentan del 58%; tale riduzione può raggiungere quasi il 90% in un singolo individuo. Pertanto, è prevista una significativa riduzione degli effetti del bosentan quando viene co- somministrato con la rifampicina. L'uso concomitante di rifampicina a Bosentan Welding non è raccomandato. I dati su altri induttori del CYP3A4 come la carbamazepina, il fenobarbitale, la fenitoina e l'erba di San Giovanni non sono disponibili, 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 con ritonavir, la tollerabilità del Bosentan Welding 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 non clinicamente significativo (all'incirca rispettivamente del 14% e del 17%); tuttavia 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 può sommarsi 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 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). Inoltre, la frequenza delle variazioni del dosaggio di warfarin nel corso degli studi 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2017
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

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. Deve essere preso in considerazione il monitoraggio dei livelli di colesterolo e un'eventuale successiva modifica del dosaggio.

Ketoconazolo:
La co-somministrazione per 6 giorni di 62,5 mg di bosentan due volte al giorno con ketoconazolo, 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 Welding. 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 pediatrici 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 co-somministrazione 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-somministazione.

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
Gli studi di interazione sono stati effettuati solo su pazienti 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. Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Bosentan Welding è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Uso in donne in età fertile

Prima di intraprendere un trattamento con Bosentan Welding in donne 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 medici prescrittori devono essere consapevoli che, a causa di potenziali interazioni farmacocinetiche, Bosentan Welding può rendere

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2017
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

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 addizionale 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 Welding e considerando che l'ipertensione polmonare peggiora gravemente in gravidanza, si raccomanda di effettuare ogni mese un test di gravidanza durante tutto il periodo di trattamento con Bosentan Welding 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 Welding.

Fertilità

Studi condotti su animali hanno evidenziato effetti a livello dei testicoli (vedere paragrafo 5.3). In uno studio effettuato per valutare l'azione del bosentan sulla funzionalità testicolare in pazienti maschi con PAH, 8 pazienti su 24 hanno mostrato una diminuzione nella concentrazione dello sperma dall'inizio dello studio 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 effettuati specifici studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, Bosentan Welding potrebbe indurre ipotensione con possibili capogiri o sincope che possono 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 furono definite come eventi che si presentano in almeno 1% dei pazienti trattati con bosentan e con una frequenza superiore di almeno lo 0,5% a quanto avvenuto nel gruppo placebo. Le reazioni avverse più frequenti sono: cefalea (11,5%), edema/ritenzione dei fluidi (13,2%), test di funzionalità epatica alterati (10,9%) e anemia/calo dell'emoglobina (9,9%).

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 classificati in base alla frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (da >1/100 a <1/10); non comune (da ≥1/1.000 a <1/100); raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2017
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

Classificazione organo-sistemica	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Anemia, calo dell'emoglobina (vedere paragrafo 4.4)
	Non noto	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 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 cardiache	Comune	Palpitazioni [1,4]
Patologie vascolari	Comune	Rossore, ipotensione [1, 4]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Congestione nasale[1]
Patologie gastrointestinali	Comune	Reflusso gastroesofageo Diarrea
Patologie epatobiliari	Molto comune	Alterazione dei test di funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4)
	Non comune	Aumenti delle aminotransferasi epatiche associate 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 idrica[5]

[1] Dati derivati dall'esperienza post-marketing, frequenze basate su modelli statistici di dati di studi clinici placebo-controllati
[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 nell'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 comorbidità ed esposti a molteplici terapie farmacologiche, rari casi di cirrosi epatica non spiegata. Ci sono anche stati rari casi di insufficienza epatica. Questi casi rinforzano l'importanza della

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2017
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

stretta aderenza al programma di monitoraggio mensile della funzionalità epatica per l'intera durata del trattamento con Bosentan Welding (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], in aperto 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. Nel BREATHE 3, le reazioni avverse 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/Estensione) 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 era simile a quello osservato negli studi pilota nei pazienti adulti con PAH ad eccezione per le 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 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 del tratto superiore delle vie respiratorie (25%), ipertensione (arteriosa) polmonare (20%), rinofaringite (17%), febbre (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 aminotransferasi 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 la dose di mantenimento di bosentan o dopo una riduzione del dosaggio, ma la sospensione o cessazione potrebbe risultare necessaria (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2017
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

Nei dati integrati dei 20 studi controllati con placebo è stato osservato un aumento dei livelli di aminotransferasi epatica ≥ 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 ≥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 PAH provenienti da studi pediatrici non controllati FUTURE1/2 e FUTURE 3/Estensione, l'aumento delle aminotransferasi epatiche ≥ 3 × 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 ≥ 3 × 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 FUTURE1/2, FUTURE 3/Estensione, una diminuzione della concentrazione di emoglobina al di sotto di 10 g/dL dall'inizio dello studio 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 manifestato una diminuzione dell'emoglobina durante il trattamento, da valori entro l'intervallo di riferimento all'inizio dello studio fino al di sotto del più basso valore del limite.

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

Il 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 potrebbe provocare ipotensione marcata 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. 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 dal circolo dalla dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2017

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

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri anti-ipertensivi, 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 (ETA e ETB). Il bosentan abbassa la resistenza vascolare sia polmonare sia sistemica con conseguente maggiore gittata cardiaca senza però aumentare la frequenza cardiaca.

Il neurormone 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 cardiaco oltre a causare infiammazione. Questi effetti vengono mediati dall'endotelina che si lega ai recettori ETA e ETB 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 alla prognosi di queste affezioni.

Il bosentan compete con ET-1 e altri peptidi ET per il legame con i recettori ETA e ETB con un'affinità leggermente superiore per i recettori ETA (Ki = 4,1–43 nanomolare) rispetto ai recettori ETB (Ki = 38–730 nanomolare). Il 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 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 WHO III-IV. 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. Il gruppo di controllo riceveva 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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2017
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

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 del WHO 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 WHO III 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 basale 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 = 56) o erano pazienti trattati con dosi stabili di sildenafil (n = 29). Gli endpoints co-primari sono stati: la variazione percentuale rispetto al basale nelle resistenze vascolari polmonari (PVR) e la variazione rispetto al basale 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 al basale (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%		19	
95% CL	−34, −-10		−4,42	
P-value	< 0,0001		0,0758	

PVR = pulmonary vascular resistance (resistenze vascolari polmonari)

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2017

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 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. E' 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). Dopo16 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 ± 0,7 anni (minimo: 0,1; 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 una ipertensione polmonare primitiva (72%) in III classe funzionale WHO (84%). In tutta questa popolazione le stime di sopravvivenza secondo Kaplan- Meier erano del 93% e del

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2017
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).

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)
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 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, all'inizio dello studio, in classe funzionale WHO 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 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.

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 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 dai 2 agli 11 anni. Era stato inizialmente disegnato come uno studio farmacocinetico (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 classe 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 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). All'inizio dello studio 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 di 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 compresse dispersibili da 32 mg, 64 bambini dai 3 mesi agli 11 anni di età, con PAH stabile sono stati randomizzati al trattamento 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%) erano dai 3 mesi a 1 anno. Lo studio è stato disegnato principalmente come uno studio farmacocinetico (vedere paragrafo 5.2) e gli obiettivi di efficacia erano solo esplorativi. L'eziologia 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 WHO 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2017
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

All'inizio dello studio meno della metà dei pazienti inclusi assumeva solo bosentan (45,3%=29/64) 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 avere peggioramenti della PAH. L'analisi della popolazione globale inclusa (64 pazienti) ha mostrato che la maggioranza dei pazienti è rimasta almeno stabile (per esempio, senza deterioramento) 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 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 era 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 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 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 altro vasodilatatore polmonare) 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 del bosentan in questa popolazione:

- Il tempo mediano necessario al 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 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2017
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

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 dati limitati 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, i valori di C_{max} e 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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2017
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

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 colture 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 dati farmacocinetici di somministrazioni 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 PAH che ricevevano 125 mg due volte al giorno. Allo stato stazionario 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 bambini con PAH di età compresa da 2 a 11 anni. Non è stata osservata proporzionalità del dosaggio in quanto le concentrazioni plasmatiche del bosentan allo stato stazionario e l'AUC erano simili ai dosaggi orali di 2 e 4 mg/kg ($AUC\tau$: 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 un'ampia sovrapposizione con l'esposizione ottenuta negli adulti.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2017
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

Nello studio AC-052-373 [FUTURE 3] utilizzando compresse dispersibili, l'esposizione al 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 una esposizione giornaliera di 8.535 ng.h/mL (l'AUCτ 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'AUCτ è stata di 3,939 ng·h/mL (CV: 72%). Nei pazienti tra 3 mesi e 1 anno (n=2), l'AUCτ è stata di 5.914 ng·h/mL (CV: 85%) e nei pazienti tra 1 e 2 anni (n=7) l'AUCτ è stata di 3.507 ng·h/mL (CV: 70%). Nei pazienti con più di 2 anni (n=22) l'esposizione giornaliera era di 8.820 ng·h/mL, l'AUCτ 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 era di 7.275 ng·h/mL (CV: 83%, n=27).

Sulla base dei risultati ottenuti negli studi BREATHE-3, FUTURE 1, 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 (AUC 0-12 nel sangue intero: 164 ng·h/mL, n=11). Allo stato stazionario l'AUCτ nel sangue era 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 stazionario 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 compromissione epatica rispetto ai volontari sani.

L'impatto di una compromissione epatica moderata (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 stato stazionario 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 compromissione epatica moderata (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 Welding 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).

Compromissione renale
In pazienti che presentano una grave compromissione 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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2017
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).

funzionalità renale. Non è necessario modificare la dose in pazienti con compromissione 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. E' 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 noto 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; 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 in cui ratti neonati 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 del bosentan a 1,3 volte (maschi) e 2,6 volte (femmine) il dosaggio terapeutico nei bambini con PAH.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2017

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

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Amido di mais
Amido di mais pregelatinizzato
Sodio amido glicolato tipo A
Povidone K30
Poloxamer 188
Silice colloidale anidra
Glicerolo dibeenato
Magnesio stearato.

Film di rivestimento Opadry Orange 21K23007:
Ipromellosa
Titanio diossido (E172)
Etilcellulosa
Triacetina
Talco
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido nero (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 opachi PVC/PVDC/Alluminio contenenti 14 compresse rivestite con film.

Le scatole contengono 14, 56 o 112 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Welding GmbH & Co. KG
Esplanade 39
20354 Hamburg

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2017
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

Germania

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 044353011 - " 62,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n. 044353023 - " 62,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n. 044353035 - " 62,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 112 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n. 044353047 - " 125 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n. 044353050 - " 125 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n. 044353062 - " 125 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 112 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2017
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).