RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 62,5 mg di bosentan (come 64,54 mg di bosentan monoidrato).
Ogni compressa rivestita con film contiene 125 mg di bosentan (come 129,08 mg di bosentan monoidrato).
Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film
Descrizione:
Bosentan Zentiva 62,5 mg: compresse rivestite con film rotonde, di forma biconvessa, di colore arancione chiaro con un diametro approssimativamente di 6,1 mm.

Bosentan Zentiva 125 mg: compresse rivestite con film ovali, di forma biconvessa, di colore arancione chiaro con una lunghezza approssimativamente di 11,1 mm e larghezza approssimativamente di 5,1 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- PAH primaria (idiopatica ed ereditabile),
- PAH secondaria alla sclerodermia senza malattia polmonare interstiziale significativa,
- PAH associata a shunt sistemico-polmonare congeniti e fisiologia di Eisenmenger.

Sono stati osservati alcuni miglioramenti in pazienti con PAH in classe funzionale OMS II (vedere paragrafo 5.1).

Bosentan Zentiva 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

Documento reso disponibile da AIFA il 18/04/2021
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

Posologia

Ipertensione arteriosa polmonare
Il trattamento deve essere iniziato e monitorato solo da un medico con esperienza nel trattamento della PAH.

Adulti
Nei pazienti adulti, il trattamento con Bosentan Zentiva deve essere iniziato alla dose di 62,5 mg due volte al giorno per 4 settimane e quindi aumentato alla dose di mantenimento di 125 mg due volte al giorno. Le stesse raccomandazioni si devono applicare quando si reintroduce Bosentan Zentiva dopo la sospensione 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 / 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). Non si osserverà verosimilmente alcun beneficio clinico addizionale aumentando la dose o la frequenza delle somministrazioni.

Sulla base di questi risultati farmacocinetici, quando viene utilizzato in bambini con 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).

Bosentan Zentiva non deve essere somministrato a bambini con un peso corporeo inferiore a 31 Kg, e deve essere usato un medicinale alternativo contenente bosentan.

Gestione nel caso di deterioramento clinico di PAH

In caso di deterioramento clinico (ad esempio diminuzione della distanza percorsa nel test del cammino in 6 minuti di almeno il 10% rispetto ai valori riscontrati prima del trattamento) avvenuto nonostante il trattamento con Bosentan Zentiva 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 Zentiva, potrebbero avere una risposta favorevole dopo un trattamento addizionale di 4–8 settimane.

In caso di deterioramento clinico tardivo nonostante la terapia con Bosentan Zentiva (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 Zentiva somministrato due volte al giorno potrebbero migliorare la propria capacità di esercizio se la dose viene aumentata a 250 mg due volte al giorno. Deve essere effettuata un'attenta valutazione del beneficio/rischio tenendo in considerazione il fatto che la tossicità epatica è dose dipendente (vedere paragrafo 4.4 e 5.1).

Documento reso disponibile da AIFA il 18/04/2021
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

Interruzione del trattamento
Vi è un'esperienza limitata relativamente all'interruzione improvvisa della terapia con Bosentan Zentiva in pazienti con PAH. Non esistono evidenze a sostegno di un rimbalzo acuto. Tuttavia, per evitare un eventuale deterioramento clinico dannoso a causa di un potenziale effetto rimbalzo, deve essere presa in considerazione una riduzione graduale della dose (dimezzandola per un periodo dai 3 ai 7 giorni). Si raccomanda di intensificare il monitoraggio del paziente durante il periodo di interruzione del trattamento.
Nel caso in cui venga presa la decisione di sospendere il trattamento con Bosentan Zentiva, tale sospensione deve essere effettuata gradualmente mentre viene introdotta una terapia alternativa.

Sclerosi sistemica con ulcere digitali attive
Il trattamento deve essere iniziato e monitorato solo da un medico esperto nel trattamento della sclerosi sistemica.

Adulti
Il trattamento con Bosentan Zentiva 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 Zentiva 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 bambini piccoli con questa patologia.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica
Bosentan Zentiva è controindicato in pazienti con disfunzione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 4.3, 4.4 e 5.2). Non è necessario modificare la dose nei pazienti affetti da lieve compromissione epatica (ad esempio classe A di Child–Pugh) (vedere paragrafo 5.2).

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

Anziani
Non è necessario modificare il dosaggio in pazienti di oltre 65 anni.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/04/2021
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

Modo di somministrazione
Le compresse devono essere assunte per via orale al mattino e alla sera con o senza cibo. Le compresse rivestite con film devono essere deglutite con acqua.

4.3 Controindicazioni

• Ipersensibilità al principio attivo ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1

• Compromissione epatica da moderata a grave, ad esempio 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 (ULN; vedere paragrafo 4.4)

• Uso concomitante di ciclosporina A (vedere paragrafo 4.5)

• Gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)

• Donne in età fertile che non usano un metodo di contraccezione affidabile (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'efficacia del bosentan non è stata stabilita nei pazienti affetti da grave PAH. 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 beneficio e rischio del bosentan nei pazienti con PAH in classe funzionale OMS I.

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

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

<u>Funzionalità epatica</u>
Aumenti delle aminotransferasi epatiche, cioè aspartato aminotransferasi e alanina aminotransferasi (AST e/o ALT) associati al bosentan sono dose dipendenti. Variazioni dei livelli enzimatici epatici si verificano tipicamente entro le prime 26 settimane di trattamento ma potrebbero anche verificarsi più tardi nel trattamento (vedere paragrafo 4.8). È probabile che tali aumenti siano in parte dovuti all'inibizione competitiva dell'eliminazione dei sali biliari dagli epatociti ma altri meccanismi, che non sono stati ancora chiaramente definiti, sono probabilmente coinvolti nell'insorgenza della disfunzione epatica. Non sono esclusi l'accumulo di bosentan negli epatociti che porta alla citolisi con danno potenzialmente grave

Documento reso disponibile da AIFA il 18/04/2021
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

alla funzionalità epatica o un meccanismo immunologico. Il rischio di disfunzione epatica potrebbe inoltre essere aumentato quando farmaci 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 successivamente ad intervalli mensili per la durata del trattamento con Bosentan Zentiva. Inoltre i livelli di aminotransferasi epatica devono essere misurati 2 settimane dopo qualsiasi aumento della dose.

Raccomandazioni in caso di aumenti di ALT/AST

Livelli di ALT/AST	**Raccomandazioni per il trattamento e il monitoraggio**
> 3 and ≤ 5 × ULN	Il risultato deve essere confermato da un secondo esame della funzionalità epatica. Se i valori vengono confermati deve essere presa la decisione, su base individuale, di continuare il trattamento con Bosentan Zentiva, possibilmente a dose ridotta, oppure di sospendere la somministrazione di Bosentan Zentiva (vedere paragrafo 4.2). Un monitoraggio dei livelli di aminotransferasi deve essere continuato almeno ogni 2 settimane. Se tali livelli dovessero tornare ai valori osservati prima del trattamento, deve essere valutata la possibilità di continuare o riprendere la terapia con Bosentan Zentiva a seconda delle condizioni descritte di seguito.
> 5 e ≤ 8 × ULN	Il risultato deve essere confermato da un secondo esame della funzionalità epatica. Se i valori vengono confermati, il trattamento deve essere interrotto e i livelli di aminotransferasi monitorati almeno ogni 2 settimane. Se i livelli di aminotransferasi ritornano ai valori osservati prima del trattamento, deve essere valutata la possibilità di riprendere la terapia con Bosentan Zentiva secondo le condizioni descritte di seguito.
> 8 × ULN	Il trattamento deve essere interrotto e non deve essere considerata affatto la possibilità di riprendere la terapia con Bosentan Zentiva.

Nel caso si osservassero sintomi clinici associati di danno epatico, cioè nausea, vomito, febbre, dolori addominali, ittero, letargia o affaticamento insoliti, sindrome simil-influenzale (artralgia, mialgia, febbre) **il trattamento deve essere interrotto e non deve essere affatto considerata la possibilità di riprendere la terapia con Bosentan Zentiva.**

Ripresa del trattamento

Considerare di riprendere il trattamento con Bosentan Zentiva solo se i benefici potenziali della terapia con Bosentan Zentiva 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, è necessario seguire le linee guida descritte dettagliatamente nel paragrafo 4.2.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/04/2021

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

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 dell'emoglobina

Il trattamento con bosentan è stato associato a diminuzioni dose-correlate della concentrazione emoglobinica (vedere paragrafo 4.8). Negli studi controllati con placebo le 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 di emoglobina 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 di emoglobina clinicamente rilevante, è necessario effettuare ulteriori valutazioni 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 segnalati casi di anemia che hanno richiesto trasfusioni di globuli rossi (vedere paragrafo 4.8).

Donne in età fertile

Poiché Bosentan può rendere inefficaci i contraccettivi ormonali, e si deve considerare il rischio che l'ipertensione polmonare si aggravi con la gravidanza così come gli effetti teratogeni osservati negli animali:

- Il trattamento con Bosentan Zentiva non deve essere iniziato in 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.
- I contraccettivi ormonali non possono essere l'unico metodo di contraccezione durante il trattamento con Bosentan Zentiva.
- Ogni mese si raccomanda di eseguire un test di gravidanza durante tutto il periodo di trattamento, per permettere di scoprire precocemente un'eventuale gravidanza.

Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 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 (principalmente prostacicline). Di conseguenza, in caso compaiano segni di edema polmonare quando Bosentan è somministrato in pazienti con PAH, deve essere considerata la possibilità che sia associata la malattia veno–occlusiva. Nel periodo post–marketing vi sono state rare segnalazioni di edema polmonare in pazienti trattati con bosentan che avevano una diagnosi di sospetta malattia veno–occlusiva polmonare.

Pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare con concomitante insufficienza ventricolare sinistra

Non sono stati condotti studi specifici in pazienti affetti da ipertensione polmonare e concomitante disfunzione ventricolare sinistra. Tuttavia, 1.611 pazienti (804 trattati con bosentan e 807 trattati con placebo) affetti da grave insufficienza cardiaca cronica (CHF) sono stati trattati per un periodo medio di 1,5 anni in uno studio controllato con placebo (studio AC–052–301/302 [ENABLE 1 & 2]). In questo studio vi è stata una maggior incidenza di ospedalizzazione dovuta a CHF durante le prime 4–8 settimane di trattamento con bosentan,

Documento reso disponibile da AIFA il 18/04/2021

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

che potrebbe essere dovuta alla ritenzione dei liquidi. In questo studio la ritenzione dei liquidi si è manifestata con un immediato aumento di peso, una diminuita concentrazione di emoglobina e una maggiore incidenza di edema della gamba. Al termine di questo studio non sono state riscontrate differenze nelle ospedalizzazioni totali per insufficienza cardiaca e nella mortalità, fra i pazienti trattati con bosentan e quelli del gruppo placebo. Di conseguenza 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 grave. 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 evidenze di ritenzione dei liquidi prima dell'inizio del trattamento con Bosentan Zentiva.

Ipertensione arteriosa polmonare associata ad infezione da HIV

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

Ipertensione polmonare secondaria a broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

La sicurezza e la tollerabilità di bosentan sono state esaminate in uno studio esplorativo, non controllato, della durata di 12 settimane su 11 pazienti con ipertensione polmonare secondaria a BPCO grave (stadio III della classificazione GOLD).

Sono stati osservati un aumento 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 con altri medicinali

L'uso concomitante di Bosentan Zentiva e ciclosporina A è controindicato (vedere paragrafo 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di Bosentan Zentiva con glibenclamide, fluconazolo e rifampicina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di Bosentan Zentiva 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 18/04/2021

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 Zentiva. Bisogna considerare la possibilità che l'efficacia dei medicinali metabolizzati da questi isoenzimi venga alterata. Il dosaggio di queste sostanze potrebbe aver bisogno di essere modificato dopo l'inizio del trattamento, in caso di cambiamento della dose o di sospensione del trattamento concomitante con Bosentan Zentiva.

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 stata studiata. La combinazione deve essere utilizzata con cautela.

Fluconazolo e altri inibitori del CYP2C9 e CYP3A4

La co-somministrazione di fluconazolo che inibisce principalmente CYP2C9, ma in una certa misura anche CYP3A4, potrebbe comportare grandi aumenti delle concentrazioni plasmatiche di bosentan. La combinazione non è raccomandata. Per lo stesso motivo, la somministrazione concomitante di un potente inibitore di CYP3A4 (come il ketoconazolo, l'itraconazolo o il ritonavir) e di un inibitore di CYP2C9 (come il voriconazolo) con Bosentan Zentiva non è raccomandata.

Ciclosporina A

La cosomministrazione di Bosentan Zentiva e di ciclosporina A (un inibitore della calcineurina) è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Quando è stata cosomministrata, 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 cosomministrazione di tacrolimus o sirolimus e bosentan non è stata studiata nell'uomo, ma la cosomministrazione di tacrolimus o sirolimus e bosentan può determinare l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di bosentan analogamente alla cosomministrazione di ciclosporina A. La concomitante somministrazione di bosentan può ridurre le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus e sirolimus. Pertanto, l'uso concomitante di Bosentan Zentiva e tacrolimus o sirolimus non è consigliabile. I pazienti che necessitano della combinazione devono essere strettamente monitorati per gli eventi avversi correlati a bosentan e per le concentrazioni ematiche di tacrolimus e sirolimus.

Glibenclamide

Documento reso disponibile da AIFA il 18/04/2021
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

La cosomministrazione 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 diminuite del 29%. È stata inoltre osservata un'incidenza maggiore di aminotransferasi elevate in pazienti sottoposti a terapia concomitante. Sia la glibenclamide che il bosentan inibiscono la pompa di esportazione dei sali biliari, il che spiegherebbe le elevate aminotransferasi. Questa combinazione non deve essere usata. Non sono disponibili dati sull'interazione farmaco–farmaco con le altre sulfaniluree.

Rifampicina

La cosomministrazione, in 9 soggetti sani per 7 giorni, di 125 mg di bosentan due volte al giorno e di rifampicina, un potente induttore di CYP2C9 e CYP3A4, ha diminuito le concentrazioni plasmatiche di bosentan del 58% e questa diminuzione ha raggiunto quasi il 90% in un singolo soggetto. Pertanto una riduzione significativa dell'effetto del bosentan è attesa quando è cosomministrato con rifampicina. L'uso concomitante di rifampicina e Bosentan Zentiva non è raccomandato. Non sono disponibili dati su altri induttori di CYP3A4, ad esempio carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina ed erba di San Giovanni, ma la loro concomitante somministrazione dovrebbe portare ad una riduzione dell'esposizione sistemica al bosentan. Una riduzione clinicamente significativa dell'efficacia non può essere esclusa.

Lopinavir+ritonavir (ed altri inibitori delle proteasi potenziati con ritonavir)

La co–somministrazione di bosentan 125 mg due volte al giorno e di lopinavir+ritonavir 400+100 mg due volte al giorno per 9,5 giorni in volontari sani ha causato concentrazioni plasmatiche iniziali di bosentan che sono state approssimativamente 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 del trasporto proteina mediato all'interno degli epatociti causata dal ritonavir e l'inibizione del CYP3A4, con conseguente riduzione della clearance di bosentan, sono molto probabilmente le cause di questa interazione. In caso di somministrazione concomitante di lopinavir+ritonavir, o altri inibitori delle proteasi potenziati, la tollerabilità del bosentan per il paziente deve essere monitorata.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 18/04/2021
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

della nevirapina, che si può sommare alla tossicità epatica del bosentan, tale combinazione non è raccomandata.

Contraccettivi ormonali

La cosomministrazione di bosentan 125 mg due volte al giorno per 7 giorni con una dose singola di contraccettivo orale contenente noretisterone 1 mg + etinilestradiolo 35 µg diminuisce l'AUC di noretisterone e etinilestradiolo rispettivamente del 14% e del 31%. Tuttavia, la diminuzione dell'esposizione 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 cosomministrazione 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 PAH non ha comportato variazioni clinicamente rilevanti dell'International Normalized Ratio (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 necessaria alcuna modifica del dosaggio di warfarin e di simili agenti anticoagulanti orali quando viene iniziata la terapia con il bosentan ma si raccomanda di intensificare il monitoraggio di INR soprattutto durante la fase iniziale e il periodo fino alla titolazione.

Simvastatina

La cosomministrazione 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. E' necessario considerare il monitoraggio dei livelli di colesterolo e un'eventuale successiva modifica del dosaggio.

Ketoconazolo

La cosomministrazione 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 Zentiva. 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/04/2021
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

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 somministrazioni singole o ripetute, i valori di Cmax e AUC del bosentan sono risultati simili sia nei pazienti sottoposti a infusione continua di epoprostenolo che in quelli non sottoposti a tale trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Sildenafil

La cosomministrazione di 125 mg di bosentan due volte al giorno (steady state) e sildenafil 80 mg tre volte al giorno (allo steady state) somministrato contemporaneamente per 6 giorni in volontari sani ha determinato una riduzione del 63% dell'AUC di sildenafil e un aumento del 50% dell'AUC di bosentan. Si raccomanda cautela in caso di cosomministrazione.

Tadalafil

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

Digossina

La cosomministrazione 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 attendibili sull'uso di bosentan in donne in gravidanza. Non si conosce ancora il rischio potenziale per l'uomo. Bosentan Zentiva è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Uso in donne in età fertile
Prima di iniziare un trattamento con Bosentan Zentiva in donne in età fertile, bisogna accertarsi che la paziente non sia in gravidanza, che siano stati adeguatamente consigliati metodi di contraccezione affidabili e che sia stata iniziata una pratica di contraccezione affidabile. Le pazienti ed i prescrittori devono essere consapevoli che, a causa di potenziali interazioni farmacocinetiche, bosentan può rendere inefficaci i contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.5). Perciò, donne in età fertile non devono utilizzare contraccettivi ormonali (in forma orale, iniettabile, transdermica o impiantabile) come il solo metodo di contraccezione ma devono utilizzare un metodo di contraccezione affidabile addizionale o alternativo. Nel caso ci sia qualche dubbio su quale contraccettivo consigliare alla singola

Documento reso disponibile da AIFA il 18/04/2021
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

paziente, si raccomanda un consulto ginecologico. A causa del possibile fallimento della contraccezione ormonale durante il trattamento con Bosentan Zentiva e considerando che l'ipertensione polmonare peggiora gravemente in gravidanza, si raccomanda di effettuare un test di gravidanza ogni mese durante tutto il periodo di trattamento con Bosentan Zentiva 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 Zentiva.

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 condotti specifici studi per valutare l'effetto di Bosentan Zentiva sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia Bosentan Zentiva può indurre ipotensione, con sintomi di capogiri, visione offuscata o sincope che possono influire sulla 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 e 1.838 pazienti sono stati trattati con placebo. La durata media del trattamento è stata di 45 settimane. Le reazioni avverse sono definite come eventi che si sono verificate in almeno l'1% dei pazienti trattati con bosentan e con una frequenza superiore a quanto avvenuto nel gruppo placebo di almeno lo 0,5%. Le reazioni avverse con maggiore frequenza sono cefalea (11,5%), edema/ritenzione dei fluidi (13,2%), test di funzionalità epatica alterati (10,9%) e anemia/diminuzione dell'emoglobina (9,9%).

Il trattamento con bosentan è stato associato ad elevazioni dose–dipendenti delle aminotransferasi epatiche e ad una diminuzione della concentrazione dell'emoglobina (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse e gli effetti indesiderati raccolti nei 20 studi su bosentan controllati con placebo e post marketing 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 (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Documento reso disponibile da AIFA il 18/04/2021
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

Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità. Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nelle reazioni avverse tra tutte le reazioni avverse avvenute e le reazioni avverse avvenute nell'utilizzo per le indicazioni approvate.

Classificazione per sistemi ed organi	**Frequenza**	**Reazioni avverse**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Anemia, diminuzione dell'emoglobina (vedere paragrafo 4.4)
	Non comune	Trombocitopenia[1], neutropenia, leucopenia [1]
	Non nota	*Anemia o diminuzione dell'emoglobina che richiedono una trasfusione di globuli rossi [1]*
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Reazioni di ipersensibilità (incluse dermatiti, prurito, rash)[2]
	Raro	Anafilassi e/o angioedema [1]
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea[3]
	Comune	Sincope[1,4]
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni [1, 4]
Patologie dell'occhio	Non nota	Visione offuscata
Patologie vascolari	Comune	Rossore, ipotensione [1, 4]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Congestione nasale[1]
Patologie gastrointestinali	Comune	Malattia da reflusso gastroesofageo Diarrea
Patologie epatobiliari	Molto comune	Esami di funzionalità epatica anormali (vedere paragrafo 4.4)
	Non comune	Innalzamento delle aminotransferasi associato ad epatite(inclusa possibile esacerbazione di epatiti sottostanti) e/o ittero[1] (vedere paragrafo 4.4)
	Raro	Cirrosi epatica, insufficienza epatica [1]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eritema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Edema, ritenzione di fluidi[5]

Documento reso disponibile da AIFA il 18/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

[1] I dati derivati dall' esperienza post-marketing, le frequenze si basano su modelli statistici di studi clinici controllati verso placebo.
[2] Reazioni di ipersensibilità sono state segnalate nel 9.9% dei pazienti trattati con bosentan e nel 9.1% dei pazienti trattati con placebo.
[3] la cefalea è stata segnalata nell'11.5% dei pazienti trattati con bosentan e nel 9.8% dei pazienti trattati con placebo.
[4] Queste reazioni possono essere anche correlate a patologie sottostanti.
[5] Edema o ritenzione di fluidi è stato segnalato nel 13.2% dei pazienti trattati con bosentan e nel 10.9% dei pazienti trattati con placebo.

Nel periodo post-marketing sono stati segnalati rari casi di cirrosi epatica non spiegabile dopo terapia prolungata con Bosentan in pazienti con co-morbidità multiple e terapie con altri medicinali. Ci sono state anche rare segnalazioni di insufficienza epatica. Questi casi rafforzano l'importanza della stretta aderenza al programma mensile per il monitoraggio della funzione epatica per tutta la durata del trattamento con Bosentan Zentiva (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Studi clinici non controllati in pazienti pediatrici

Il profilo di sicurezza nel primo studio pediatrico non controllato eseguito con compresse rivestite (BREATHE–3: n = 19, età mediana 10 anni [intervallo 3-15 anni], in aperto bosentan 2 mg/kg due volte al giorno; durata del trattamento 12 settimane) è stato simile a quello osservato nei trial registrativi eseguiti su pazienti adulti con PAH. Nel BREATHE-3, le reazioni avverse più frequenti sono state rossore (21%), cefalea e alterazioni nei testi 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 all'esposizione mediamente più lunga al trattamento nei pazienti pediatrici (media di 71,8 settimane) rispetto ai pazienti adulti (media di 17,4 settimane). Gli eventi avversi più frequenti sono stati infezioni del tratto superiore delle vie respiratorie (25%), ipertensione (arteriosa) polmonare (20%), nasofaringite (17%), 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

Documento reso disponibile da AIFA il 18/04/2021
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

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 media 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

Negli studi clinici, 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 segnalati rari casi di cirrosi e insufficienza epatica.

Il meccanismo di questo effetto avverso non è chiaro. Potrebbe essere possibile che tali aumenti dell'aminotransferasi si invertano spontaneamente anche 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).

Dai dati integrati di 20 studi controllati con placebo, è stato osservato un aumento dei livelli di aminotransferasi epatica ≥ 3 xULN nell'11,2% dei pazienti trattati con il bosentan in confronto al 2,4% dei pazienti che avevano assunto il placebo. Aumenti ≥ 8 x ULN sono stati osservati nel 3,6% dei bambini trattati con bosentan e nello 0,4% dei pazienti trattati con placebo. Gli aumenti delle aminotransferasi sono stati associati con aumenti della bilirubina (≥ 2 x 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 3 giorni dopo la fine del trattamento con bosentan.

Emoglobina

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

Documento reso disponibile da AIFA il 18/04/2021
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

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 disotto del più basso del valore inferiore 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 dell'Agenzia Italiana del Farmaco all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi
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 da lieve a moderata.

Trattamento
Un massiccio sovradosaggio potrebbe provocare ipotensione pronunciata con necessità di supporto cardiovascolare attivo. Durante il periodo post–marketing è stato riportato un caso di sovradosaggio di 10.000 mg di bosentan assunti da un paziente maschio adolescente. Egli ha avuto sintomi di nausea, vomito, ipotensione, capogiro, 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 attraverso la dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antipertensivi, altri antipertensivi
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 che B (ET_A e ET_B). Il bosentan abbassa la resistenza vascolare sia polmonare che sistemica con conseguente maggiore gittata cardiaca senza però aumentare la frequenza cardiaca.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/04/2021
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 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 cardiaci ed è pro-infiammatorio. 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 PAH, 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 PAH e di insufficienza cardiaca con assenza di antagonismo dei recettori dell'endotelina, livelli elevati di ET–1 sono fortemente correlati alla gravità e prognosi di queste malattie.

Il bosentan è in competizione 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 PAH (ipertensione polmonare primitiva o ipertensione polmonare secondaria soprattutto a sclerodermia) in classe funzionale III–IV OMS. Dopo 4 settimane di somministrazione di 62,5 mg di bosentan due volte al giorno, il dosaggio di mantenimento studiato in questi studi è stato di 125 mg due volte al giorno in AC–052–351 e di 125 mg due volte al giorno e di 250 mg due volte al giorno in AC–052–352.

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

L'endpoint primario di ogni studio è stato il cambiamento della distanza percorsa a piedi in 6 minuti 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; t-test) e 44 metri (p = 0,0002; test U di Mann–Whitney) all'endpoint primario di ogni studio. Le differenze tra i due gruppi di 125 mg due volte al giorno e di 250 mg due volte al giorno non sono risultate statisticamente significative ma si è notata una tendenza a favore di una maggiore capacità a fare esercizio fisico nel gruppo trattato con 250 mg due volte al giorno.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/04/2021
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 miglioramento della distanza percorsa è risultato chiaro dopo 4 settimane di trattamento e chiaramente evidente dopo 8 settimane di terapia ed è stato mantenuto fino a 28 settimane di trattamento in doppio cieco in un sottogruppo della popolazione scelta.

In un'analisi retrospettiva dei pazienti che hanno risposto al trattamento basata sulla variazione della distanza percorsa, della classe funzionale dell'OMS e della dispnea nei 95 pazienti randomizzati al gruppo trattato con 125 mg di bosentan due volte al giorno negli studi controllati con placebo, si è riscontrato che alla settimana 8, 66 pazienti avevano riportato un miglioramento, 22 erano stabili e 7 erano deteriorati. Dei 22 pazienti con condizioni stabili alla settimana 8, 6 sono migliorati alla settimana 12/16 e 4 deteriorati rispetto all'inizio. Dei 7 pazienti le cui condizioni erano deteriorate alla settimana 8, 3 sono migliorati alla settimana 12/16 e 4 deteriorati rispetto all'inizio dello studio.

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

Nel trattamento con bosentan è stata osservata una riduzione dei sintomi di PAH. La misurazione della dispnea durante i test del cammino ha dimostrato un miglioramento nei pazienti trattati con bosentan. Nello studio AC–052–352, il 92% dei 213 pazienti è stato classificato come classe funzionale III OMS all'inizio dello studio mentre 8% come classe IV. Il trattamento con bosentan ha comportato un miglioramento della classe funzionale OMS nel 42,4% dei pazienti (placebo 30,4%). Il cambiamento generale della classe funzionale OMS durante entrambi gli studi è risultato significativamente migliore tra i pazienti trattati con bosentan rispetto al gruppo trattato con 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 OMS II (distanza media percorsa nel test dei 6 minuti di marcia al baseline di 435 metri) hanno ricevuto, per 6 mesi, bosentan 62,5 mg due volte al giorno per 4 settimane proseguendo poi con 125 mg due volte al giorno (n = 93) o placebo (n = 92) per 6 mesi. I pazienti arruolati erano pazienti PAH mai trattati specificatamente (n = 156) o erano pazienti trattati con dosi stabili di sildenafil (n = 29). Gli endpoints co–primari sono stati: la variazione percentuale rispetto al baseline nelle resistenze vascolari polmonari (PVR) e la variazione rispetto al baseline nella distanza percorsa nel test dei 6 minuti di marcia al sesto mese rispetto al placebo. La tabella sotto illustra le analisi pre specificate del protocollo.

	PVR (dyn.sec/cm^5)		**Test dei 6 minuti di marcia (metri)**	
	Placebo (n=88)	Bosentan (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Valore baseline (BL); media (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Cambio dal BL; media (SD)	128 (465)	−69 (475)	−8 (79)	11 (74)

Documento reso disponibile da AIFA il 18/04/2021
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

Effetto del trattamento	−22.6%	19
95% CL	−34, −10	−4, 42
p-value	< 0.0001	0.0758

CL = intervallo di confidenza; PVR = pulmonary vascular resistance (resistenze vascolari polmonari); SD = deviazione standard.

Il trattamento con bosentan è stato associato con una riduzione nel tasso di peggioramento clinico, definito da un aggregato di progressione dei sintomi, ospedalizzazione per PAH e decesso poi comparato a quanto avvenuto nel gruppo placebo (riduzione del rischio proporzionale pari al 77%, 95% intervallo di confidenza [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 PAH idiopatica o ereditaria (61%). Complessivamente il 78% dei pazienti è rimasto in classe funzionale OMS 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). I contributi relativi 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, in doppio–cieco, controllato con placebo (AC–052–405[BREATHE 5]), in pazienti con PAH classe funzionale OMS 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 la saturazione media di ossigeno è aumentata dell'1,0% (95% CI – 0,7% – 2,8%) nel gruppo trattato con bosentan rispetto a quello trattato con placebo (n=17), 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. 26 pazienti hanno continuato a ricevere bosentan nella fase di estensione dell'open–label nelle 24 settimane (AC–052–409) dello studio

Documento reso disponibile da AIFA il 18/04/2021
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).

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 PAH in classe funzionale OMS 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 definire 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 con bosentan nei due studi clinici registrativi controllati con placebo (AC–052–351 e AC–052–352) e/o nelle loro estensioni in aperto non controllate. La durata media dell'esposizione a bosentan è stata di 1,9 anni ± 0,7 anni (minimo: 0,1; 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 OMS (84%). In tutta questa popolazione le stime di sopravvivenza secondo Kaplan–Meier erano del 93% e del 84% rispettivamente dopo 1 e 2 anni dall'inizio del trattamento con bosentan. La sopravvivenza stimata era più bassa nel sottogruppo di pazienti con PAH secondaria ad una sclerosi sistemica. Le stime possono essere state influenzate dall'inizio del trattamento con epoprostenolo in 43/235 pazienti.

<u>Studi condotti in bambini affetti da ipertensione arteriosa polmonare</u>

BREATHE-3 (AC-052-356)

Le compresse rivestite con film di bosentan sono state valutate nel corso di uno studio in aperto, non controllato, in 19 pazienti in età pediatrica affetti da PAH 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) o PAH associata a cardiopatie congenite (9 pazienti) ed erano, all'inizio dello studio, in classe funzionale OMS II (n=15, 79%) o classe III (n=4, 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'aumento medio rispetto al basale dell'indice cardiaco è stato di 0,5 L/min/m², la diminuzione medica della pressione arteriosa polmonare media è stata 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 cosomministrazione 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/04/2021
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

FUTURE 1/2 (AC-052-365/AC-052-367)
Il FUTURE 1 era uno studio in aperto, non controllato condotto con compresse dispersibili di bosentan somministrato a una dose di mantenimento di 4 mg/kg due volte al giorno in 36 pazienti dai 2 agli 11 anni. Era stato inizialmente disegnato come uno studio 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 OMS II (n=23, 64%) o classe III (n=13, 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 media 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 di bosentan 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 OMS I (n=19, 29%), classe II (n=27, 42 %) o in classe III (n=18, 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 fosfodiesterasi di tipo 5 [sildenafil] da soli [35,9%], con bosentan da solo [10.9%] e con una combinazione di bosentan, iloprost e sildenafil [10.9%] e hanno proseguito il loro trattamento per la PAH nel corso dello studio.
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 OMS 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/04/2021
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

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) nonostante almeno 4 ore di trattamento continuo, sono stati trattati con compresse dispersibili di bosentan 2 mg/kg due volte al giorno (n=13) o placebo (n=8) attraverso sonda nasogastrica come terapia aggiuntiva all'iNO fino alla completa disassuefazione 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 media 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 medio necessario alla completa disassuefazione dall'iNO è stato di 3,7 giorni (95% intervalli di confidenza [CL] 1,17; 6,95) nel gruppo bosentan e di 2,9 giorni (95% CL 1,26; 4,23) nel gruppo placebo (p = 0,34).
- Il tempo medio necessario alla completa disassuefazione dalla ventilazione meccanica è stato di 10,8 giorni (95% CL 3,21; 12,21 giorni) nel gruppo bosentan e 8,6 giorni (95% CL 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 8 ore dalla prima assunzione del farmaco. Questo paziente è guarito 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 PAH già in terapia concomitante con epoprostenolo. Lo studio AC–052–356 era in aperto non controllato; 10 dei 19 pazienti in età pediatrica sono stati sottoposti a un trattamento concomitante di bosentan e epoprostenolo durante le 12 settimane dello studio. Il profilo di sicurezza della combinazione non ha differito da quello atteso da ogni singolo componente e la terapia di combinazione è risultata ben tollerata sia dai bambini sia dagli adulti. Il beneficio clinico della combinazione non è stato dimostrato.

Sclerosi sistemica con ulcere digitali attive
Due studi randomizzati, doppio cieco, multicentrici, placebo-controllati sono stati condotti in 122 (studio AC-052-401 [RAPIDS-1]) e 190 (studio AC-052-331 [RAPIDS-2]) pazienti adulti con sclerosi sistemica e ulcere digitali (ulcere digitali in atto o una storia clinica di ulcere digitali entro l'anno precedente). Nello studio AC-052-331, i pazienti dovevano avere almeno una ulcera digitale di recente sviluppo e, tra entrambi gli studi, 85% dei pazienti aveva ulcere digitali in atto all'inizio dello studio. Dopo 4 settimane di bosentan 62,5 mg due volte al giorno, la dose di mantenimento di bosentan, in entrambi questi studi è stata 125 mg due volte

Documento reso disponibile da AIFA il 18/04/2021
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

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 base per la sclerosi sistemica e per le ulcere digitali sono stati permessi solo se erano rimasti costanti per almeno un mese prima di iniziare il trattamento e durante il periodo in doppio cieco dello studio.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica del bosentan è stata documentata principalmente nei soggetti sani. I limitati dati ottenuti nei pazienti mostrano che l'esposizione a bosentan nei pazienti adulti affetti da PAH è approssimativamente due volte maggiore 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 più elevate, Cmax e il valore AUC aumentano meno che proporzionalmente rispetto alla dose.

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Documento reso disponibile da AIFA il 18/04/2021
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).

Un volume di distribuzione (Vss) di circa 18L è stato determinato in seguito alla somministrazione di una dose di 250 mg per endovena.

Biotrasformazione ed eliminazione

Dopo un singolo dosaggio di 250 mg somministrato per endovena, la clearance è risultata di 8,2 L/h. L'emivita dell'eliminazione terminale (t½) 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 stato stazionario 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 forse 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.

Bambini

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 nei bambini al di sotto dei 2 anni di età, la farmacocinetica rimane non ben caratterizzata in questa categoria di età.

Lo studio AC-052-356 (BREATHE-3) ha valutato la farmacocinetica di dosi orali singole e ripetute della formulazione di bosentan in compresse rivestite con film in 19 bambini con età compresa tra i 3 e i 15 anni, affetti da PAH, trattati con dosaggi basati sul loro peso corporeo con 2 mg/kg due volte al giorno. In questo studio, l'esposizione a bosentan si è ridotta nel tempo 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

Documento reso disponibile da AIFA il 18/04/2021
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

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 il 43%, il 67% e il 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 tra 2 e 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. (AUCt: 3.577 ng·h/mL e 3.371 ng·h/mL per 2 mg/kg due volte al giorno e 4 mg/kg due volte al giorno, rispettivamente . La concentrazione media di bosentan in questi pazienti pediatrici era quasi la metà rispetto alla concentrazione in pazienti adulti trattati con un dosaggio di mantenimento di 125 mg due volte al giorno ma presentava una sovrapposizione notevole con l'esposizione ottenuta negli adulti.

Nello studio AC-052-373 (FUTURE 3) utilizzando compresse dispersibili, l'esposizione 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 è stata di 4.268 ng·h/mL (CV: 61%). 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 e FUTURE 3, sembra che la concentrazione del bosentan raggiunga un plateau a dosaggi inferiori nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti e che le dosi superiori a 2 mg/kg due volte al giorno (4 mg/kg due volte al giorno o 2 mg/kg tre volte al giorno) non determineranno una concentrazione maggiore del bosentan nei pazienti pediatrici.

Nello studio AC-052-391 [FUTURO 4] condotto nei neonati, le concentrazioni di bosentan sono aumentate lentamente e con continuità dopo il primo intervallo di dosaggio, ottenendo una bassa esposizione (AUC_{0-12} nel sangue intero: 164 ng·h/mL, n = 11). Allo steady state 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 riduzione della funzionalità epatica (Classe A di Child–Pugh). L'AUC allo stato stazionario del bosentan

Documento reso disponibile da AIFA il 18/04/2021
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

è risultata del 9% più alta mentre l'AUC del metabolita attivo, Ro 48–5033, del 33% più elevata in pazienti affetti da lieve riduzione della funzionalità epatica rispetto ai volontari sani.

L'impatto di una funzione epatica moderatamente compromessa (Classe B di Child–Pugh) sulla farmacocinetica di bosentan e del suo metabolita primario Ro 48-5033 è stato esaminato in studi clinici che hanno incluso 5 pazienti con ipertensione polmonare associata a ipertensione portale e compromissione epatica Classe B di Child–Pugh, e 3 pazienti con PAH da altre cause e funzione epatica normale. In pazienti con compromissione epatica Classe B di Child–Pugh, l'AUC media (95% IC) allo stato stazionario era 360 (212-613) ng.h/mL ad esempio 4,7 volte più alta e l'AUC media (95% IC) del metabolita attivo Ro 48-5033 era 106 (58,4-192) ng.h/mL ad esempio 12,4 volte più alta di quella dei pazienti con funzionalità epatica normale (bosentan: AUC media [95% IC]: 76,1 [9,07 - 638] ng.h/mL; Ro 48-5033: AUC media [95% IC] 8,57 [1,28-57,2] ng.h/mL). Anche se il numero di pazienti inclusi era limitato e con alta variabilità, questi dati indicano un marcato aumento nell'esposizione a bosentan e al suo metabolita primario Ro 48-5033 in pazienti con compromissione epatica moderata (Classe B di Child–Pugh).

La farmacocinetica di bosentan non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica di classe C di Child-Pugh e bosentan è controindicato in pazienti con compromissione epatica grave o moderata ad esempio Classe B o C di Child–Pugh (vedere paragrafo 4.3).

Danno renale
In pazienti che presentano un grave danno renale (clearance della creatinina di 15–30 mL/min), le concentrazioni plasmatiche di bosentan sono diminuite di circa il 10%. I livelli plasmatici dei metaboliti del bosentan sono aumentati di quasi il doppio in questi pazienti rispetto a soggetti con normale funzionalità renale. Non è necessario modificare la dose in pazienti con danno renale. Non vi è una specifica esperienza clinica nei 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 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 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 conosciuto l'effetto del bosentan sulla funzione mitocondriale.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/04/2021
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

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

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

In studi sulla fertilità condotti su ratti maschi e femmine non si sono osservati effetti negativi sul numero di spermatozoi, sulla motilità e vitalità, sulla prestazione durante l'accoppiamento o sulla fertilità, ad esposizioni che sono state rispettivamente di 21 e 43 volte maggiori rispetto ai livelli terapeutici previsti per l'uomo; e neppure effetti avversi sullo sviluppo dell'embrione prima dell'impianto o al momento dell'impianto. Un'incidenza lievemente aumentata di atrofia testicolare tubulare è stata osservata nei ratti trattati con bosentan per via orale a bassi dosaggi come 125 mg/kg/ giorno (circa 4 volte la massima dose raccomandata negli uomini [MRHD] e la più bassa dose testata) per due anni, ma non a dosaggi elevati come 1500 mg/kg/giorno (circa 50 volte l'MRHD) per 6 mesi. In uno studio sulla tossicità 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 su sviluppo generale, crescita, funzionalità sensoriale e cognitiva e capacità riproduttiva è stato rilevato nei ratti neonati maschi e femmine ad una esposizione di 7 volte (per i maschi) e di 19 volte (femmine) l'esposizione terapeutica nell'uomo al Giorno 21 post-partum. In età adulta (69 Giorni post-partum) non sono stati rilevati effetti di bosentan a 1,3 volte (maschi) e 2,6 volte (femmine) l'esposizione terapeutica nei bambini con PAH.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Componenti del nucleo
Amido di mais
Povidone (K-30)
Sodio amido glicolato (tipo B)
Amido di mais pregelatinizzato
Glicerolo dibeenato
Magnesio stearato

Componenti del rivestimento
Opadry II 85F230061 Arancione costituito da:
Alcol polivinilico
Titanio diossido
Macrogol 3350
Talco
Ferro ossido giallo (E 172)

Documento reso disponibile da AIFA il 18/04/2021
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

Ferro ossido rosso (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters (foglio opaco PVC/PE/PVDC/Alluminio), scatola di cartone, foglio illustrativo.
Materiale di confezionamento alternativo di foglio OPA/Al/PVC/Alluminio.
Dimensione dell'imballaggio: 14, 56 e 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

Zentiva Italia S.r.l.
Viale L. Bodio, 37/B
20158 Milano

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/04/2021
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).

042243016 - "62,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
042243028 - "62,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
042243030 - "62,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 112 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
042243042 - "62,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
042243055 - "62,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
042243067 - "62,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 112 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
042243079 - "125 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
042243081 - "125 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
042243093 - "125 Mg Compresse Rivestite Con Film" 112 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
042243105 - "125 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
042243117 - "125 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
042243129 - "125 Mg Compresse Rivestite Con Film" 112 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 30 maggio 2014
Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 18/04/2021
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