

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BOPAHO 125 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține bosentan 125 mg (sub formă de bosentan monohidrat 129,08 mg).

Excipient cu efect cunoscut: sodiu.

Fiecare comprimat filmat conține maxim 0,29 mg sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Descriere:

BOPAHO 125 mg comprimate filmate: Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare portocaliu deschis, cu lungimea de aproximativ 11,1 mm și lățimea de aproximativ 5,1 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP), pentru a ameliora capacitatea de efort și simptomele la pacienții diagnosticați cu HAP clasa funcțională III - clasificarea OMS.

Eficacitatea a fost demonstrată în:

- hipertensiune arterială pulmonară primară (idiopatică și ereditară)
- hipertensiune arterială pulmonară secundară sclerodermiei, fără boală pulmonară interstițială semnificativă
- hipertensiune arterială pulmonară asociată unei cardiopatii congenitale cu șunturi sistemico-pulmonare (stânga-dreapta) și sindrom Eisenmenger.

Au fost demonstrate unele ameliorări și la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară clasa funcțională II OMS (vezi pct. 5.1).

Bopaho este, de asemenea, indicat pentru reducerea numărului de ulcere digitale nou apărute la pacienții cu scleroză sistemică și ulcere digitale evolutive (vezi pct. 5.1).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

##### Hipertensiunea arterială pulmonară

Tratamentul trebuie început și monitorizat doar de către un medic cu experiență în tratamentul HAP. Ambalajul include un Card de avertizare a pacientului care furnizează informații importante privind siguranța pe care pacienții trebuie să le cunoască înainte de și pe durata tratamentului cu Bopaho.

### Adulți

La pacienții adulți, tratamentul cu Bopaho trebuie început cu o doză de 62,5 mg, de două ori pe zi, timp de 4 săptămâni; această doză este crescută ulterior până la doza de întreținere de 125 mg, de două ori pe zi. Aceleași recomandări se aplică și în cazul reluării administrării Bopaho după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

### Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice la copii și adolescenți cu HAP cu vârsta între 1 an și 15 ani indică concentrații plasmatică ale bosentanului mai mici, în medie, decât cele observate la pacienții adulți, și care nu au crescut odată cu creșterea dozei de bosentan peste 2 mg/kg, sau prin creșterea frecvenței de administrare de la două ori pe zi la trei ori pe zi (vezi pct. 5.2). Creșterea dozei sau a frecvenței de administrare probabil nu va aduce un beneficiu clinic suplimentar.

Conform acestor date farmacocinetice, atunci când este utilizat la copii cu HAP cu vârsta de 1 an și peste, doza recomandată pentru inițierea și menținerea tratamentului este 2 mg/kg dimineața și seara. La nou născuții cu hipertensiune pulmonară persistentă a nou născutului (HPPN) beneficiul bosentanului nu a fost demonstrat în tratamentul standard. Nu pot fi făcute recomandări cu privire la posologie (vezi pct 5.1 și 5.2).

Bopaho nu trebuie administrat la copii cu greutatea sub 31 kg și trebuie utilizat un produs alternativ care conține bosentan.

### *Tratament în eventualitatea deteriorării clinice a HAP*

În eventualitatea deteriorării stării clinice (de exemplu: scăderea cu cel puțin 10% a distanței parcurse în cadrul testului de mers pe jos cu durata de 6 minute, comparativ cu determinarea efectuată înainte de tratament) în ciuda tratamentului cu Bopaho timp de cel puțin 8 săptămâni (din care 4 săptămâni cu doza de întreținere), trebuie avute în vedere tratamente alternative. Cu toate acestea, unii pacienți care nu prezintă nici un răspuns terapeutic după 8 săptămâni de tratament cu Bopaho pot să răspundă favorabil după încă 4-8 săptămâni de tratament.

În eventualitatea deteriorării tardive a stării clinice, în pofida tratamentului cu Bopaho (de exemplu, după câteva luni de tratament), tratamentul trebuie reevaluat. Unii pacienți care nu răspund bine la administrarea Bopaho în doză de 125 mg, de două ori pe zi, pot prezenta o ușoară ameliorare a capacității de efort după creșterea dozei la 250 mg, de două ori pe zi. Trebuie efectuată o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc, luând în considerare că toxicitatea hepatică este dependentă de doza administrată (vezi pct. 4.4 și 5.1).

### *Întreruperea tratamentului*

Experiența referitoare la întreruperea bruscă a tratamentului cu Bopaho este limitată, la pacienții cu HAP. Nu s-au observat dovezi ale fenomenului de *rebound* acut. Cu toate acestea, pentru a se evita posibila apariție a deteriorării clinice determinată de potențialul efect de *rebound*, trebuie avută în vedere reducerea treptată a dozei (înjumătățirea acesteia la interval de 3 până la 7 zile). Se recomandă intensificarea monitorizării pacientului în perioada de întrerupere a administrării.

Dacă se ia decizia de a opri tratamentul cu Bopaho, aceasta trebuie să se facă treptat, concomitent cu introducerea unui tratament alternativ.

### Scleroza sistemică cu ulcere digitale evolutive

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat numai de către un medic cu experiență în tratarea sclerozei sistemice.

Ambalajul include un Card de avertizare a pacientului care furnizează informații importante privind siguranța pe care pacienții trebuie să le cunoască înainte de și pe durata tratamentului cu Bopaho.

### Adulți

Tratamentul cu Bopaho trebuie inițiat la o doză de 62,5 mg de două ori pe zi timp de 4 săptămâni, apoi crescut la o doză de întreținere de 125 mg de două ori pe zi. Aceleași recomandări se aplică la reînceperea tratamentului cu Bopaho după întreruperea acestuia (vezi pct. 4.4).

Experiența provenind din studiile clinice controlate referitor la această indicație este limitată la 6 luni (vezi pct. 5.1). Răspunsul pacientului la tratament și necesitatea continuării tratamentului trebuie

reevaluate în mod periodic. Trebuie făcută o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc, luând în considerare toxicitatea hepatică a bosentanului (vezi pct. 4.4 și 4.8).

#### *Copii și adolescenți*

Nu există date referitoare la siguranță și eficacitate pentru pacienții cu vârsta sub 18 ani. Nu există date privind farmacocinetica bosentanului la copiii mici, în cazul acestei boli.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Insuficiență hepatică*

Administrarea Bopaho este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (adică, clasa A Child-Pugh) (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții la care se efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 5.2).

##### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 ani.

#### **Mod de administrare**

Comprimatele trebuie administrate oral, dimineața și seara, cu sau fără alimente. Comprimatele filmate se înghit cu o cantitate suficientă de apă.

#### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Insuficiență hepatică moderată până la severă, de exemplu, clasa B sau C Child-Pugh (vezi pct. 5.2)
- Valori serice inițiale ale aminotransferazelor hepatice, adică aspartat aminotransferaza (AST) și/sau alanin aminotransferaza (ALT), de 3 x limita superioară a valorilor normale (LSVN; vezi pct. 4.4)
- Utilizare concomitentă cu ciclosporină A (vezi pct. 4.5)
- Sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Administrare la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive eficiente (vezi pct. 4.4, 4.5 și 4.6)

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Nu s-a stabilit profilul de eficacitate a administrării bosentanului la pacienții cu HAP severă. Trebuie avută în vedere înlocuirea cu un tratament recomandat în cazul stadiilor severe ale bolii (de exemplu, epoprostenol) dacă starea clinică se deteriorează (vezi pct. 4.2).

Nu s-a stabilit raportul risc/beneficiu al administrării bosentanului la pacienții cu HAP clasa funcțională I OMS.

Administrarea Bopaho trebuie începută doar dacă tensiunea arterială sistemică sistolică este mai mare de 85 mm Hg.

S-a constatat că bosentanul nu are un efect benefic în ceea ce privește vindecarea ulcerelor digitale existente.

#### Funcția hepatică

În cazul administrării de bosentan, creșterile valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice, adică aspartat și alanin aminotransferazele (AST și/sau ALT) sunt dependente de doza utilizată. Modificările valorilor serice ale enzimelor hepatice apar în mod tipic în cursul primelor 26 săptămâni de tratament,

dar pot apărea și mai târziu în cursul tratamentului (vezi pct. 4.8). Aceste creșteri se pot atribui parțial inhibării competitive a sărurilor biliare la nivelul hepatocitelor, dar și alte mecanisme, care nu au fost stabilite cu certitudine, sunt implicate probabil în apariția disfuncției hepatice. Nu sunt excluse acumularea bosentanului în hepatocite, fapt care determină citoliză cu afectarea potențial severă a ficatului, sau existența unui mecanism imun. Riscul de apariție a disfuncției hepatice poate fi crescut, de asemenea, când se administrează concomitent cu bosentan medicamente inhibitoare ale pompei de export a sărurilor biliare, de exemplu: rifampicină, glibenclamidă și ciclosporină A (vezi pct. 4.3 și 4.5), dar datele referitoare la aceasta sunt limitate.

**Valorile serice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate înaintea începerii tratamentului și ulterior lunar, pe durata tratamentului cu Bopaho. În plus, aceste valori serice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate la 2 săptămâni după orice creștere a dozei.**

#### **Recomandări în eventualitatea creșterilor valorilor serice ale ALT/AST**

##### **Valorile serice ale ALT/AST. Recomandări pentru monitorizare și tratament**

> 3 și ≤ 5 x LSVN Rezultatele trebuie confirmate printr-un alt test hepatic; dacă sunt confirmate, trebuie luată o decizie pe baza valorilor individuale privind continuarea tratamentului cu Bopaho, posibil la o doză redusă, sau întreruperea administrării Bopaho (vezi pct. 4.2). Monitorizarea valorilor serice ale aminotransferazelor trebuie continuată la interval de cel puțin 2 săptămâni. Dacă valorile serice ale aminotransferazelor revin la valorile determinate înainte de tratament, continuarea sau reluarea administrării Bopaho, conform recomandărilor descrise mai jos trebuie luată în considerare.

> 5 și ≤ 8 x LSVN Rezultatele trebuie confirmate printr-un alt test hepatic; dacă sunt confirmate, tratamentul trebuie întrerupt și valorile serice ale aminotransferazelor trebuie monitorizate la interval de cel puțin 2 săptămâni. Dacă valorile serice ale aminotransferazelor revin la valorile determinate înainte de tratament, reluarea administrării Bopaho, conform recomandărilor descrise mai jos trebuie luată în considerare.

> 8 x LSVN Tratamentul trebuie întrerupt și nu trebuie luată în considerare reluarea administrării Bopaho.

**În eventualitatea asocierii simptomelor clinice de leziuni hepatice, de exemplu greață, vărsături, febră, durere abdominală, icter, letargie sau fatigabilitate neobișnuite, sindrom asemănător gripei (artralgii, mialgii, febră), tratamentul trebuie întrerupt și nu trebuie luată în considerare reluarea administrării Bopaho.**

##### *Reluarea tratamentului*

Reluarea tratamentului cu Bopaho trebuie luată în considerare doar dacă beneficiile potențiale ale tratamentului cu Bopaho depășesc riscurile potențiale și doar când valorile serice ale aminotransferazelor sunt în limitele valorilor determinate înainte de tratament. Se recomandă solicitarea sfatului unui hepatolog. Reluarea tratamentului trebuie să urmeze ghidul detaliat de la pct. 4.2.

**Valorile serice ale aminotransferazelor trebuie determinate în decurs de 3 zile după reluarea tratamentului, apoi din nou după alte 2 săptămâni și ulterior conform recomandărilor de mai sus.**

**LSVN = limita superioară a valorilor normale**

##### Concentrația hemoglobinei

Tratamentul cu bosentan a produs scăderi ale concentrației hemoglobinei, dependente de doza administrată (vezi pct. 4.8). În cadrul studiilor controlate cu placebo, scăderile concentrației de hemoglobină legate de administrarea bosentanului nu au fost progresive și s-au stabilizat după primele 4 - 12 săptămâni de tratament. Se recomandă determinarea concentrațiilor de hemoglobină înaintea începerii tratamentului, în fiecare lună în primele 4 luni de tratament și apoi la interval de 4 luni. Dacă se observă o scădere relevantă clinic a concentrației hemoglobinei, trebuie efectuate evaluări și investigații ulterioare, pentru a determina cauza acesteia și necesitatea efectuării unui tratament

specific. În perioada de după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de anemie care au necesitat transfuzie de masă eritocitară (vezi pct. 4.8).

#### Femei aflate la vârsta fertilă

Datorită faptului că în timpul tratamentului cu bosentan, contracepția hormonală poate să nu fie eficientă și, de asemenea, ținând cont de riscul de agravare al hipertensiunii arteriale pulmonare în timpul sarcinii precum și de efectele teratogene observate la animale:

- Tratamentul cu Bopaho nu trebuie început la femeile aflate la vârsta fertilă, cu excepția cazului în care acestea utilizează metode contraceptive sigure, iar rezultatul testului de sarcină efectuat înaintea începerii tratamentului este negativ
- Contraceptivele hormonale nu trebuie să fie unica metodă contraceptivă în timpul tratamentului cu Bopaho.
- În timpul tratamentului cu Bopaho se recomandă efectuarea de teste de sarcină lunare, pentru a permite depistarea precoce a sarcinii.

Pentru informații suplimentare vezi pct 4.5 și 4.6.

#### Boală pulmonară veno-ocluzivă

Au fost raportate cazuri de edem pulmonar în cazul administrării de vasodilatatoare (în primul rând prostaciline) la pacienții cu boală pulmonară veno-ocluzivă. De aceea, în cazul apariției semnelor edemului pulmonar în cursul administrării bosentanului la pacienții cu HAP, trebuie avută în vedere posibilitatea existenței unei boli veno-ocluzive asociate. În perioada de după punerea pe piață a bosentanului au fost raportate cazuri rare de edem pulmonar la pacienții cărora li s-a administrat bosentan și la care este suspionat diagnosticul de boală pulmonară veno-ocluzivă.

#### Pacienți cu hipertensiune arterială pulmonară și insuficiență ventriculară stângă concomitentă

Nu au fost efectuate studii specifice la pacienți cu hipertensiune arterială pulmonară și insuficiență ventriculară stângă concomitentă. Cu toate acestea, în cadrul unui studiu controlat cu placebo (studiu AC-052-301/302 [ENABLE 1 și 2]) a fost administrat un tratament cu o durată medie de 1,5 ani la 1611 pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (ICCr) severă (la 804 pacienți a fost administrat bosentan, iar la 807 pacienți a fost administrat placebo). În acest studiu a existat o incidență crescută a numărului de spitalizări din cauza ICCr în primele 4-8 săptămâni de tratament cu bosentan, fapt care ar putea fi rezultatul retenției lichidiene. În acest studiu, retenția lichidiană s-a manifestat prin creșterea rapidă în greutate, scăderea concentrației de hemoglobină și creșterea incidenței edemelor gambiere. La sfârșitul acestui studiu, nu au existat diferențe între numărul total de spitalizări din cauza insuficienței cardiace și nici în ceea ce privește mortalitatea între grupul la care s-a administrat bosentan și cel la care s-a administrat placebo. De aceea, se recomandă ca pacienții să fie monitorizați pentru observarea semnelor de retenție lichidiană (de exemplu: creștere în greutate), în mod special dacă au concomitent insuficiență sistolică severă. Dacă apare retenția lichidiană, se recomandă începerea tratamentului cu diuretice, sau creșterea dozelor de diuretice deja administrate. Trebuie avut în vedere tratamentul cu diuretice la pacienții cu manifestări de retenție lichidiană înaintea începerii tratamentului cu Bopaho.

#### Pacienți cu hipertensiune arterială pulmonară asociată cu infecție HIV

Experiența din studiile clinice este limitată în ceea ce privește tratamentul cu bosentan la pacienții cu HAP asociată cu infecție HIV și care sunt tratați cu medicamente antiretrovirale (vezi pct. 5.1). Un studiu privind interacțiunea între bosentan și asocierea lopinavir+ritonavir la subiecți sănătoși a indicat creșterea concentrațiilor plasmatice de bosentan, cu atingerea unei valori maxime în cursul primelor 4 zile de tratament (vezi pct. 4.5). În cazul inițierii tratamentului cu Bopaho la pacienții care necesită tratament cu inhibitori de protează cu acțiune amplificată cu ritonavir, tolerabilitatea pacientului la Bopaho trebuie monitorizată îndeaproape cu atenție deosebită, la începutul fazei de inițiere, din punct de vedere al riscului de hipotensiune arterială și din punct de vedere al rezultatelor testelor funcției hepatice. Nu poate fi exclusă o creștere de lungă durată a riscului de toxicitate hepatică și de reacții adverse hematologice în cazul utilizării bosentanului concomitent cu medicamentele antiretrovirale. De asemenea, din cauza potențialului de interacțiuni legate de efectul inductor enzimatic al bosentanului asupra izoenzimelor CYP450 (vezi pct. 4.5), care poate afecta eficacitatea terapiei antiretrovirale, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție referitor la infecția cu HIV.

#### Pacienți cu hipertensiune pulmonară secundară bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC)

Siguranța și tolerabilitatea bosentanului au fost investigate în cadrul unui studiu exploratoriu, necontrolat, cu durată de 12 săptămâni, efectuat la 11 pacienți cu hipertensiune pulmonară secundară BPOC severă (stadiul III conform clasificării GOLD). S-a observat creșterea frecvenței respiratorii și scăderea saturației în oxigen, iar cel mai frecvent eveniment advers a fost dispneea, care a dispărut la întreruperea administrării bosentanului.

#### Utilizarea concomitentă cu alte medicamente

Utilizarea concomitentă a Bopaho cu ciclosporină A este contraindicată (vezi pct 4.3 și pct 4.5).

Utilizarea concomitentă a Bopaho cu glibenclamidă, fluconazol și rifampicină nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Trebuie evitată administrarea concomitentă cu Bopaho, atât a inhibitorilor izoenzimei CYP3A4 cât și a inhibitorilor izoenzimei CYP2C9 (vezi pct. 4.5).

#### Atenționare cu privire la excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, deci practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Bosentanul este un inductor al izoenzimelor CYP2C9 și CYP3A4 ale citocromului P450 (CYP). Datele obținute *in vitro* sugerează, de asemenea, efectul inductor asupra CYP2C19. De aceea, concentrațiile plasmatice ale substanțelor metabolizate de către aceste izoenzime vor fi scăzute dacă Bopaho se administrează concomitent. Trebuie avută în vedere posibilitatea de modificare a eficacității medicamentelor metabolizate de către aceste izoenzime. Pot fi necesare ajustări ale dozelor acestor medicamente după începerea administrării, modificarea dozelor sau întreruperea tratamentului concomitent cu Bopaho.

Bosentanul este metabolizat de către izoenzimele CYP2C9 și CYP3A4. Inhibarea acestor izoenzime poate determina creșterea concentrației plasmatice de bosentan (vezi ketoconazol). Nu s-a studiat influența inhibitorilor CYP2C9 asupra concentrației bosentanului. Administrarea concomitentă necesită precauție.

#### Fluconazolul și alți inhibitori ai CYP2C9 și CYP3A4

Administrarea concomitentă cu fluconazolul, care inhibă în primul rând izoenzima CYP2C9, dar, într-o oarecare măsură, și izoenzima CYP3A4, poate determina creșteri importante ale concentrației plasmatice a bosentanului. Utilizarea concomitentă nu este recomandată. Din aceeași cauză, administrarea concomitentă atât a unui inhibitor potent al izoenzimei CYP3A4 (cum sunt ketoconazolul, itraconazolul sau ritonavirul) cât și a unui inhibitor al izoenzimei CYP2C9 (cum este voriconazolul) cu Bopaho nu este recomandată.

#### Ciclosporina A

Administrarea concomitentă a Bopaho și a ciclosporinei A (un inhibitor al calcineurinei) este contraindicată (vezi pct. 4.3). Atunci când acestea sunt administrate concomitent, concentrațiile plasmatice minime inițiale de bosentan au fost de aproximativ 30 ori mai mari decât cele obținute în cazul administrării de bosentan în monoterapie. La starea de echilibru, concentrațiile plasmatice de bosentan au fost de 3-4 ori mai mari decât cele obținute în cazul administrării bosentanului în monoterapie. Mecanismul acestei interacțiuni este, cel mai probabil, inhibarea de către ciclosporină a captării bosentanului în hepatocite mediată de proteinele transportoare. Concentrațiile plasmatice de ciclosporină A (substrat al izoenzimei CYP3A4) au scăzut cu aproximativ 50%. Acest lucru este determinat, cel mai probabil, de efectul inductor al bosentanului asupra izoenzimei CYP3A4.

#### Tacrolimus, sirolimus

La om, nu s-a studiat administrarea concomitentă de tacrolimus sau sirolimus cu bosentan, dar utilizarea concomitentă de tacrolimus sau sirolimus cu bosentan poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de bosentan prin analogie cu efectul administrării în asociere a ciclosporinei A. Administrarea concomitentă a bosentanului poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de tacrolimus și sirolimus. De aceea, nu se recomandă utilizarea concomitentă a bosentanului cu

tacrolimus sau sirolimus. Pacienții care necesită utilizarea concomitentă trebuie monitorizați cu atenție pentru observarea evenimentelor adverse determinate de Bopaho și pentru determinarea concentrațiilor plasmatice de tacrolimus și sirolimus.

#### Glibenclamidă

Administrarea concomitentă de bosentan în doză de 125 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile, a determinat scăderea concentrației plasmatice de glibenclamidă (substrat al izoenzimei CYP3A4) cu 40%, ceea ce poate determina o diminuare semnificativă a efectului de scădere a glicemiei. Concentrațiile plasmatice de bosentan au scăzut, de asemenea, cu 29%. În plus, s-a observat o incidență crescută a valorilor serice mari ale aminotransferazelor la pacienții care utilizau tratament concomitent. Atât glibenclamida, cât și bosentanul inhibă pompa de export a sărurilor biliare, ceea ce poate explica valorile serice crescute ale aminotransferazelor. Aceste substanțe nu trebuie administrate concomitent. Nu sunt disponibile date referitoare la interacțiunile medicamentoase cu alți derivați de sulfoniluree.

#### Rifampicina

Administrarea concomitentă la 9 voluntari sănătoși, timp de 7 zile de bosentan în doză de 125 mg de două ori pe zi cu rifampicină, un inhibitor potent al CYP2C9 și CYP3A4 a determinat scăderea concentrațiilor plasmatice ale bosentanului cu 58%, dar această scădere poate să fie și de aproximativ 90%, așa cum a fost observat într-un singur caz. Prin urmare, este de așteptat apariția unui efect semnificativ scăzut al bosentanului în cazul administrării concomitente a acestuia cu rifampicina. Nu se recomandă administrarea concomitentă a rifampicinei cu Bopaho. Nu sunt disponibile date referitoare la interacțiunile cu alți inductori ai CYP3A4, de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină și sunătoare, dar este de așteptat ca administrarea concomitentă a acestora să determine o scădere a expunerii sistemice la bosentan. Nu poate fi exclusă o scădere clinic semnificativă a eficacității.

#### Lopinavir+ritonavir (și alți inhibitori de protează cu acțiune amplificată de ritonavir)

Administrarea concomitentă de bosentan 125 mg, de două ori pe zi și lipinavir+ritonavir 400+100 mg, de două ori pe zi, timp de 9,5 zile, la voluntari sănătoși a condus la obținerea unor concentrații plasmatice minime inițiale ale bosentanului de aproximativ 48 de ori mai mari decât cele măsurate după administrarea numai a bosentanului. În ziua a 9-a, concentrațiile plasmatice de bosentan au fost de aproximativ 5 ori mai mari decât în cazul administrării numai a bosentanului. Această interacțiune este, cel mai probabil, determinată de inhibarea de către ritonavir a captării în hepatocite, mediată de proteinele transportoare, și a CYP3A4, scăzând astfel clearance-ul bosentanului. În cazul administrării concomitente cu lopinavir+ritonavir sau cu alți inhibitori de protează cu acțiune amplificată de ritonavir, tolerabilitatea pacientului la bosentan trebuie monitorizată.

După administrarea asociată de bosentan timp de 9,5 zile, valorile expunerii plasmatice la lopinavir și ritonavir au scăzut într-o măsură ne semnificativă din punct de vedere clinic (cu aproximativ 14% și respectiv 17%). Totuși, este posibil să nu se fi atins gradul complet de inducție de către bosentan, iar o scădere ulterioară a concentrațiilor inhibitorilor de protează nu poate fi exclusă. Se recomandă monitorizarea corespunzătoare a tratamentului pentru HIV. Sunt de așteptat efecte similare în cazul utilizării altor inhibitori de protează cu acțiune amplificată de ritonavir (vezi pct 4.4).

#### Alte medicamente antiretrovirale

Nu pot fi date recomandări specifice cu privire la alte medicamente antiretrovirale care sunt disponibile, datorită lipsei de date. Datorită hepatotoxicității marcate a nevirapinei, care se poate cumula cu toxicitatea hepatică a bosentanului, această asociere nu este recomandată.

#### Contraceptive hormonale

Administrarea concomitentă de bosentan în doză de 125 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile, cu o singură doză dintr-un contraceptiv cu administrare orală care conține noretisteron 1 mg + etinilestradiol 35 μg, a determinat scăderea ASC a noretisteronului și a etinilestradiolului cu 14% și, respectiv, 31%. Cu toate acestea, scăderile expunerii au fost, la unii subiecți, chiar de 56% și, respectiv 66%. De aceea, contraceptivele hormonale, utilizate ca metodă unică, indiferent de calea de administrare (de exemplu, formele farmaceutice cu administrare orală, injectabilă, transdermică sau

cele implantabile), nu sunt considerate metode contraceptive eficiente (vezi pct. 4.4 și 4.6).

#### Warfarină

Administrarea concomitentă de bosentan în doză de 500 mg de două ori pe zi, timp de 6 zile, a determinat scăderea concentrațiilor plasmatice de S-warfarină (substrat al izoenzimei CYP2C9) cât și de R-warfarină (substrat al izoenzimei CYP3A4) cu 29% și, respectiv, 38%. Experiența clinică referitoare la administrarea concomitentă a bosentanului și warfarinei la pacienții cu HAP nu a evidențiat modificări semnificative clinic ale International Normalized Ratio (INR) sau necesitatea modificării dozei de warfarină (valoare inițială comparativ cu valoarea de la sfârșitul studiilor clinice). În plus, frecvența modificărilor dozei de warfarină în timpul studiilor din cauza modificărilor INR sau a evenimentelor adverse a fost similară în cadrul grupurilor de pacienți cărora li s-a administrat bosentan sau placebo. Nu este necesară ajustarea dozei de warfarină și a medicamentelor anticoagulante similare în cazul începerii tratamentului cu bosentan, dar se recomandă monitorizarea atentă a INR, mai ales în perioada de început a administrării bosentanului și în perioada de creștere a dozei acestuia.

#### Simvastatină

Administrarea concomitentă de bosentan în doză de 125 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile, a determinat scăderea concentrației plasmatice de simvastatină (substrat al izoenzimei CYP3A4) și a metabolitului său activ,  $\beta$ -hidroxi acid cu 34% și, respectiv, 46%. Concentrațiile plasmatice de bosentan nu au fost modificate de administrarea concomitentă a simvastatinei. Trebuie avută în vedere monitorizarea valorilor concentrației colesterolului seric și efectuarea modificărilor corespunzătoare ale dozelor.

#### Ketoconazol

Administrarea concomitentă, timp de 6 zile, de bosentan în doză de 62,5 mg de două ori pe zi cu ketoconazol, un inhibitor potent al CYP3A4, a determinat creșterea concentrațiilor plasmatice de bosentan de aproximativ 2 ori. Nu se consideră ca fiind necesară o ajustare a dozei de Bopaho. Deși nu s-a demonstrat în cadrul studiilor *in vivo*, sunt de așteptat creșteri similare ale concentrațiilor plasmatice de bosentan în cazul administrării concomitente cu alți inhibitori potenți ai izoenzimei CYP3A4 (cum sunt itraconazolul sau ritonavirul). Cu toate acestea, în cazul administrării concomitente cu un inhibitor al izoenzimei CYP3A4, pacienții care metabolizează în mai mică măsură substraturile ale izoenzimei CYP2C9 prezintă risc de creștere mai importantă a concentrațiilor plasmatice de bosentan, astfel încât să determine evenimente adverse cu potențial nociv.

#### Epoprostenol

Datele limitate obținute într-un studiu (AC-052-356 [BREATHE-3]) în care s-a administrat la 10 pacienți copii asocierea dintre bosentan și poprostenol evidențiază că, atât după administrarea unei doze unice cât și a dozelor repetate, valorile  $C_{max}$  și ale ASC de bosentan au fost similare la pacienții cărora li s-a administrat sau nu poprostenol în perfuzie continuă (vezi pct. 5.1).

#### Sildenafil

Administrarea concomitentă de bosentan în doză de 125 mg de două ori pe zi (la starea de echilibru) cu sildenafil în doză de 80 mg de trei ori pe zi (la starea de echilibru), timp de 6 zile, la voluntari sănătoși a determinat o scădere cu 63% a ASC pentru sildenafil și o creștere cu 50% a ASC pentru bosentan. Se recomandă măsuri de precauție în caz de administrare concomitentă.

#### Tadalafil

Bosentanul (125 mg de două ori pe zi) a scăzut expunerea sistemică la tadalafil (40 mg o dată pe zi) cu 42% și  $C_{max}$  cu 27%, în urma administrării concomitente a mai multor doze. Tadalafilul nu a afectat expunerea (ASC și  $C_{max}$ ) la bosentan sau la metaboliții acestuia.

#### Digoxină

Administrarea concomitentă, timp de 7 zile, a bosentanului în doză de 500 mg de două ori pe zi cu digoxină a determinat scăderea ASC,  $C_{max}$  și  $C_{min}$  pentru digoxină cu 12%, 9% și, respectiv, 23%. Mecanismul care stă la baza acestei interacțiuni poate fi inducerea glicoproteinei P. Este puțin probabil ca această interacțiune să prezinte relevanță clinică.



## Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (teratogenitate, embriotoxicitate, vezi pct. 5.3). Nu există date fiabile referitoare la utilizarea bosentanului la femeile gravide. Riscul potențial pentru om nu este încă cunoscut. Administrarea Bopaho este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

#### Utilizarea la femei aflate la vârsta fertilă

Înainte de începerea tratamentului cu Bopaho la femeile aflate la vârsta fertilă, trebuie confirmată absența sarcinii, trebuie oferite îndrumări adecvate cu privire la metodele contraceptive eficiente și trebuie inițiată utilizarea unei metode contraceptive eficiente. Paciente și medicii care prescriu medicamentul trebuie să știe că, din cauza posibilelor interacțiuni farmacocinetice, bosentanul poate determina scăderea eficacității contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.5). De aceea, femeile aflate la vârsta fertilă nu trebuie să utilizeze contraceptive hormonale (incluzând formele farmaceutice cu administrare orală, injectabilă, transdermică sau cele implantabile) ca unică metodă de contracepție, ci trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă suplimentară sau alternativă eficientă. Dacă există neclarități cu privire la îndrumările referitoare la contracepție care trebuie oferite fiecărei paciente în parte, se recomandă solicitarea sfatului unui medic ginecolog. Din cauza faptului că, în cursul tratamentului cu Bopaho, contracepția hormonală poate să nu fie eficientă și, de asemenea, ținând cont de riscul ca hipertensiunea pulmonară să se agraveze substanțial în timpul sarcinii, se recomandă efectuarea lunară a unui test de sarcină în timpul tratamentului cu Bopaho, pentru a permite depistarea precoce a sarcinii.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă bosentanul este excretat în laptele uman. Alăptarea nu se recomandă în timpul tratamentului cu Bopaho.

#### Fertilitatea

Studiile la animale au demonstrat efecte la nivel testicular (vezi pct. 5.3). În cadrul unui studiu care a investigat efectele bosentanului asupra funcției testiculare la pacienții cu HAP de sex masculin, 8 pacienți din 24 au avut o concentrație mai scăzută de spermatozoizi față de valoarea de referință de cel puțin 42% după 3 sau 6 luni de tratament cu bosentan. Pe baza acestor constatări și a datelor preclinice, nu poate fi exclus faptul că bosentanul poate avea un efect negativ asupra spermatogenezei la bărbați. La copii de sex masculin, nu poate fi exclusă posibilitatea unui impact negativ pe termen lung asupra fertilității în urma tratamentului cu bosentan.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii specifice pentru a evalua efectele directe ale Bopaho asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, Bopaho poate determina hipotensiune arterială, cu simptome de amețeli, vedere încețoșată sau sincopă, care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

În 20 de studii controlate cu placebo, efectuate pentru variate indicații terapeutice, s-a administrat bosentan în doze zilnice cuprinse între 100 - 2000 mg la un număr total de 2486 de pacienți, iar la un număr de 1838 de pacienți s-a administrat placebo. Durata medie a acestui tratament a fost de 45 de săptămâni. Reacțiile adverse au fost definite ca evenimente apărute la cel puțin 1% dintre pacienții cărora li s-a administrat bosentan și la o frecvență cu cel puțin 0,5% mai mare decât în cazul administrării placebo. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt cefalee (11,5%), edeme/retenție

de lichide (13,2%), rezultate anormale ale testelor funcției hepatice (10,9%) și anemie/scădere a hemoglobinei (9,9%).

Tratamentul cu bosentan a determinat creșteri ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice și scăderi ale concentrației de hemoglobină, dependente de doza administrată (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse observate în 20 de studii controlate cu placebo și din experiența după punerea pe piață cu bosentan sunt grupate în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. În cadrul reacțiilor adverse nu s-a observat nicio diferență relevantă din punct de vedere clinic între seria de date generale și indicațiile aprobate.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Anemie, scădere a hemoglobinemiei (vezi pct. 4.4)
	Mai puțin frecvente	Trombocitopenie <sup>1</sup> , neutropenie, leucopenie <sup>1</sup>
	Cu frecvență necunoscută	Anemie sau scăderi ale hemoglobinemiei, care au necesitat transfuzie de masă eritocitară <sup>1</sup>
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Reacții de hipersensibilitate (incluzând dermatită, prurit și erupții cutanate tranzitorii) <sup>2</sup>
	Rare	Anafilaxie și/sau angioedem <sup>1</sup>
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee <sup>3</sup> ,
	Frecvente	Sincopă <sup>1,4</sup>
Tulburări oculare	Cu frecvență necunoscută	Vedere încetoșată
Tulburări cardiace	Frecvente	Palpitații <sup>1,4</sup>
Tulburări vasculare	Frecvente	Hiperemie facială Hipotensiune arterială <sup>1,4</sup>
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Congestie nazală <sup>1</sup>
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Boală de reflux gastro-esofagian, diaree
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice (vezi pct. 4.4)
	Mai puțin frecvente	Valori crescute ale testelor care implică funcționalitatea ficatului (inflamația ficatului) inclusiv o posibilă exacerbare a hepatitei și/sau a icterului de fond (îngălbenirea pielii sau a albului ochilor) <sup>1</sup> (vezi pct. 4.4)
	Rare	Ciroză hepatică, insuficiență hepatică <sup>1</sup>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Eritem
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Edem, retenție de lichide <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Date obținute din experiența după punerea pe piață a medicamentului, frecvențe bazate pe modele statistice ale datelor provenite din studii clinice placebo controlate.

<sup>2</sup> Reacțiile de hipersensibilitate au fost raportate la 9,9% dintre pacienții tratați cu bosentan și la 9,1% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

<sup>3</sup> Cefaleea a fost raportată la 11,5% dintre pacienții tratați cu bosentan și la 9,8% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

<sup>4</sup> Aceste tipuri de reacții pot fi asociate și cu boala preexistentă.

- <sup>5</sup> Edemul sau retenția de lichide au fost raportate la 13,2% dintre pacienții tratați cu bosentan și la 10,9% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

În perioada ulterioară punerii pe piață, au fost raportate cazuri rare de ciroză hepatică cu etiologie necunoscută, ca urmare a unui tratament prelungit cu bosentan la pacienți cu multiple comorbidități și tratamente medicamentoase concomitente. De asemenea, au fost raportate cazuri rare de insuficiență hepatică. Existența acestor cazuri întărește importanța aderenței stricte la programul lunar de monitorizare a funcției hepatice pe durata tratamentului cu Bopaho (vezi pct. 4.4).

### Copii și adolescenți

#### *Studii clinice necontrolate la pacienții copii și adolescenți*

Profilul de siguranță la primul studiu pediatric necontrolat efectuat cu comprimatul filmat (BREATHE-3: n = 19, vârstă medie 10 ani [de la 3-15 ani], deschis bosentan 2 mg/kg de două ori pe zi; durata tratamentului de 12 săptămâni) a fost similar cu cel observat în studiile pivot efectuate la pacienții adulți cu HAP. În cadrul studiului BREATHE-3, cele mai frecvente reacții adverse au fost hiperemie facială (21%), cefalee și rezultate anormale ale testelor funcției hepatice (fiecare 16%). O analiză cumulată a studiilor necontrolate la copiii și adolescenți efectuate la pacienții cu HAP cu administrare de bosentan 32 mg comprimate dispersabile (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Extensie), a inclus în total 100 de copii tratați cu bosentan 2 mg/kg de două ori pe zi (n=33), 2 mg/kg de trei ori pe zi (n=31), sau 4 mg/kg de două ori pe zi (n=36). La înrolare, șase pacienți aveau vârsta între 3 luni și 1 an, 15 copii aveau vârsta între 1 și mai puțin de 2 ani, și 79 aveau vârsta între 2 și 12 ani. Durata medie a tratamentului a fost de 71,8 săptămâni (variind între 0,4 și 258 de săptămâni).

Profilul de siguranță în această analiză cumulată a studiilor necontrolate la copiii și adolescenți a fost similar cu cel observat în studiile pivot efectuate la pacienții adulți cu HAP, cu excepția infecțiilor care au fost mai frecvent raportate decât la adulți (69,0% față de 41,3%). Această diferență în frecvența infecțiilor poate fi datorată în parte duratei medii de expunere mai lungi la pacienții copii și adolescenți (media 71,8 săptămâni) în comparație cu adulții (media 17,4 săptămâni). Cele mai frecvente reacții adverse au fost infecțiile căilor respiratorii superioare (25%), hipertensiunea (arterială) pulmonară (20%), rinofaringita (17%), pirexia (15%), vărsături (13%), bronșită (10%), durere abdominală (10%), și diaree (10%). Nu au existat diferențe relevante în frecvența reacțiilor adverse între pacienții peste și sub vârsta de 2 ani, totuși această afirmație se bazează doar pe un număr de 21 de copii sub 2 ani, inclusiv 6 pacienți cu vârsta între 3 luni și 1 an. Efectele adverse de anomalii hepatice și anemie/scăderea concentrației de hemoglobină au apărut la 9% și respectiv 5% dintre pacienți.

În cadrul unui studiu randomizat placebo controlat, efectuat la pacienți cu HPPN (FUTURE -4), un total de 13 nou născuți au fost tratați cu comprimate dispersabile de bosentan la o doză de 2 mg/kg de două ori pe zi (8 pacienți au primit placebo). Durata medie a tratamentului cu bosentan și placebo a fost de respectiv 4,5 zile (între 0,5 și 10,0 zile) și 4,0 zile (între 2,5 și 6,5 zile). Cele mai frecvente reacții adverse la pacienții tratați cu bosentan și la cei care au primit placebo au fost respectiv anemia sau scăderea concentrației hemoglobinei (7 și 2 pacienți), edem generalizat (3 și 0 pacienți) și vărsături (2 și 0 pacienți).

### Modificări ale valorilor testelor de laborator

#### *Modificări ale valorilor testelor funcției hepatice*

În cadrul studiului clinic, creșterile valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice, dependente de doza administrată, au apărut, de regulă, în primele 26 săptămâni de tratament, evoluând de obicei treptat și fiind în principal asimptomatice. În perioada ulterioară punerii pe piață, s-au raportat cazuri rare de ciroză hepatică și insuficiență hepatică.

Nu este pe deplin cunoscut mecanismul acestei reacții adverse. Aceste creșteri ale valorilor serice ale aminotransferazelor pot să se remită spontan în cazul continuării tratamentului cu doza de întreținere de bosentan sau după scăderea dozei, dar poate fi necesară întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului (vezi pct. 4.4).

În cele 20 de studii controlate cu placebo integrate, s-au observat creșteri ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice  $\geq 3 \times$  LSVN la 11,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat bosentan, comparativ cu 2,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Creșteri ale valorilor serice de  $\geq 8 \times$  LSVN s-au observat la 3,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat bosentan și la 0,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Creșterile valorilor serice ale aminotransferazelor au fost

asociate cu valori crescute ale bilirubinemiei ( $\geq 2$  ori LSVN), fără dovada obstrucției biliare la 0,2% dintre pacienții (5 pacienți) cărora li s-a administrat bosentan și la 0,3% dintre pacienții (6 pacienți) cărora li s-a administrat placebo.

În analiza centralizată a 100 de copii cu HAP din studiile necontrolate la copii și adolescenți FUTURE 1/2 și FUTURE 3/Extensie, creșterile concentrațiilor serice ale aminotransferazelor hepatice  $\geq 3 \times$  LSVN au fost observate la 2% dintre pacienți.

În cadrul studiului FUTURE 4 care a inclus 13 nou născuți cu HPPN tratați cu bosentan 2 mg/kg de două ori pe zi pentru mai puțin de 10 zile (între 0,5 - 10 zile) nu au existat cazuri de valori ale aminotransferazelor hepatice  $\geq 3 \times$  LSVN în timpul tratamentului, dar a apărut un caz de hepatită la 3 zile după încheierea tratamentului cu bosentan.

### *Hemoglobina*

În cadrul studiilor controlate placebo la adulți, o scădere a hemoglobinemiei la valori sub 10 g/dl față de valoarea inițială a fost raportată la 8,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat bosentan și la 3,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4).

În cadrul analizei centralizate a 100 de pacienți copii cu HAP din studiile necontrolate la copii și adolescenți FUTURE 1/2 și FUTURE 3/Extins, o scădere a concentrației de hemoglobină față de valoarea inițială la sub 10g/dL a fost raportată la 10% dintre pacienți. Nu au existat scăderi sub 8 g/dL. În studiul FUTURE 4, 6 dintre cei 13 nou născuți tratați cu bosentan pentru HPPN au înregistrat o scădere a concentrației hemoglobinei de la valori în intervalul de referință la valori sub limita normală în timpul tratamentului.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare al

Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

S-a administrat bosentan în doză unică de până la 2400 mg la voluntarii sănătoși și de până la 2000 mg pe zi, timp de 2 luni, la pacienții cu o altă boală decât hipertensiunea arterială pulmonară. Reacția adversă raportată cel mai frecvent a fost cefaleea de intensitate ușoară până la moderată.

### Tratament

Supradozajul major poate determina hipotensiune arterială pronunțată, care necesită tratament activ de susținere cardio-vasculară. În perioada de după punerea pe piață, s-a raportat un caz de supradozaj cu o doză de 10000 mg bosentan ingerată de un pacient adolescent de sex masculin. Acesta a prezentat simptome de greață, vărsături, hipotensiune arterială, amețeli, transpirații și vedere încețoșată.

Pacientul s-a recuperat complet în interval de 24 ore, cu susținerea tensiunii arteriale. Notă: bosentanul nu se elimină prin dializă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antihipertensive, alte antihipertensive, codul ATC: C02KX01

### Mecanism de acțiune

Bosentanul este un antagonist al celor doi receptori ai endotelinei, cu afinitate atât pentru receptorii A ( $ET_A$ ) cât și pentru receptorii B ( $ET_B$ ) ai endotelinei. Bosentanul determină scăderea rezistenței vasculare atât la nivel pulmonar cât și la nivel sistemic, crescând astfel debitul cardiac, fără a crește frecvența cardiacă.

Neurohormonul endotelină-1 ( $ET-1$ ) este unul dintre cei mai potenți vasoconstrictori cunoscuți, care poate favoriza, de asemenea, fibroza, proliferarea celulară, hipertrofia și remodelarea cardiacă și este un factor proinflamator. Aceste efecte sunt mediate prin legarea endotelinei de receptorii  $ET_A$  și  $ET_B$  localizați la nivelul celulelor vasculare endoteliale și musculare netede. Concentrațiile tisulare și plasmatică ale  $ET-1$  sunt crescute în cazul câtorva tulburări cardio-vasculare și boli ale țesutului conjunctiv, inclusiv în cazul HAP, sclerodermiei, insuficienței cardiace acute și cronice, ischemiei cardiace, hipertensiunii arteriale sistemice și aterosclerozei, ceea ce sugerează rolul  $ET-1$  în patogenia acestor boli. În cazul HAP și al insuficienței cardiace, în absența antagonizării efectului endotelinei la nivelul receptorilor săi, concentrațiile crescute ale  $ET-1$  se corelează puternic cu severitatea și prognosticul de evoluție al acestor boli.

Bosentanul intră în competiție cu  $ET-1$  și cu alte peptide  $ET$ , atât pentru legarea de receptorii  $ET_A$  cât și pentru cea de receptorii  $ET_B$ , cu o afinitate ușor mai mare pentru receptorii  $ET_A$  ( $K_i = 4,1-43$  nanomolar) decât pentru receptorii  $ET_B$  ( $K_i = 38-730$  nanomolar). Bosentanul antagonizează specific receptorii  $ET$  și nu se leagă de alți receptori.

### Eficacitate

#### *Modele experimentale la animale*

La animale, pe modelele experimentale de hipertensiune arterială pulmonară, administrarea orală cronică a bosentanului a determinat scăderea rezistenței vasculare pulmonare și regresia hipertrofiei vascularizației pulmonare și a hipertrofiei ventriculului drept. Într-un model experimental de fibroză pulmonară, bosentanul a determinat scăderea depozitării de colagen în plămâni.

#### *Eficacitatea la pacienții adulți cu hipertensiune arterială pulmonară*

S-au efectuat două studii clinice, randomizate, dublu orb, multicentrice, controlate cu placebo care au inclus 32 (studiul AC-052-351) și 213 (studiul AC-052-352 [BREATHE-1]) pacienți adulți cu HAP clasa funcțională III sau IV OMS (hipertensiune arterială pulmonară primitivă sau hipertensiune arterială pulmonară secundară, în principal asociată sclerodermiei). După 4 săptămâni de administrare de bosentan în doză de 62,5 mg de două ori pe zi, dozele de întreținere utilizate în aceste studii au fost de 125 mg de două ori pe zi în studiul AC-052-351 și de 125 mg de două ori pe zi și de 250 mg de două ori pe zi în studiul AC-052-352.

Bosentanul a fost adăugat la tratamentul curent al pacienților, care poate include o asociere de anticoagulante, vasodilatatoare (de exemplu: blocanți ai canalelor de calciu), diuretice, oxigen și digoxină, dar nu epoprostenol. Comparatorul a fost placebo, adăugat la tratamentul curent.

Criteriul principal de evaluare al fiecărui studiu a fost modificarea distanței parcurse în cadrul testului de mers pe jos timp de 6 minute, după 12 săptămâni în cazul primului studiu și după 16 săptămâni în cazul celui de-al doilea studiu. În ambele studii, tratamentul cu bosentan a determinat creșteri semnificative ale capacității de efort. Creșterile corectate cu placebo ale distanței parcurse prin mers pe jos, comparativ cu valoarea inițială au fost de 76 m ( $p = 0,02$ ; t-test) și, respectiv, de 44 m ( $p = 0,0002$ ; Mann-Whitney U test), după atingerea criteriului principal al fiecărui studiu. Diferențele dintre cele 2 grupuri, la care s-a administrat doza de 125 mg de două ori pe zi și doza de 250 mg de două ori pe zi, nu au fost semnificative statistic, dar a existat o tendință de ameliorare a capacității de efort în cazul grupului la care s-a administrat doza de 250 mg de două ori pe zi.

Ameliorarea distanței parcurse prin mers pe jos s-a putut observa după 4 săptămâni de tratament, a fost evidentă după 8 săptămâni de tratament și s-a menținut timp de până la 28 săptămâni de tratament, administrat dublu orb la un subgrup de pacienți.

Într-o analiză retrospectivă a răspunsului la tratament bazată pe modificarea distanței parcurse prin mers, a clasei funcționale OMS și a dispneei, la 95 pacienți randomizați pentru a li se administra

bosentan în doză de 125 mg de două ori pe zi în studii controlate cu placebo, s-a observat că în săptămâna 8, starea clinică s-a ameliorat la 66 pacienți, a fost stabilă la 22 și s-a agravat la 7. Dintre cei 22 pacienți cu stare clinică stabilă în săptămâna 8, 6 au prezentat ameliorarea acesteia în săptămâna 12/16, iar 4 au prezentat agravarea acesteia, comparativ cu valoarea inițială. Dintre cei 7 pacienți cu stare clinică agravată în săptămâna 8, 3 au prezentat ameliorarea acesteia în săptămâna 12/16, iar 4 au prezentat agravarea acesteia comparativ cu valoarea inițială.

S-au evaluat parametrii hemodinamici determinați prin metode invazive doar în primul studiu. Tratamentul cu bosentan a determinat o creștere semnificativă a indicelui cardiac, asociată cu o scădere semnificativă a presiunii în artera pulmonară, a rezistenței vasculare pulmonare și a presiunii medii în atriul drept.

S-a observat o diminuare a simptomelor HAP în cursul tratamentului cu bosentan. Evaluarea dispneei în timpul testelor de mers a evidențiat o ameliorare la pacienții cărora li s-a administrat bosentan. În studiul AC-052-352, 92% din cei 213 pacienți au fost clasificați la început ca fiind în clasa funcțională III OMS, iar 8% ca fiind în clasa funcțională IV OMS. Tratamentul cu bosentan a determinat o ameliorare a clasei funcționale OMS la 42,4% dintre pacienți (30,4% în cazul administrării placebo). Modificarea generală a clasei funcționale OMS în timpul ambelor studii a fost semnificativ mai bună în cazul pacienților cărora li s-a administrat bosentan, comparativ cu cea a pacienților cărora li s-a administrat placebo. Tratamentul cu bosentan s-a asociat cu o scădere semnificativă a ratei de agravare a stării clinice, comparativ cu placebo în săptămâna 28 (10,7% comparativ cu 37,1%;  $p = 0,0015$ ).

Într-un studiu dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo (AC-052-364 [EARLY]), la 185 pacienți cu HAP clasa funcțională II OMS (distanța medie inițială parcursă în cadrul testului de mers pe jos timp de 6 minute – 435 metri) s-a administrat bosentan 62,5 mg de două ori pe zi timp de 4 săptămâni, urmat de 125 mg de două ori pe zi ( $n = 93$ ) sau placebo ( $n = 92$ ) timp de 6 luni. Pacienții înrolați în studiu nu fuseseră tratați anterior pentru HAP ( $n = 156$ ) sau urmau tratament cu o doză stabilă de sildenafil ( $n = 29$ ). Criteriile finale principale cumulate au fost modificarea rezistenței vasculare pulmonare (RVP) față de valoarea inițială, exprimată în procente, și modificarea distanței parcurse în cadrul testului de mers pe jos timp de 6 minute față de valoarea inițială, până în luna 6, comparativ cu placebo. Tabelul de mai jos prezintă analizele specificate în prealabil în protocol.

	RVP (dyne·sec/cm <sup>5</sup> )		Distanța parcursă în cadrul testului de mers pe jos timp de 6 minute (metri)	
	Placebo (n = 88)	Bosentan (n = 80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Valoare inițială (VI); medie (DS – deviație standard)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Modificare față de VI; medie (DS – deviație standard)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Efectul tratamentului	-22,6%		19	
LÎ 95%	-34, -10		-4,42	
Valoarea p	< 0,0001		0,0758	

LÎ= Limita de încredere; RVP = rezistența vasculară pulmonară, DS = deviația standard

Tratamentul cu bosentan a fost asociat cu o reducere a incidenței agravării clinice, definită ca un complex ce cuprinde evoluția simptomelor, spitalizare pentru HAP și deces, comparativ cu placebo (reducere proporțională a riscului 77%, interval de încredere [ÎI] 95% – 20%-94%,  $p = 0,0114$ ). Efectul tratamentului a fost determinat de o îmbunătățire a componentei evoluției a simptomelor. A existat o spitalizare legată de agravarea HAP în grupul de pacienți tratați cu bosentan și trei spitalizări în grupul placebo. În fiecare grup de tratament a existat câte un singur deces în perioada de 6 luni a studiului dublu-orb; de aceea, nu poate fi trasă nicio concluzie privind supraviețuirea.

Datele pe termen lung au fost obținute de la toți cei 173 pacienți tratați cu bosentan în faza controlată a studiului și/sau care au trecut de la administrarea de placebo la tratamentul cu bosentan în faza

deschisă, de extensie, a studiului EARLY. Durata medie a expunerii la tratamentul cu bosentan a fost de  $3,6 \pm 1,8$  ani (până la 6,1 ani), 73 % dintre pacienți fiind tratați timp de cel puțin 3 ani și 62% timp de cel puțin 4 ani. Pacienții au putut utiliza tratament suplimentar pentru HAP, așa cum a fost necesar în faza deschisă, de extensie a studiului. Majoritatea pacienților a fost diagnosticată cu HAP idiopatică sau ereditară (61%). În total, 78% dintre pacienți s-au menținut în clasa funcțională II OMS. Estimările Kaplan-Meier privind supraviețuirea au fost de 90% și 85% după 3 și, respectiv, 4 ani de la începutul tratamentului. În aceleași momente ale evaluării, 88% și respectiv 79% dintre pacienți nu au prezentat agravări ale HAP (definite ca deces din orice cauză, transplant pulmonar, septostomie atrială sau începerea tratamentului cu prostanoidi pe cale intravenoasă sau subcutanată). Nu se cunosc contribuțiile relative în cazul administrării precedente de placebo în faza dublu orb și al tratamentului cu alte medicamente, început în perioada deschisă, de extensie.

Într-un studiu controlat cu placebo, dublu-orb, multicentric, prospectiv (AC-052-405 [BREATHE-5]), la pacienții cu HAP clasa funcțională III OMS și cardiopatie congenitală asociată cu sindrom Eisenmenger s-a administrat bosentan 62,5 mg de două ori pe zi timp de 4 săptămâni, apoi 125 mg de două ori pe zi pentru alte 12 săptămâni (n=37, dintre care 31 au avut un șunt bidirecțional, predominant dreapta-stânga). Criteriul principal de evaluare a fost demonstrarea faptului că administrarea de bosentan nu agravează hipoxemia. După 16 săptămâni, media saturației de oxigen a fost crescută la grupul tratat cu bosentan cu 1,0% (ÎI 95%-0,7%–2,8%) în comparație cu grupul la care s-a administrat placebo (n=17), arătând că bosentan nu a agravat hipoxemia. Media rezistenței vasculare pulmonare a fost semnificativ redusă la grupul tratat cu bosentan (cu un efect predominant observat în subgrupul de pacienți cu șunt intracardiac bidirecțional). După 16 săptămâni, valoarea medie a creșterii corectată cu placebo a distanței parcurse la testul de mers de 6 minute a fost de 53 metri ( $p = 0,0079$ ), reflectând îmbunătățirea capacității fizice. Douăzeci și șase de pacienți au continuat să utilizeze bosentan în faza deschisă, de extensie de 24 de săptămâni (AC-052-409) a studiului BREATHE-5, (perioada medie a tratamentului =  $24,4 \pm 2,0$  săptămâni), și, în general, eficacitatea a fost menținută.

Un studiu deschis non-comparativ (AC-052-362 [BREATHE-4]) a fost efectuat la 16 pacienți cu HAP clasa funcțională III OMS asociată cu infecție HIV. Pacienții au fost tratați cu bosentan 62,5 mg de două ori pe zi timp de 4 săptămâni, urmat de 125 mg de două ori pe zi pentru alte 12 săptămâni. După 16 săptămâni de tratament au existat îmbunătățiri semnificative față de valoarea inițială a capacității fizice: creșterea medie a distanței parcurse timp de 6 minute a fost de 91,4 metri, de la 332,6 metri, valoarea medie înaintea începerii tratamentului ( $p < 0,001$ ). Nu poate fi trasă o concluzie formală referitoare la efectele bosentanului asupra eficacității medicamentelor antiretrovirale (vezi pct. 4.4).

Nu s-au efectuat studii care să demonstreze efectele benefice ale tratamentului cu bosentan referitoare la supraviețuire. Cu toate acestea, supraviețuirea pe termen îndelungat a fost înregistrată pentru toți cei 235 pacienți cărora li s-a administrat bosentan în două studii pivot controlate cu placebo (AC-052-351 și AC-052-352) și/sau a celor două extensii ale acestora, deschise, necontrolate. Durata medie a expunerii la bosentan a fost de  $1,9 \pm 0,7$  ani (min: 0,1 ani; max: 3,3 ani), iar pacienții au fost monitorizați în medie timp de  $2,0 \pm 0,6$  ani. Cei mai mulți dintre acești pacienți erau diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară primară (72%) clasa funcțională III OMS (84%). În acest grup general, estimările Kaplan-Meier ale supraviețuirii au fost de 93% și, respectiv, 84% după 1 și, respectiv, 2 ani de la începerea tratamentului cu bosentan. Estimările supraviețuirii au fost mai mici în subgrupul pacienților cu HAP secundară sclerozei sistemice. Este posibil ca estimările să fi fost influențate de începerea tratamentului cu epoprostenol la 43 dintre cei 235 pacienți.

#### Studii efectuate la copii cu hipertensiune arterială pulmonară BREATHE-3 (AB-052-356)

Bosentan comprimate filmate a fost evaluat într-un studiu deschis, necontrolat, la 19 pacienți copii și adolescenți cu HAP cu vârsta cuprinsă între 3 -15 ani. Acest studiu a fost proiectat în principal ca studiu de farmacocinetică (vezi pct 5.2) Pacienții aveau hipertensiune arterială pulmonară primară (10 pacienți) sau HAP asociată unor cardiopatii congenitale (9 pacienți) și erau încadrați în clasa funcțională II OMS (n = 15, 79%) sau în clasa III (n=4, 21%) la momentul inițial. Pacienții au fost randomizați în trei grupe de greutate și li s-a administrat bosentan la doza de aproximativ 2 mg/kg de

două ori pe zi, timp de 12 săptămâni. Jumătate dintre pacienții fiecărui grup efectua deja tratament cu epoprostenol administrat intravenos, iar doza de epoprostenol a rămas constantă pe durata studiului.

S-au evaluat parametrii hemodinamici la 17 pacienți. Creșterea medie a indicelui cardiac față de valoarea inițială a fost de 0,5 l/min și m<sup>2</sup>, scăderea medie a presiunii medii în artera pulmonară a fost de 8 mm Hg, iar scăderea medie a RVP a fost de 389 dyne·sec·cm<sup>-5</sup>. Aceste ameliorări hemodinamice față de valorile inițiale au fost similare, cu sau fără administrarea asociată a epoprostenolului. Modificările parametrilor testului de efort în săptămâna 12 față de valorile inițiale au fost foarte diferite și niciuna dintre ele nu a fost semnificativă.

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

Studiul FUTURE 1 a fost un studiu deschis, necontrolat, efectuat cu bosentan comprimat dispersabil administrat în doză de întreținere de 4 mg/kg de două ori pe zi la 36 pacienți cu vârste cuprinse între 2 - 11 ani. A fost proiectat în principal ca studiu de farmacocinetică (vezi pct. 5.2). La momentul inițial, pacienții aveau HAP idiopatică (31 pacienți [86%]) sau familială (5 pacienți [14%]) și se încadrau în clasa funcțională II OMS (n = 23, 64%) sau clasa III OMS (n = 13, 36%). În studiul FUTURE 1, expunerea medie la tratamentul de studiu a fost 13,1 săptămâni (interval: 8,4 - 21,1). La 33 dintre acești pacienți s-a administrat tratament continuu cu bosentan comprimate dispersabile în doză de 4 mg/kg de două ori pe zi în faza extinsă necontrolată FUTURE 2, durata medie totală a tratamentului fiind de 2,3 ani (interval: 0,2-5,0 ani). La momentul inițial în studiul FUTURE 1, unui număr de 9 pacienți li s-a administrat epoprostenol. La 9 pacienți s-a inițiat administrarea medicamentelor specifice HAP în timpul studiului. Estimarea Kaplan-Meier fără evenimente pentru agravarea HAP (deces, transplant pulmonar sau spitalizare pentru agravarea HAP) la 2 ani a fost 78,9%. Estimarea Kaplan-Meier a supraviețuirii globale la 2 ani a fost 91,2%.

#### FUTURE 3 (AC-052-373)

În acest studiu deschis, randomizat, efectuat cu bosentan 32 mg sub formă de comprimat dispersabil, 64 copii cu HAP stabilă, cu vârste cuprinse între 3 luni și 11 ani, au fost randomizați la tratamentul cu bosentan timp de 24 săptămâni în doză de 2 mg/kg de două ori pe zi (n = 33) sau 2 mg/kg de trei ori pe zi (n = 31). 43 (67,2%) aveau ≥ 2 ani până la 11 ani, 15 (23,4%) aveau între 1 și 2 ani și 6 (9,4%) aveau între 3 luni și 1 an. Studiul a fost proiectat în principal ca studiu de farmacocinetică (vezi pct. 5.2), iar criteriile finale de eficacitate au fost exclusiv exploratorii. Etiologia HAP, conform clasificării Dana Point, a inclus HAP idiopatică (46%), HAP ereditară (3%), HAP asociată după intervenție chirurgicală cardiacă corectivă (38%) și HAP legată de afecțiuni congenitale ale inimii asociată cu șunturi sistemico-pulmonare, inclusiv sindrom Eisenmenger (13%). Pacienții se încadrau în clasa funcțională I OMS (n = 19, 29%), clasa II (n = 27, 42%) sau clasa III (n = 18, 28%) la începutul tratamentului de studiu. La intrarea în studiu, pacienții au fost tratați cu medicamente pentru HAP (cel mai frecvent un inhibitor al fosfodiesterazei tip-5 [sildenafil] în monoterapie [35,9%], bosentan în monoterapie [10,9%] și o asociere de bosentan, iloprost și sildenafil [10,9%] și au continuat tratamentul pentru HAP pe parcursul studiului.

La începutul studiului, la mai puțin de jumătate dintre pacienții incluși (45,3% = [29/64]) s-a administrat bosentan în monoterapie, fără asociere cu alte medicamente pentru HAP. 40,6% (26/64) au rămas la monoterapia cu bosentan în primele 24 săptămâni de tratament de studiu, fără a prezenta agravarea HAP. Analiza populației globale incluse (64 pacienți) a arătat că majoritatea pacienților au rămas cel puțin stabili (adică fără deteriorare), pe baza evaluării clasei funcționale OMS specifice non-pediatrie (97% de două ori pe zi, 100% de trei ori pe zi) și concluziilor clinice globale a medicilor (94% de două ori pe zi, 93% de trei ori pe zi) în perioada de tratament. Estimarea Kaplan-Meier fără evenimente a HAP (deces, transplant pulmonar sau spitalizare pentru agravarea HAP) la 24 săptămâni a fost 96,9% în grupul cu administrare de două ori pe zi, respectiv 96,7% în grupul cu administrare de trei ori pe zi.

Nu au existat dovezi de beneficii clinice la doza de 2 mg/kg de trei ori pe zi comparativ cu doza de 2 mg/kg de două ori pe zi.

*Studiu efectuat la nou-născuți cu hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului (HPPN):*

#### FUTURE 4 (AC-052-391)



Acesta a fost un studiu cu design dublu-orb, placebo controlat, randomizat, efectuat la nou-născuți prematur sau la termen (vârsta gestațională 36-42 săptămâni) cu HPPN. Pacienții cu răspuns suboptimal la oxidul nitric inhalat (iNO) în pofida a cel puțin 4 ore de tratament continuu au fost tratați cu bosentan comprimate dispersabile în doză de 2 mg/kg de două ori pe zi (N = 13) sau cu placebo (N = 8) prin intermediul tubului nasogastric ca tratament adjuvant suplimentar față de iNO, până la încetarea completă a administrării iNO sau până la eșecul tratamentului (definit ca necesitatea oxigenării prin membrană extracorporeală [ECMO] sau inițierii administrării unui vasodilatator pulmonar alternativ) și timp de maxim 14 zile.

Expunerea medie la tratamentul de studiu a fost de 4,5 (interval: 0,5-10,0) zile în grupul cu bosentan și de 4,0 (interval: 2,5-6,5) zile în grupul cu placebo.

Rezultatele nu au indicat un beneficiu suplimentar al bosentanului la acest grup de pacienți:

- Timpul mediu până la încetarea completă a administrării iNO a fost de 3,7 zile (95% limite de încredere [LÎ] 1,17, 6,95) la bosentan și de 2,9 zile (LÎ 95% 1,26, 4,23) la placebo (p = 0,34).
- Timpul mediu până la încetarea completă a ventilației mecanice a fost de 10,8 zile (LÎ 95% 3,21, 12,21 zile) la bosentan și de 8,6 zile (LÎ 95% 3,71, 9,66 zile) la placebo (p = 0,24).
- La un pacient din grupul cu bosentan s-a înregistrat eșecul tratamentului (necesitatea ECMO conform definiției din protocol), care a fost declarat pe baza creșterii valorilor Indicelui de oxigenare în interval de 8 ore de la administrarea primei doze de medicament de studiu. Acest pacient s-a recuperat în perioada de urmărire de 60 zile.

#### *Asociere cu epoprostenol*

S-a studiat asocierea bosentanului cu epoprostenol în două studii: AC-052-355 (BREATHE-2) și AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 a fost un studiu multicentric, randomizat, dublu orb, cu grupuri paralele, efectuat cu bosentan și comparat cu placebo, la 33 pacienți cu HAP severă care efectuau tratament concomitent cu epoprostenol. AC-052-356 a fost un studiu deschis, necontrolat; 10 din cei 19 copii au efectuat tratament concomitent cu bosentan și epoprostenol în timpul celor 12 săptămâni ale studiului. Profilul de siguranță al administrării asocierii nu a fost diferit de cel așteptat în cazul administrării fiecărui medicament în monoterapie, asocierea a fost bine tolerată de către copii și adulți. Nu s-a demonstrat beneficiul clinic al asocierii.

#### *Scleroza sistemică cu ulcere digitale*

Au fost efectuate două studii randomizate, în regim dublu-orb, multicentrice, controlate cu placebo, la 122 (studiul AC-052-401 [RAPIDS-1]) și 190 (studiul AC-052-331 [RAPIDS-2]) pacienți adulți cu scleroză sistemică și ulcere digitale (fie ulcere digitale evolutive, fie antecedente de ulcere digitale în decursul anului anterior). În cadrul studiului AC-052-331, pacienții trebuiau să fi avut cel puțin un ulcer digital de dată recentă, iar în mod global, în cele două studii, 85% dintre pacienți au prezentat la momentul inițial ulcere digitale aflate în evoluție. După 4 săptămâni de tratament cu bosentan 62,5 mg de două ori pe zi, doza de întreținere studiată în ambele studii a fost de 125 mg de două ori pe zi. Durata tratamentului în regim dublu-orb a fost de 16 săptămâni în studiul AC-052-401 și de 24 de săptămâni în studiul AC-052-331.

Tratamentele de fond pentru scleroza sistemică și ulcerele digitale au fost permise cu condiția să fi rămas constante timp de cel puțin 1 lună înainte de începerea tratamentului și pe perioada de regim dublu-orb a studiului.

Numărul de ulcere digitale nou apărute de la momentul inițial al studiului până la finalul acestuia a reprezentat un obiectiv principal în ambele studii. Tratamentul cu bosentan a condus la apariția a mai puține ulcere digitale pe durata tratamentului, comparativ cu placebo. În cadrul studiului AC-052-401, pe durata a 16 săptămâni de tratament în regim dublu-orb, pacienții din grupul cu bosentan au dezvoltat în medie 1,4 noi ulcere digitale, față de 2,7 noi ulcere digitale în grupul tratat cu placebo (p = 0,0042). În cadrul studiului AC-052-331, pe durata a 24 săptămâni de tratament în regim dublu-orb, datele corespunzătoare au fost de 1,9 față de 2,7 noi ulcere digitale (p = 0,0351). În ambele studii, pacienții tratați cu bosentan au avut șanse mai mici de a dezvolta noi ulcere digitale multiple pe durata studiului și pentru aceștia a durat mai mult timp să dezvolte fiecare nou ulcer digital succesiv,

comparativ cu cei tratați cu placebo. Efectul bosentanului de reducere a numărului de ulcere digitale noi a fost mai pronunțat la pacienții cu ulcere digitale multiple.

În nici unul dintre studii nu a fost observat un efect al bosentanului asupra timpului până la vindecarea ulcerelor digitale.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Profilul farmacocinetic al bosentanului a fost studiat în principal la voluntarii sănătoși. Puținele date obținute de la pacienți evidențiază că expunerea la bosentan a pacienților adulți cu HAP este de aproximativ 2 ori mai mare decât cea a voluntarilor sănătoși.

La voluntarii sănătoși, parametrii farmacocinetici ai bosentanului sunt dependenți de doza administrată și de timp. Clearance-ul și volumul aparent de distribuție scad în cazul creșterii dozelor administrate intravenos și cresc în timp. După administrare orală, expunerea sistemică este proporțională cu doza administrată, în cazul administrării dozelor de până la 500 mg. În cazul utilizării orale a dozelor mai mari,  $C_{max}$  și ASC cresc mai puțin proporțional cu doza administrată.

### Absorbție

La voluntarii sănătoși, biodisponibilitatea absolută a bosentanului este de aproximativ 50% și nu este influențată de alimente. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în decurs de 3-5 ore.

### Distribuție

Procentul de legare a bosentanului de proteinele plasmatice, în principal de albumine, este mare (> 98%). Bosentanul nu pătrunde în eritrocite.

După administrarea intravenoasă a unei doze de 250 mg s-a determinat un volum aparent de distribuție ( $V_{se}$ ) de aproximativ 18L.

### Metabolizare și eliminare

După administrarea intravenoasă a unei doze unice de 250 mg, clearance-ul a fost de 8,2 l/oră. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal prin eliminare ( $t_{1/2}$ ) este de 5,4 ore.

După administrarea de doze repetate, concentrațiile plasmatice ale bosentanului scad treptat la valori de 50%-65% din cele observate după administrarea dozei unice. Această scădere este determinată, probabil, de autoinducția asupra enzimelor hepatice implicate în metabolizarea sa. Condițiile stării de echilibru se obțin în decurs de 3-5 zile.

După metabolizarea la nivel hepatic prin intermediul izoenzimelor CYP2C9 și CYP3A4 ale citocromului P450, bosentanul este eliminat prin excreție biliară. Mai puțin de 3% din doza administrată pe cale orală se regăsește în urină.

Din bosentan se formează 3 metaboliți și doar unul dintre aceștia este activ farmacologic. Acest metabolit este excretat în bilă sub formă nemodificată. La pacienții adulți, expunerea la metabolitul activ este mai mare decât cea la voluntarii sănătoși. La pacienții cu semne ale existenței colestazei, expunerea la metabolitul activ poate fi mai mare.

Bosentanul este un inductor al izoenzimelor CYP2C9 și CYP3A4 și, posibil, de asemenea, al izoenzimei CYP2C19 și al glicoproteinei P. *In vitro*, pe culturi de hepatocite, bosentanul inhibă pompa de export a sărurilor biliare.

Datele obținute *in vitro*, au demonstrat că bosentanul nu are efect inhibitor semnificativ asupra izoenzimelor CYP testate (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). De aceea, nu este de așteptat ca bosentanul să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor metabolizate de către aceste izoenzime.

### Parametri farmacocinetici la grupe speciale de pacienți

Pe baza intervalelor de valori ale fiecărei variabile investigate, nu este de așteptat ca la adulți, parametrii farmacocinetici ai bosentanului să fie influențați de sex, greutate, rasă sau vârstă într-o măsură semnificativă. Nu sunt disponibile date referitoare la parametrii farmacocinetici la copiii cu vârsta sub 2 ani.

### *Copii*

S-au studiat parametrii farmacocinetici la copii și adolescenți în 4 studii clinice (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 și FUTURE-4, vezi pct. 5.1). Din cauza datelor limitate la copiii cu vârsta sub 2 ani, parametrii farmacocinetici rămân insuficient caracterizați la această grupă de vârstă.

Studiul AC-052-356 (BREATHE 3) a studiat parametrii farmacocinetici după administrarea pe cale orală a dozei unice sau a dozelor repetate de bosentan sub formă de comprimate filmate la 19 copii și adolescenți cu vârsta între 3-15 ani cu HAP cărora li s-au administrat doze în funcție de greutatea corporală de 2 mg/kg de două ori pe zi. În acest studiu expunerea la bosentan a scăzut în timp, în concordanță cu proprietățile autoinductoare enzimatiche cunoscute ale bosentanului. Valorile medii ale ASC (CV%) a bosentanului au fost de 3496 (49), 5428 (79) și, respectiv, 6124 (27) ng·oră/ml la copiii cărora li s-au administrat doze de 31,25 mg, 62,5 mg sau, respectiv, 125 mg de două ori pe zi și au fost mai mici decât valoarea de 8149 (47) ng·oră/ml observată la adulții cu HAP cărora li s-a administrat doza de 125 mg de două ori pe zi. Expunerea sistemică la starea de echilibru la copiii cu greutatea cuprinsă între 10-20 kg, 20-40 kg și, respectiv, > 40 kg a fost de 43%, 67% și, respectiv, 75% din valoarea expunerii sistemice observate la adult.

În cadrul studiului AC-052-365 (FUTURE 1) comprimatele dispersabile au fost administrate la 36 de copii cu HAP, cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani. Nu a fost observată o proporționalitate relaționată cu doza deoarece la starea de echilibru, concentrațiile plasmatice ale bosentanului și ASC au fost similare pentru dozele administrate oral de 2 și 4 mg/kg (ASCτ 3577 ng·oră/mL și 3371 ng·oră/mL pentru doza de 2 mg/kg de două ori pe zi și respectiv pentru doza de 4 mg/kg de două ori pe zi). Expunerea medie la bosentan la copii a fost de aproximativ jumătate față de expunerea la pacienții adulți, în cazul utilizării dozei de întreținere de 125 mg de două ori pe zi, dar s-a remarcat o largă suprapunere cu expunerile la adulți.

În studiul AC-052-373 (FUTURE 3), care a utilizat comprimate dispersabile, expunerea la bosentan a pacienților tratați cu doza de 2 mg/kg de două ori pe zi a fost comparabilă cu cea din studiul FUTURE 1. La întreaga populație (n = 31), doza de 2 mg/kg de două ori pe zi a determinat o expunere zilnică de 8.535 ng·h/ml; ASCτ a fost 4.268 ng·h/ml (CV: 61%). La pacienții cu vârste cuprinse între 3 luni și 2 ani, expunerea zilnică a fost de 7,879 ng·h/ml; ASCτ a fost 3.939 ng·h/ml (CV: 72%). La pacienții cu vârste cuprinse între 3 luni și 1 an (n=2), ASCτ a fost 5.914 ng·h/ml (CV: 85%), iar la pacienții între 1 și 2 ani (n=7), ASCτ a fost 3.507 ng·h/ml (CV: 70%). La pacienții peste 2 ani (n = 22) expunerea zilnică a fost de 8.820 ng·h/ml; ASCτ a fost 4.410 ng·h/ml (CV: 58%). Administrarea bosentanului în doză de 2 mg/kg de trei ori pe zi nu a crescut expunerea, expunerea zilnică fiind de 7.275 ng·h/ml (CV: 83%, n = 27).

Pe baza datelor constatate în studiile BREATHE-3, FUTURE 1 și FUTURE -3, se pare că expunerea la bosentan atinge un platou la doze mai mici în cazul copiilor decât al adulților, iar creșterea dozelor peste 2 mg/kg de două ori pe zi (4 mg/kg de două ori pe zi sau 2 mg/kg de trei ori pe zi), la copii, nu generează o creștere a expunerii la bosentan.

În studiul AC-052-391 [FUTURE 4], efectuat la nou-născuți, concentrațiile de bosentan au crescut lent și continuu de-a lungul primului interval de administrare, determinând o expunere scăzută (ASC0-12 în sângele integral: 164 ng·h/ml, n = 11). La starea de echilibru, ASCτ a fost 6.165 ng·h/ml (CV: 133%, n = 7), valoare similară expunerii observate la pacienții adulți cu HAP cărora li s-a administrat o doză de 125 mg de două ori pe zi și luând în considerare un raport de distribuție în sânge/plasmă de 0,6.

Nu sunt cunoscute consecințele acestor observații în ceea ce privește hepatotoxicitatea. Sexul pacientului și utilizarea asociată a epoprostenolului administrat intravenos nu au un efect semnificativ asupra parametrilor farmacocinetici ai bosentanului.

### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh) nu s-au observat modificări relevante ale profilului farmacocinetic. ASC a bosentanului la starea de echilibru a fost cu 9% mai mare iar ASC a metabolitului activ, Ro 48-5033, a fost cu 33% mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară decât la voluntarii sănătoși.

Impactul insuficienței hepatice moderate (clasa B Child-Pugh) asupra farmacocineticii bosentanului și a metabolitului său principal Ro 48-5033, a fost evaluat într-un studiu care a inclus 5 pacienți cu hipertensiune arterială pulmonară asociată cu hipertensiune portală și insuficiență hepatică clasa B Child-Pugh și 3 pacienți cu HAP de alte cauze și funcție hepatică normală. La pacienții cu insuficiență hepatică clasa B Child-Pugh, valoarea medie (95%ÎÎ) a ASC a bosentanului la starea de echilibru a fost 360 (212-613) ng·oră/mL, adică de 4,7 ori mai mare, iar valoarea medie (95% ÎÎ) a ASC a metabolitului activ Ro 48-5033 a fost de 106 (58,4 – 192) ng·oră/mL, adică de 12 ori mai mare decât la pacienții cu funcție hepatică normală (bosentan valoare medie [95%ÎÎ] ASC: 76,1 [9,07 – 638] ng·oră/mL; Ro 48-5033: valoare medie [95%ÎÎ] ASC 8,57 [1,28-57,2] ng·oră/mL). Cu toate că numărul pacienților incluși a fost scăzut și a prezentat variabilitate mare, aceste date indică o creștere semnificativă a expunerii la bosentan și la metabolitul activ al acestuia Ro 48-5033 la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child Pugh).

Nu s-a studiat profilul farmacocinetic al bosentanului la pacienții cu insuficiență hepatică clasa C Child-Pugh. Bosentanul este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă, clasa B sau C Child-Pugh (vezi pct. 4.3).

### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-30 ml/min), concentrațiile plasmatice ale bosentanului au scăzut cu aproximativ 10%. Concentrațiile plasmatice ale metabolizilor bosentanului au crescut de aproximativ 2 ori la acești pacienți, comparativ cu cele observate la subiecții cu funcție renală normală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Nu există experiență clinică specifică referitoare la profilul farmacocinetic al pacienților care efectuează ședințe de dializă. Pe baza proprietăților fizico-chimice și procentului mare de legare de proteinele plasmatice, nu este de așteptat ca bosentanul să fie îndepărtat din circulație prin dializă într-o proporție semnificativă (vezi pct. 4.2).

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Într-un studiu de carcinogenitate cu durata de 2 ani efectuat la șoareci, s-a evidențiat la șoarecii masculi o incidență asociată crescută a adenoamelor și carcinoamelor hepatocelulare, dar nu și la femele, în cazul unor concentrații plasmatice de aproximativ 2-4 ori mai mari decât cele obținute la om în cazul utilizării dozelor terapeutice. La șobolan, administrarea orală de bosentan, timp de 2 ani, a determinat la șobolanii masculi o creștere mică, dar semnificativă, a incidenței asociate a adenoamelor și carcinoamelor cu celule foliculare tiroidiene, dar nu și la femele, în cazul unor concentrații plasmatice de aproximativ 9-14 ori mai mari decât cele obținute la om în cazul utilizării dozelor terapeutice. Testele de genotoxicitate efectuate pentru bosentan au avut rezultate negative. La șobolan, au existat dovezi ale unui ușor dezechilibru hormonal tiroidian indus de către bosentan. Cu toate acestea, nu au existat dovezi conform cărora bosentanul ar afecta funcția tiroidiană (determinări ale tiroxinei și ale TSH- ului) la om.

Nu se cunoaște efectul bosentanului asupra funcției mitocondriale.

La șobolan, s-a dovedit că bosentanul este teratogen în cazul unor concentrații plasmatice mai mari de 1,5 ori decât cele obținute la om în cazul utilizării dozelor terapeutice. Efectele teratogene, incluzând malformațiile de la nivelul capului, feței și ale principalelor vase de sânge, au fost dependente de doza administrată. Similitudinile dintre tipurile malformațiilor observate în cazul utilizării altor antagoniști ai receptorilor ET și la șoarecii cărora li s-au inactivat genele responsabile pentru sinteza ET (șoareci knock-out) indică posibilitatea ca acestea să fie un efect de clasă. Trebuie să se ia măsuri de precauție adecvate în cazul femeilor aflate la vârstă fertilă (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.6).

La rozătoare, apariția atrofiei tubulare testiculare și tulburările de fertilitate au fost asociate cu administrarea pe termen lung a antagoniștilor receptorilor de endotelină.

În studiile de fertilitate efectuate la șobolanii masculi și femele nu s-au observat efecte asupra numărului de spermatozoizi, asupra motilității și viabilității acestora, sau asupra numărului de nașteri în urma împerecherii sau a fertilității, la concentrații plasmatice mai mari de 21 și, respectiv, 43 ori decât cele obținute la om în cazul utilizării dozelor terapeutice și nici asupra embrionului înainte de nidare sau asupra nidării.

Incidența ușor crescută a atrofiei tubulare testiculare s-a observat la șobolanii cărora li s-a administrat bosentan pe cale orală în doze de 125 mg/kg și zi (aproximativ de 4 ori doza maximă recomandată la om [DMRO] și cele mai scăzute doze testate) timp de doi ani, dar nu și la doze de 1500 mg/kg și zi (aproximativ de 50 ori DMRO) timp de 6 luni. Într-un studiu de toxicitate juvenilă efectuat la șobolani, în care aceștia au fost tratați din Ziua 4 post partum până la vârsta adultă, după încetarea administrării s-a observat scăderea absolută în greutate a testiculelor și a epididimului, precum și un număr scăzut de spermatozoizi în epididim. Valorile dozei fără reacții adverse observate [NOAEL] au fost de 21 ori (în Ziua 21 *post partum*), respectiv de 2,3 ori (Ziua 69 *post partum*) mai mari decât expunerea terapeutică la om.

Cu toate acestea, nu au fost detectate efecte asupra dezvoltării generale, creșterii, funcției senzoriale, cognitive și performanțelor reproductive la concentrații de 7 (masculi), respectiv 19 (femele) ori mai mari decât expunerea terapeutică la om în Ziua 21 *post partum*. La vârsta adultă (Ziua 69 *post partum*) nu s-au detectat efecte ale bosentanului la concentrații de 1,3 (masculi), respectiv 2,6 (femele) ori mai mari decât expunerea terapeutică la copiii cu HAP.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu:

Amidon de porumb  
Povidonă (K-30)  
Amidonglicolat de sodiu (tip A)  
Amidon de porumb pregelatinizat  
Dibehenat de glicerol  
Stearat de magneziu

#### Film:

Opadry II 85F230061 portocaliu, alcătuit din:  
Alcool polivinilic  
Dioxid de titan (E 171)  
Macrogol 3350  
Talc  
Oxid galben de fer (E 172)  
Oxid roșu de fer (E 172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu blistere din PVC-PE-PVDC opac/ Al sau OPA-Al-PVC/ Al și prospect pentru pacient.

Mărimi de ambalaj: 14, 56 și 112 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale pentru eliminarea reziduurilor.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Praga 10

Republica Cehă

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

10823/2018/01-06

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2018

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

**Iulie 2021**