

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bosentan Terapia 125 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține bosentan 125 mg (sub formă de monohidrat).

Excipienți cu efect cunoscut

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Bosentan Terapia 125 mg comprimate filmate sunt comprimate biconvexe, de culoarea piersicii, cu nuanță deschisă, până la culoarea piersicii, cu forma ovală, marcate cu „125” pe o față și simple pe cealaltă față. Comprimatele au o lungime de aproximativ 11,0 mm și o lățime de aproximativ 5,0 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP), pentru a îmbunătăți capacitatea de exerciții fizice și a ameliora simptomele la pacienții cu clasă funcțională OMS III. Eficacitatea a fost demonstrată în:

- Hipertensiunea arterială pulmonară primară (idiopatică și ereditară)
- Hipertensiunea arterială pulmonară secundară sclerodermiei, fără boală pulmonară interstițială semnificativă
- Hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu șunturi sistemice-pulmonare congenitale și sindrom Eisenmeger.

Au fost demonstrate, de asemenea, anumite îmbunătățiri la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară clasa funcțională OMS II (vezi pct. 5.1).

Bosentan Terapia comprimate filmate este indicat, de asemenea, pentru a reduce numărul de noi ulcere digitale la pacienții cu scleroză sistemică și ulcere digitale evolutive (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Mod de administrare

Comprimatele trebuie administrate pe cale orală dimineața și seara, cu sau fără alimente. Comprimatele filmate trebuie înghițite cu apă.

Doze

Hipertensiune arterială pulmonară

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat numai de către un medic cu experiență în tratamentul HTAP. Un card de alertă pentru pacient care furnizează informații importante despre siguranță, pe care pacientul trebuie să le cunoască înaintea și în timpul tratamentului cu Bosentan Terapia, este inclus în ambalaj.

Adulți

La pacienții adulți, tratamentul cu Bosentan Terapia comprimate filmate trebuie inițiat la o doză de 62,5 mg de două ori pe zi timp de 4 săptămâni, iar apoi crescută la doza de întreținere de 125 mg de două ori pe zi. Aceleași recomandări se aplică și în cazul reintroducerii Bosentan Terapia comprimate filmate, după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice provenite de la copii și adolescenți au indicat că valorile concentrațiilor plasmatice de bosentan la copiii cu HTAP cu vârsta cuprinsă între 1 și 15 ani au fost în medie mai mici decât valorile la pacienții adulți și nu au crescut prin mărirea dozei de bosentan peste 2 mg/kg greutate corporală sau prin mărirea frecvenței de administrare de la de două ori pe zi la de trei ori pe zi (vezi pct. 5.2). Creșterea dozei sau a frecvenței de administrare nu va avea, cel mai probabil, ca rezultat un beneficiu clinic suplimentar.

Pe baza rezultatelor farmacocinetice, atunci când se utilizează la copiii cu HTAP în vârsta de 1 an și peste, doza recomandată de inițiere și întreținere este de 2 mg/kg, administrată dimineața și seara.

Dozele de bosentan 2 mg/kg nu sunt posibile pentru acest medicament la copiii cu greutate corporală mai mică de 31 kg. Pentru acești pacienți, este necesar un comprimat de bosentan cu concentrație mai mică.

La nou-născuții cu hipertensiune pulmonară persistentă a noului născut (HTAPN), beneficiul bosentanului nu a fost demonstrat în tratamentul standard de îngrijire. Nu se poate face nicio recomandare privind dozele (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Abordare terapeutică în eventualitatea deteriorării clinice a HTAP

În eventualitatea unei deteriorări clinice (de exemplu, scăderea distanței la testul de mers în 6 minute cu cel puțin 10%, comparativ cu măsurătoarea efectuată înaintea tratamentului), în ciuda tratamentului cu Bosentan Terapia comprimate filmate timp de 8 săptămâni (doză țintă timp de cel puțin 4 săptămâni), trebuie avute în vedere terapiile alternative. Cu toate acestea, pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 8 săptămâni de tratament cu Bosentan Terapia comprimate filmate pot răspunde favorabil după încă 4 până la 8 săptămâni de tratament.

În cazul unei deteriorări clinice, în ciuda tratamentului cu Bosentan Terapia comprimate filmate (adică, după mai multe luni de tratament), tratamentul trebuie reevaluat. Unii pacienți care nu răspund bine la doza de Bosentan Terapia comprimate filmate de 125 mg de două ori pe zi pot prezenta o îmbunătățire ușoară a capacității de exerciții fizice atunci când doza este crescută la 250 mg, de două ori pe zi. Trebuie efectuată o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc, având în vedere faptul că toxicitatea hepatică este dependentă de doză (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Oprirea tratamentului

Există experiență limitată privind oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentan Terapia comprimate filmate la pacienții cu HTAP. Nu au fost observate dovezi de efect de rebound acut. Cu toate acestea, pentru a evita apariția deteriorării clinice dăunătoare din cauza posibilului efect de rebound, trebuie avută în vedere reducerea treptată a dozei (înjumătățirea dozei, timp de 3 până la 7 zile). Se recomandă monitorizarea intensă în timpul perioadei de oprire a tratamentului.

Dacă se ia decizia de oprire a tratamentului cu Bosentan Terapia comprimate filmate, aceasta trebuie efectuată treptat, în timp ce este introdusă o terapie alternativă.

Scleroză sistemică cu ulcere digitale evolutive

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

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

Adulți

Tratamentul cu Bosentan Terapia comprimate filmate trebuie inițiat la o doză de 62,5 mg, de două ori pe zi, timp de 4 săptămâni, iar apoi doza va fi crescută la doza de întreținere de 125 mg, de două ori pe zi. Aceleași recomandări se aplică și în cazul reintroducerii Bosentan Terapia comprimate filmate, după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Experiența din studii clinice controlate pentru această indicație este limitată la 6 luni (vezi pct. 5.1).

Răspunsul pacientului la tratament și necesitatea de a continua terapia trebuie reevaluate în mod regulat. Trebuie efectuată o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc, având în vedere toxicitatea hepatică a bosentanului (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Copii și adolescenți

Nu există date privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu vârsta mai mică de 18 ani. Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru Bosentan Terapia comprimate filmate la copiii mici diagnosticați cu această boală.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Tratamentul cu Bosentan Terapia comprimate filmate este contraindicat 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 (Child-Pugh clasa A) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

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

Vârstnici

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

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență hepatică moderată până la severă, adică Child-Pugh clasa B sau C (vezi pct. 5.2)
- Valori inițiale ale aminotransferazelor hepatice, adică valori serice ale aspartat aminotransferazei (AST) și/sau alanin aminotransferazei (ALT) de 3 x limita superioară a valorilor normale LSN (vezi pct. 4.4)
- Utilizarea concomitentă de ciclosporină A (vezi pct. 4.5)
- Sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive sigure (vezi pct. 4.4, 4.5 și 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Eficacitatea tratamentului cu bosentan comprimate filmate nu a fost stabilită la pacienții cu HTAP severă. Trecerea la o terapie recomandată pentru un stadiu sever al bolii (de exemplu, epoprostenol) trebuie avut în vedere în cazul în care starea clinică se deteriorează (vezi pct. 4.2).

Raportul beneficiu/risc al tratamentului cu bosentan nu a fost stabilit la pacienții cu status funcțional al HTAP clasa OMS I.

Tratamentul cu Bosentan Terapie comprimate filmate trebuie inițiat numai dacă tensiunea arterială sistolică sistemică este mai mare de 85 mmHg.

Nu s-a demonstrat dacă tratamentul cu bosentan comprimate filmate are un efect benefic asupra vindecării ulcerelor digitale existente.

Funcția hepatică

Creșterile valorilor aminotransferazelor hepatice, adică aspartat și alanin aminotransferazele (AST și/sau ALT), asociate bosentanului, sunt dependente de doză. Modificările enzimelor hepatice au loc în mod normal în decursul primelor 26 de săptămâni de tratament, însă pot avea loc, de asemenea, mai târziu în cursul tratamentului (vezi pct. 4.8). Aceste creșteri se pot atribui parțial inhibării competitive a eliminării sărurilor biliare din hepatocite, însă, în apariția disfuncției hepatice, sunt implicate probabil și alte mecanisme, care nu au fost încă stabilite clar. Nu se exclude acumularea bosentanului în hepatocite, ducând la citoliză, cu deteriorare posibil severă a ficatului, sau un mecanism imunologic. Riscul de disfuncție hepatică poate fi, de asemenea, crescut atunci când medicamentele care inhibă pompa de export a sărurilor biliare, de exemplu, rifampicina, glibenclamida și ciclosporina A (vezi pct. 4.3 și 4.5) sunt administrate concomitent cu bosentanul, însă sunt disponibile date limitate.

Valorile aminotransferazelor hepatice trebuie măsurate înainte de inițierea tratamentului și ulterior la intervale lunare pe toată durata tratamentului cu Bosentan Terapie comprimate filmate. În plus, valorile aminotransferazelor hepatice trebuie măsurate la interval de 2 săptămâni după orice creștere a dozei.	
Recomandări în caz de creștere a valorilor ALT/AST	
Valorile ALT/AST	Recomandări privind tratamentul și monitorizarea
>3 și ≤5 × LSN	Rezultatul trebuie confirmat printr-un al doilea test hepatic; dacă se confirmă, trebuie luată o decizie individuală privind continuarea tratamentului cu Bosentan Terapie comprimate filmate, posibil cu o doză redusă, sau de a înceta administrarea tratamentului cu Bosentan Terapie comprimate filmate (vezi pct. 4.2). Monitorizarea valorilor aminotransferazelor trebuie continuată la intervale de cel puțin 2 săptămâni. Dacă valorile aminotransferazelor revin la valorile dinaintea tratamentului, trebuie avută în vedere continuarea sau reintroducerea tratamentului cu Bosentan Terapie comprimate filmate, în conformitate cu condițiile descrise mai jos.
>5 și ≤8 × LSN	Rezultatul trebuie confirmat printr-un al doilea test hepatic; dacă se confirmă, tratamentul trebuie oprit, iar valorile aminotransferazelor trebuie monitorizate la intervale de cel puțin 2 săptămâni. Dacă valorile aminotransferazelor revin la valorile dinaintea tratamentului, trebuie avută în vedere reintroducerea tratamentului cu Bosentan Terapie comprimate filmate, în conformitate cu condițiile descrise mai jos.
>8 × LSN	Tratamentul trebuie oprit, iar reintroducerea tratamentului cu Bosentan Terapie comprimate filmate nu trebuie avută în vedere.
În cazul simptomelor clinice de afectare hepatică, adică, greață, vărsături, febră, durere abdominală, icter, letargie sau fatigabilitate neobișnuită, sindrom asemănător gripei (artralgie, mialgie, febră), tratamentul trebuie oprit, iar reintroducerea tratamentului cu Bosentan Terapie comprimate filmate nu trebuie avută în vedere.	
<i>Reintroducerea tratamentului</i>	

Reintroducerea tratamentului cu Bosentan Terapia comprimate filmate trebuie avută în vedere numai dacă posibilele beneficii ale tratamentului cu Bosentan Terapia comprimate filmate depășesc posibilele riscuri și atunci când valorile aminotransferazelor hepatice se află în intervalul valorilor dinaintea tratamentului. Se recomandă sfatul unui medic hepatolog. Reintroducerea trebuie să respecte îndrumările detaliate la pct. 4.2. **Valorile aminotransferazelor trebuie evaluate în decurs de 3 zile după reintroducere, apoi din nou după alte 2 săptămâni și ulterior în funcție de recomandările de mai sus.**

LSN = limita superioară a valorilor normale

Concentrația de hemoglobină

Tratamentul cu bosentan a fost asociat cu scăderi dependente de doză ale concentrației de hemoglobină (vezi pct. 4.8). În studiile controlate cu placebo, scăderile concentrației de hemoglobină asociate bosentanului nu au fost progresive și s-au stabilizat după primele 4-12 săptămâni de tratament. Se recomandă evaluarea concentrațiilor de hemoglobină înainte de inițierea tratamentului, în fiecare lună pentru primele 4 luni și ulterior trimestrial. Dacă are loc o scădere relevantă clinic a concentrației de hemoglobină, trebuie efectuate evaluări și investigații suplimentare, pentru a determina cauza și necesitatea tratamentului specific. În perioada de după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de anemie cu necesar de transfuzie eritocitară (vezi pct. 4.8).

Femeile aflate la vârsta fertilă

Deoarece tratamentul cu Bosentan Terapia comprimate filmate poate anula eficacitatea contraceptivelor hormonale și având în vedere riscul de deteriorare a hipertensiunii pulmonare în sarcină, precum și efectele teratogene observate la animale:

- Tratamentul cu Bosentan Terapia comprimate filmate nu trebuie inițiat la femeile aflate la vârsta fertilă, decât dacă acestea practică o contracepție sigură și rezultatul testului de sarcină dinaintea tratamentului este negativ.
- Contraceptivele hormonale nu pot fi singura metodă contraceptivă utilizată în timpul tratamentului cu Bosentan Terapia comprimate filmate.
- Se recomandă testarea lunară a sarcinii în timpul tratamentului, pentru a permite detectarea precoce a sarcinii.

Pentru mai multe informații, vezi pct. 4.5 și 4.6.

Boală pulmonară venoocluzivă

Au fost raportate cazuri de edem pulmonar în cazul utilizării vasodilatatoarelor (în principal prostaciline), atunci când au fost administrate la pacienții cu boală pulmonară venoocluzivă. Prin urmare, dacă apar semne de edem pulmonar atunci când tratamentul cu Bosentan Terapia comprimate filmate este administrat la pacienții cu HTAP, trebuie avută în vedere posibilitatea unei boli venoocluzive asociate. În perioada de după punerea pe piață, au existat raportări rare de edem pulmonar la pacienții tratați cu Bosentan Terapia comprimate filmate, care au prezentat o suspiciune diagnostică de boală pulmonară veno-ocluzivă.

Hipertensiunea arterială pulmonară la pacienții cu insuficiență ventriculară stângă concomitentă

Nu s-a efectuat niciun studiu specific la pacienții cu hipertensiune pulmonară și insuficiență ventriculară stângă concomitentă. Cu toate acestea, 1611 pacienți (804 tratați cu bosentan și 807 la care s-a administrat placebo) cu insuficiență cardiacă cronică severă (ICC) au fost tratați pentru o durată medie de 1,5 ani, în cadrul unui studiu controlat cu placebo (studiul AC-052-301/302 [ENABLE 1 și 2]). În acest studiu a existat o incidență crescută a spitalizării atribuite ICC în timpul primelor 4-8 săptămâni de tratament cu bosentan, care ar putea fi rezultatul retenției de lichide. În acest studiu, retenția de lichide s-a manifestat prin creștere precoce în greutate, scăderea concentrației de hemoglobină și creșterea incidenței edemelor gambiere. La finalul acestui studiu, nu a existat nicio diferență între spitalizările generale atribuite insuficienței cardiace și nici între pacienții tratați cu bosentan și cei cu administrare de placebo. În consecință, se recomandă ca pacienții să fie monitorizați pentru semne ale retenției de lichide (de exemplu, creșterea în greutate), în special dacă au concomitent și disfuncție sistolică severă. Dacă acest lucru are loc, se recomandă începerea tratamentului cu diuretice sau doza de diuretice deja administrată trebuie crescută. Tratamentul cu diuretice trebuie avut în vedere la pacienții cu dovezi de retenție de lichide înaintea începerii tratamentului cu Bosentan Terapia comprimate filmate.

Hipertensiunea arterială pulmonară asociată infecției HIV

Există experiență clinică limitată în utilizarea tratamentului cu Bosentan Terapia comprimate filmate la pacienții cu HTAP asociată infecției HIV, tratați cu medicamente antiretrovirale (vezi pct. 5.1). Un studiu de interacțiune între bosentan și lopinavir+ritonavir la subiecții sănătoși a demonstrat creșterea concentrațiilor plasmatice ale bosentanului, cu o valoare maximă în timpul primelor 4 zile de tratament (vezi pct. 4.5). Atunci când tratamentul cu Bosentan Terapia comprimate filmate este inițiat la pacienții care necesită administrare de inhibitori de protează cu potențare cu ritonavir, trebuie monitorizată îndeaproape tolerabilitatea pacientului la bosentan, cu atenție specială la începutul fazei de inițiere, la riscul de hipotensiune și la testele funcției hepatice. Un risc crescut de toxicitate hepatică pe termen lung și de evenimente adverse hematologice nu poate fi exclus atunci când bosentanul este utilizat concomitent cu medicamente antiretrovirale. Din cauza potențialului de interacțiuni asociate cu efectul de inducere al bosentanului asupra CYP450 (vezi pct. 4.5), care ar putea afecta eficacitatea terapiei antiretrovirale, acești pacienți trebuie, de asemenea, monitorizați cu atenție cu privire la infecția HIV.

Hipertensiune pulmonară secundară bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC)

Siguranța și tolerabilitatea bosentanului au fost investigate în cadrul unui studiu explorator, necontrolat, cu durata de 12 săptămâni, la 11 pacienți cu hipertensiune pulmonară secundară BPOC severă (stadiul III al clasificării GOLD). S-au observat o creștere a ventilației pe minut și o scădere a saturației în oxigen, iar cel mai frecvent eveniment advers a fost dispneea, care s-a rezolvat după oprirea tratamentului cu bosentan.

Utilizarea concomitentă cu alte medicamente

Utilizarea concomitentă a Bosentan Terapia comprimate filmate și a ciclosporinei A este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Utilizarea concomitentă a Bosentan Terapia comprimate filmate și a glibenclamidei, fluconazolului și rifampicinei nu este recomandată. Pentru detalii suplimentare, vezi pct. 4.5.

Administrarea concomitentă a unui inhibitor al CYP3A4 și a unui inhibitor al CYP2C9 împreună cu Bosentan Terapia comprimate filmate trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

Excipienți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Bosentanul este un inductor al citocromului P450 (CYP), izoenzimele CYP2C9 și CYP3A4. Datele *in vitro* sugerează, de asemenea, o inducere a CYP2C19. În consecință, concentrațiile plasmatice ale substanțelor metabolizate de aceste izoenzime vor fi scăzute atunci când bosentanul este administrat concomitent. Posibilitatea de modificare a eficacității medicamentelor metabolizate de aceste izoenzime trebuie avută în vedere. Dozele acestor medicamente pot necesita ajustare după inițiere, modificarea dozelor sau oprirea tratamentului concomitent cu Bosentan Terapia comprimate filmate.

Bosentanul este metabolizat prin intermediul CYP2C9 și CYP3A4. Inhibarea acestor izoenzime poate crește concentrațiile plasmatice ale bosentanului (vezi ketoconazol). Influența inhibitorilor CYP2C9 asupra concentrațiilor bosentanului nu a fost studiată. Administrarea concomitentă trebuie efectuată cu precauție.

Fluconazolul și alți inhibitori ai CYP2C9 și CYP3A4: administrarea concomitentă cu fluconazol, care inhibă în principal CYP2C9, însă într-o măsură inhibă și CYP3A4, poate duce la creșteri masive ale concentrațiilor plasmatice de bosentan. Administrarea concomitentă nu este recomandată. Din același motiv, nu este recomandată administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A4 (cum sunt ketoconazolul, itraconazolul sau ritonavirul) și a unui inhibitor al CYP2C9 (cum este voriconazolul), împreună cu Bosentan Terapia comprimate filmate.

Ciclosporina A: administrarea concomitentă a Bosentan Terapia comprimate filmate și ciclosporinei A (un inhibitor al calcineurinei) este contraindicată (vezi pct. 4.3). În cazul administrării concomitente,

concentrațiile minime inițiale ale bosentanului au fost de aproximativ 30 de ori mai mari decât cele măsurate în cazul administrării bosentanului în monoterapie. La starea de echilibru, concentrațiile plasmatică ale bosentanului au fost de 3 până la 4 ori mai mari decât în cazul bosentanului administrat în monoterapie. Mecanismul acestei interacțiuni este cel mai probabil reprezentat de inhibarea transportului captării bosentanului mediat de proteine în hepatocite, de către ciclosporină. Concentrațiile sanguine ale ciclosporinei A (un substrat al CYP3A4) au scăzut cu aproximativ 50%. Acest lucru este cel mai probabil atribuit unei induceri a CYP3A4 de către bosentan.

Tacrolimus, sirolimus: administrarea concomitentă de tacrolimus sau sirolimus și Bosentan Terapie comprimate filmate nu a fost studiată la bărbați, însă administrarea concomitentă de tacrolimus sau sirolimus și Bosentan Terapie comprimate filmate poate avea ca rezultat creșterea concentrațiilor plasmatică ale bosentanului, în analogie cu administrarea concomitentă cu ciclosporină A. Administrarea concomitentă a Bosentan Terapie comprimate filmate poate reduce concentrațiile plasmatică de tacrolimus și sirolimus. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea concomitentă de bosentan și tacrolimus sau sirolimus. Pacienții la care este necesară administrarea concomitentă trebuie monitorizați cu atenție pentru evenimente adverse asociate cu Bosentan Terapie comprimate filmate și în ceea ce privește concentrațiile sanguine ale tacrolimusului și sirolimusului.

Glibenclamidă: administrarea concomitentă de bosentan 125 mg de două ori pe zi timp de 5 zile a scăzut concentrațiile plasmatică ale glibenclamidei (un substrat al CYP3A4) cu 40%, cu o scădere posibil semnificativă a efectului hipoglicemiant. Concentrațiile plasmatică ale bosentanului au scăzut, de asemenea, cu 29%. În plus, a fost observată o incidență mare a creșterii valorilor serice ale aminotransferazelor la pacienții la care s-a administrat terapie concomitentă. Atât glibenclamida, cât și bosentanul inhibă pompa de export a sărurilor biliare, ceea ce ar putea explica creșterea valorilor aminotransferazelor. Această administrarea concomitentă nu trebuie efectuată. Nu sunt disponibile date privind interacțiunile medicament-medicament în cazul utilizării altor sulfoniluree.

Rifampicină: administrarea concomitentă la 9 subiecți sănătoși timp de 7 zile de bosentan 125 mg de două ori pe zi și rifampicină, un inductor puternic al CYP2C9 și CYP3A4, a scăzut concentrațiile plasmatică ale bosentanului cu 58%, iar această scădere ar fi putut atinge aproape 90% într-un caz individual. Ca rezultat, se așteaptă un efect semnificativ redus al bosentanului atunci când este administrat concomitent cu rifampicina. Utilizarea concomitentă a rifampicinei și a bosentanului comprimate filmate nu este recomandată. Datele privind alți inductori ai CYP3A4, de exemplu, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină și sunătoare lipsesc, însă administrarea concomitentă a acestora se așteaptă să ducă la o expunere sistemică redusă la bosentan. O reducere semnificativă clinic a eficacității nu poate fi exclusă.

Lopinavir+ritonavir (și alți inhibitori de protează suplimentați de ritonavir): administrarea concomitentă de bosentan 125 mg de două ori pe zi și a lopinavir+ritonavir 400+100 mg de două ori pe zi timp de 9,5 zile la voluntarii sănătoși a avut ca rezultat o concentrație plasmatică minimă inițială a bosentanului care a fost de aproximativ 48 de ori mai mare decât cea măsurată după bosentan administrat în monoterapie. În ziua 9, concentrațiile plasmatică ale bosentanului au fost de aproximativ 5 ori mai mari decât în cazul bosentanului administrat în monoterapie. Inhibarea de către ritonavir a captării în hepatocite, mediată de proteina de transport și CYP3A4, reducând prin urmare eliminarea bosentanului, cauzează cel mai probabil această interacțiune. Atunci când este administrat concomitent cu lopinavir+ritonavir sau cu alți inhibitori de protează potențați cu ritonavir, tolerabilitatea pacientului la Bosentan Terapie comprimate filmate trebuie monitorizată.

După administrarea concomitentă a bosentanului timp de 9,5 zile, expunerile plasmatică la lopinavir și ritonavir au scăzut într-o măsură nesemnificativă clinic (cu aproximativ 14% și respectiv 17%). Cu toate acestea, este posibil ca inducerea completă a bosentanului să nu fi fost atinsă și o scădere suplimentară a expunerii la inhibitorii de protează nu poate fi exclusă. Se recomandă monitorizarea adecvată a terapiei pentru HIV. Se așteaptă efecte similare în cazul altor inhibitori de protează potențați cu ritonavir (vezi pct. 4.4).

Alte medicamente antiretrovirale: Nu se pot face recomandări specifice cu privire la alte medicamente antiretrovirale disponibile, din cauza lipsei datelor. Din cauza hepatotoxicității marcate a nevirapinei,

care s-ar putea adăuga la toxicitatea hepatică a bosentanului, această administrarea concomitentă nu este recomandată.

Contraceptive hormonale: administrarea concomitentă de bosentan 125 mg de două ori pe zi timp de 7 zile, cu o doză unică de contraceptive orale care conțin noretisteronă 1 mg + etinilestradiol 35 mcg, a scăzut ASC a noretisteronei și a etinilestradiolului cu 14% și, respectiv, 31%. Cu toate acestea, scăderile expunerii au fost de cel mult 56% și, respectiv, 66% la subiecții individuali. Prin urmare, contraceptivele pe bază de hormoni utilizate în monoterapie, indiferent de calea de administrare (adică formă farmaceutică cu administrare orală, injectabilă, transdermică sau implantabilă), nu se consideră ca fiind metode contraceptive sigure (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Warfarină: administrarea concomitentă de bosentan 500 mg de două ori pe zi timp de 6 zile a scăzut concentrațiile plasmatice ale S-warfarinei (un substrat al CYP2C9) și a R-warfarinei (un substrat al CYP3A4) cu 29% și, respectiv, 38%. Dovezile clinice privind administrarea concomitentă a bosentanului împreună cu warfarină la pacienții cu HTAP nu a avut ca rezultat modificări semnificative clinice ale raportului internațional normalizat (INR) sau a dozei de warfarină (moment inițial față de finalul studiilor clinice). În plus, frecvența modificărilor dozei de warfarină în timpul studiilor, ca urmare a modificărilor INR sau ca urmare a evenimentelor adverse, a fost similară în rândul pacienților tratați cu bosentan și al celor la care s-a administrat placebo. Nu este necesară nicio ajustare a dozei pentru warfarină și medicamentele anticoagulante orale similare atunci când se inițiază tratamentul cu bosentan, însă se recomandă monitorizarea intensă a INR, în special în timpul inițierii bosentanului și în perioada de creștere tratată a dozei.

Simvastatină: administrarea concomitentă de bosentan 125 mg de două ori pe zi timp de 5 zile a scăzut concentrațiile plasmatice ale simvastatinei (un substrat al CYP3A4) și a metabolitului său activ, acid β -hidroxil, cu 34% și, respectiv, 46%. Concentrațiile plasmatice ale bosentanului nu au fost afectate de administrarea concomitentă a simvastatinei. Trebuie avută în vedere monitorizarea valorilor colesterolului și ajustarea ulterioară a dozei.

Ketoconazol: administrarea concomitentă timp de 6 zile de bosentan 62,5 mg de două ori pe zi, împreună cu ketoconazol, un inhibitor potent al CYP3A4, a crescut concentrația plasmatică a bosentanului de aproximativ 2 ori. Nu se consideră necesară nicio ajustare a dozei de bosentan comprimate filmate. Deși nu au fost demonstrate prin studii *in vivo* se așteaptă creșteri similare ale concentrațiilor plasmatice ale bosentanului la utilizarea împreună cu alți inhibitori puternici ai CYP3A4 (cum sunt itraconazol sau ritonavir). Cu toate acestea, atunci când se administrează concomitent cu un inhibitor al CYP3A4, pacienții metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C9, se află la risc pentru creșteri ale concentrației plasmatice a bosentanului, care ar putea fi de mai mare amploare, ducând, prin urmare, la evenimente adverse posibil dăunătoare.

Epoprostenol: datele limitate obținute dintr-un studiu (AC-052-356 [BREATHE-3]) în care combinația de bosentan și epoprostenol a fost administrată la 10 pacienți copii și adolescenți, indică faptul că după administrarea dozelor unice și repetate, valorile C_{max} și ASC ale bosentanului au fost similare la pacienții cu sau fără perfuzie continuă de epoprostenol (vezi pct. 5.1).

Sildenafil: administrarea concomitentă de bosentan 125 mg de două ori pe zi (stare de echilibru) și a sildenafilului 80 mg de trei ori pe zi (stare de echilibru), administrate concomitent de-a lungul a 6 zile la voluntarii sănătoși, a avut ca rezultat o scădere cu 63% a ASC a sildenafilului și o creștere cu 50% a ASC a bosentanului. Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente.

Tadalafil: administrarea de bosentan (125 mg de două ori pe zi) a redus expunerea sistemică la tadalafil (40 mg o dată pe zi) cu 42% și C_{max} cu 27%, după administrarea concomitentă a mai multor doze. Tadalafilul nu a afectat expunerea (ASC și C_{max}) la bosentan sau la metaboliții acestuia.

Digoxină: administrarea timp de 7 zile de bosentan 500 mg de două ori pe zi, concomitent cu digoxină, a scăzut ASC, C_{max} și C_{min} ale digoxinei cu 12%, 9% și, respectiv, 23%. Mecanismul responsabil pentru această interacțiune ar putea fi inducerea glicoproteinei P. Este puțin probabil ca această interacțiune să aibă relevanță clinică.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile 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 de încredere privind utilizarea Bosentan Terapiei comprimate filmate la femeile gravide. Riscul potențial pentru om este încă necunoscut. Bosentan Terapiei comprimate filmate este contraindicat în sarcină (vezi pct. 4.3).

Femeile aflate la vârsta fertilă

Înainte de inițierea tratamentului cu Bosentan Terapiei comprimate filmate la femei aflate la vârsta fertilă, trebuie verificată absența sarcinii, trebuie oferite recomandări adecvate privind metodele adecvate de contracepție furnizate și trebuie inițiată contracepția sigură. Paciente și prescriptorii trebuie să cunoască faptul că, din cauza posibilelor interacțiuni farmacocinetice, tratamentul cu Bosentan Terapiei comprimate filmate ar putea anula eficacitatea contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.5). Prin urmare, femeile aflate la vârsta fertilă nu trebuie să utilizeze contraceptive hormonale (inclusiv forme farmaceutice cu administrare orală, injectabilă, transdermică sau implantabilă) ca singura metodă contraceptivă, ci trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă sigură suplimentară sau alternativă. Dacă există dubii cu privire la ce recomandări privind contracepția trebuie oferite fiecărei paciente în parte, se recomandă consultarea cu un medic ginecolog. Din cauza riscului de eșec al contracepției hormonale în timpul tratamentului cu Bosentan Terapiei comprimate filmate și având în vedere, de asemenea, faptul că riscul de deteriorare severă a hipertensiunii pulmonare crește odată cu sarcina, se recomandă teste de sarcină lunare în timpul tratamentului cu Bosentan Terapiei comprimate filmate, astfel încât să permită detectarea precoce a sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă bosentanul se excretă în laptele uman. Nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului cu Bosentan Terapiei comprimate filmate.

Fertilitatea

Studiile efectuate la animale au demonstrat efecte testiculare (vezi pct. 5.3). Într-un studiu clinic care a investigat efectele bosentanului asupra funcției testiculare la pacienții bărbați cu HTAP, 6 din cei 24 de subiecți (25%) au prezentat o scădere a concentrației spermei cu cel puțin 50% față de momentul inițial la 6 luni de tratament cu bosentan. Pe baza descoperirilor și datelor preclinice, nu se poate exclude că bosentanul ar putea avea un efect nociv asupra spermatogenezei la bărbați. La copiii de sex masculin, nu se poate exclude un impact pe termen lung asupra fertilității după tratamentul cu bosentan.

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

Nu au fost desfășurate studii specifice pentru a evalua efectul direct al Bosentan Terapiei comprimate filmate asupra capacității de a conduce vehicule și a folosi utilaje. Cu toate acestea, tratamentul cu Bosentan Terapiei comprimate filmate poate induce hipotensiune arterială, cu simptome de amețală, vedere încețoșată sau sincopă, care ar putea afecta capacitatea de a conduce vehicule și a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

În 20 de studii controlate cu placebo, desfășurate pentru mai multe indicații terapeutice, un total de 2486 de pacienți au fost tratați cu bosentan în doze zilnice cuprinse între 100 mg și 2000 mg și la 1838 de pacienți s-a administrat placebo. Durata medie a tratamentului a fost de 45 de săptămâni. Reacțiile adverse au fost definite ca evenimente care au avut loc la cel puțin 1% dintre pacienții aflați în tratament cu bosentan și cu o frecvență de cel puțin 0,5% sau mai mult la cei la care s-a administrat placebo. Cele mai frecvente reacții adverse sunt cefalee (11,5%), edem/retenție de lichide (13,2%), valori anormale ale testelor funcționale hepatice (10,9%) și anemie/scăderea concentrației hemoglobinei (9,9%).

Tratamentul cu bosentan a fost asociat cu creșteri dependente de doză ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice și scăderi ale concentrației de hemoglobină (vezi pct. 4.4)

Reacțiile adverse observate în 20 de studii controlate cu placebo și în experiența ulterioară punerii pe piață cu bosentan sunt clasificate în funcție de frecvență folosind 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 ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Nu au fost observate diferențe relevante clinic ale reacțiilor adverse între setul de date general și indicațiile aprobate.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatic	Frecvente	Anemie, valori scăzute ale hemoglobinei (vezi pct. 4.4)
	Frecvență necunoscută	Anemie sau valori scăzute ale hemoglobinei care necesită transfuzie de eritrocite ¹
	Mai puțin frecvente	Trombocitopenie ¹
	Mai puțin frecvente	Neutropenie, leucopenie ¹
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Reacții de hipersensibilitate (inclusiv dermatită, prurit și erupție cutanată) ²
	Rare	Anafilaxie și/sau angioedem ¹
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee ³ ,
	Frecvente	Sincopă ^{1, 4}
Tulburări oculare	Frecvență necunoscută	Vedere încețoșată ¹
Tulburări cardiace	Frecvente	Palpitații ^{1, 4}
Tulburări vasculare	Frecvente	Eritem facial tranzitoriu
	Frecvente	Hipotensiune arterială ^{1, 4}
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Congestie nazală ¹
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Boală de reflux gastroesofagian Diaree
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	Valori anormale ale testelor funcționale hepatice, (vezi pct. 4.4)
	Mai puțin frecvente	Creșteri ale valorilor serice ale aminotransferazelor, asociate cu hepatită (inclusiv posibila exacerbare a hepatitei subiacente) și/sau icter ¹ (vezi pct. 4.4)
	Rare	Ciroză hepatică, insuficiență hepatică ¹
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Eritem
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Edem, retenție de lichide ⁵

¹ Date derivate din experiența ulterioară punerii pe piață, frecvențe bazate pe modelare statistică a datelor din studii clinice controlate cu placebo.

² 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.

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

⁴ Aceste tipuri de reacții pot fi, de asemenea, asociate bolii subiacente.

⁵ Edemul sau retenția de lichide a fost raportată 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 după terapia prelungită cu Bosentan Terapia comprimate filmate la pacienții cu multiple comorbidități și terapii concomitente cu alte medicamente. De asemenea, au existat raportări rare de insuficiență hepatică. Aceste cazuri consolidează importanța respectării stricte a programului lunar de monitorizare a funcției hepatice pe durata tratamentului cu Bosentan Terapia comprimate filmate (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Studii clinice necontrolate la pacienți copii și adolescenți

Profilul de siguranță din cadrul primului studiu necontrolat la copii și adolescenți desfășurat cu comprimatul filmat (BREATHE-3: n = 19, vârstă mediană 10 ani [interval 3–15 ani], în regim deschis, cu doza de bosentan 2 mg/kg de două ori pe zi; durata tratamentului 12 săptămâni) a fost similar cu cel observat în studiile pivot la pacienții adulți cu HTAP. În BREATHE-3, cele mai frecvente reacții adverse au fost eritemul facial tranzitoriu (21%), cefaleea și valorile anormale ale testelor funcției hepatice (fiecare 16%).

O analiză cumulată a studiilor necontrolate la copii și adolescenți desfășurate pentru HTAP cu bosentan 32 mg în forma farmaceutică de comprimat dispersabil (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Extensie), a inclus un total de 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 au avut vârste cuprinse între 3 luni și 1 an, 15 copii între 1 an și mai puțin de 2 ani și 79 între 2 și 12 ani. Durata mediană a tratamentului a fost de 71,8 săptămâni (interval 0,4-258 de săptămâni).

Profilul de siguranță din cadrul acestei analize cumulate a studiilor necontrolate la copii și adolescenți a fost similar cu cel observat în studiile pivot la pacienții adulți cu HTAP, cu excepția infecțiilor, care au fost raportate mai frecvent decât la adulți (69,0% față de 41,3%). Această diferență privind frecvența infecțiilor poate fi parțial atribuită expunerii mediane mai lungi la tratament în cadrul grupului format din copii și adolescenți (mediană 71,8 săptămâni), comparativ cu grupul format din adulți (mediană 17,4 săptămâni). Cele mai frecvente reacții adverse au fost infecții la nivelul tractului respirator superior (25%), hipertensiune (arterială) pulmonară (20%), rinofaringită (17%), pirexie (15%), vărsături (13%), bronșită (10%), durere abdominală (10%) și diaree (10%). Nu a existat nicio diferență relevantă privind frecvențele reacțiilor adverse în rândul pacienților cu vârsta mai mare și mai mică de 2 ani; cu toate acestea, datele se bazează pe numai 21 de copii cu vârsta mai mică de 2 ani, inclusiv 6 pacienți cu vârste cuprinse între 3 luni și 1 an. Reacțiile adverse de tulburări hepatice și anemie/valori scăzute ale hemoglobinei au apărut la 9% și, respectiv, 5% dintre pacienți.

Într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, desfășurat la pacienții cu HTAPN (FUTURE-4), un total de 13 nou-născuți au fost tratați cu bosentan în forma farmaceutică de comprimat dispersabil, la o doză de 2 mg/kg de două ori pe zi (la 8 pacienți s-a administrat placebo). Durata mediană a administrării de bosentan și placebo a fost de 4,5 zile (interval cuprins între 0,5 și 10,0 zile) și, respectiv, 4,0 zile (interval cuprins între 2,5 și 6,5 zile). Cele mai frecvente reacții adverse la pacienții la care s-a administrat bosentan și, respectiv, placebo au fost anemia sau scăderea valorii hemoglobinei (7 și 2 pacienți), edem generalizat (3 și 0 pacienți) și vărsăturile (2 și 0 pacienți).

Valori anormale ale testelor de laborator

Valori anormale ale testelor hepatice

În programul clinic, creșterile dependente de doză ale valorilor aminotransferazelor hepatice au avut loc în general în primele 26 de săptămâni de tratament, s-au dezvoltat de obicei treptat și au fost în principal asimptomatice. În perioada ulterioară punerii pe piață, au fost raportate cazuri rare de ciroză hepatică și insuficiență hepatică.

Mecanismul acestei reacții adverse este neclar. Aceste creșteri ale valorilor aminotransferazelor se pot inversa spontan în timpul continuării tratamentului cu doza de întreținere de Bosentan Terapie comprimate filmate sau după reducerea dozei, însă poate fi necesară întreruperea administrării sau oprirea tratamentului (vezi pct. 4.4).

În cele 20 de studii integrate, controlate cu placebo, au fost observate creșteri ale valorilor aminotransferazelor hepatice $\geq 3 \times \text{LSN}$ la 11,2% dintre pacienții tratați cu bosentan, comparativ cu 2,4% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Creșterile până la $\geq 8 \times \text{LSN}$ au fost observate la 3,6% dintre pacienții tratați cu bosentan și la 0,4% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Creșterile valorilor aminotransferazelor au fost asociate cu creșterea valorilor bilirubinemiei ($\geq 2 \times \text{LSN}$), fără dovezi de obstrucție biliară la 0,2% (5 pacienți) și 0,3% (6 pacienți) la care s-a administrat placebo.

În analiza cumulată efectuată la 100 de copii cu HTAP din studii necontrolate efectuate la copii și pacienți FUTURE 1/2 și FUTURE 3/Extensie, au fost observate creșteri ale valorilor aminotransferazelor hepatice $\geq 3 \times \text{LSN}$ la 2% dintre pacienți.

În studiul FUTURE-4, care a inclus 13 nou-născuți cu HTAPN tratați cu bosentan 2 mg/kg de două ori pe zi, timp de mai puțin de 10 zile (interval cuprins între 0,5 și 10,0 zile), nu au existat cazuri de valori ale aminotransferazelor hepatice $\geq 3 \times \text{LSN}$ în timpul tratamentului, însă a avut loc un caz de hepatită la 3 zile după finalizarea tratamentului cu bosentan.

Hemoglobină

În studiile controlate cu placebo la adulți, a fost raportată o scădere a concentrației de hemoglobină până la sub 10 g/dl față de momentul inițial la 8,0% dintre pacienții tratați cu bosentan și la 3,9% dintre pacienții la care s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4).

În analiza cumulată efectuată la 100 de copii cu HTAP din studii necontrolate efectuate la copii și pacienți FUTURE 1/2 și FUTURE 3/Extensie, a fost raportată o scădere a concentrației de hemoglobină față de momentul inițial la sub 10 g/dl la 10,0% dintre pacienți. Nu a existat nicio scădere sub 8 g/dl.

În studiul FUTURE-4, 6 din 13 nou-născuți tratați cu bosentan cu HTAPN au manifestat o scădere a valorii hemoglobinei de la valori aflate în intervalul de referință la momentul inițial la valori sub limita inferioară a valorilor normale 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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Bosentanul a fost administrat ca doză unică de până la 2400 mg la subiecții sănătoși și până la 2000 mg/zi timp de 2 luni la pacienții cu altă boală decât hipertensiunea pulmonară. Cea mai frecventă reacție adversă a fost cefaleea de intensitate ușoară până la moderată.

Supradozajul masiv poate avea ca rezultat hipotensiune arterială pronunțată, care necesită susținere cardiovasculară activă. În perioada ulterioară punerii pe piață a fost raportat un supradozaj cu 10000 mg Bosentan Terapie comprimate filmate, doză ingerată de un pacient adolescent de sex masculin. Acesta a prezentat simptome de greață, vărsături, hipotensiune arterială, amețeli, transpirații și vedere

încețoșată. S-a recuperat complet în decurs de 24 de ore, cu susținerea tensiunii arteriale. Observație: bosentanul nu este eliminat prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antihipertensive, codul ATC: C02KX01

Mecanism de acțiune

Bosentanul este un antagonist dual al receptorului de endotelină (ERA), cu afinitate pentru ambii receptori de endotelină A și B (ETA și ETB). Bosentanul scade rezistența vasculară pulmonară și sistemică, având ca rezultat creșterea debitului cardiac, fără creșterea frecvenței cardiace.

Neurohormonul endotelină-1 (ET-1) este unul dintre cei mai puternici vasoconstrictori cunoscuți și poate, de asemenea, induce fibroza, proliferarea celulară, hipertrofia și remodelarea cardiacă și este pro-inflamator. Aceste efecte sunt mediate de receptorii de legare a endotelinei, de receptorii ETA și ETB în endoteliu și celulele musculare netede vasculare. Concentrațiile ET-1 în țesuturi și plasmă sunt crescute în mai multe tulburări cardiovasculare și boli ale țesutului conjunctiv, inclusiv HTAP, sclerodermie, insuficiență cardiacă acută și cronică, ischemie miocardică, hipertensiune arterială sistemică și ateroscleroză, sugerând un rol patogenetic al ET-1 în aceste boli. În HTAP și în insuficiența cardiacă, absența antagonismului receptorului de endotelină, valorile crescute ale concentrației de ET-1 sunt puternic corelate cu severitatea și prognosticul acestor boli.

Bosentanul concurează cu legarea ET-1 și a altor peptide ET la receptorii ETA și ETB, cu o afinitate ușor mai crescută pentru receptorii ETA ($K_i = 4,1-43$ nanomolar), față de receptorii ETB ($K_i = 38-730$ nanomolar). Bosentanul antagonizează specific receptorii ET și nu se leagă de alți receptori.

Eficacitate

Modele animale

În modelele animale de hipertensiune pulmonară, administrarea cronică pe cale orală de bosentan, a redus rezistența vasculară pulmonară și a inversat hipertrofia vasculară pulmonară și ventriculară dreaptă. Într-un model animal de fibroză pulmonară, bosentanul a redus depozitele de colagen de la nivelul plămânilor.

Eficacitatea la pacienții adulți cu hipertensiune arterială pulmonară

Două studii randomizate, în regim dublu-orb, multicentrice, controlate cu placebo, au fost desfășurate la 32 (studiul AC-052-351) și la 213 (studiul AC-052-352 [BREATHE-1]) de pacienți adulți cu HTAP clasa funcțională OMS III-IV (hipertensiune pulmonară primară sau hipertensiune pulmonară secundară atribuită în principal sclerodermiei). După 4 săptămâni de tratament cu bosentan 62,5 mg de două ori pe zi, dozele de întreținere studiate în cadrul acestor studii au fost de 125 mg de două ori pe zi în AC-052-351 și 125 mg de două ori pe zi și 250 mg de două ori pe zi în AC-052-352.

Bosentanul a fost adăugat la terapia actuală a pacienților, care ar fi putut include o combinație de anticoagulante, vasodilatatoare (de exemplu, blocante ale canalelor de calciu), diuretice, oxigen și digoxină, însă nu epoprostenol. Controlul a fost reprezentat de placebo plus terapia actuală.

Criteriul de evaluare principal pentru fiecare studiu a fost modificarea distanței de mers în 6 minute la 12 săptămâni pentru primul studiu și la 16 săptămâni pentru al doilea studiu. În ambele studii, tratamentul cu bosentan a avut ca rezultat o creștere semnificativă a capacității de exerciții fizice. Creșterile corectate în funcție de placebo ale distanței de mers cu valoarea inițială au fost de 76 de metri ($p = 0,02$; test-t) și, respectiv, de 44 de metri ($p = 0,0002$; test U Mann-Whitney) în cadrul criteriului final de evaluare principal pentru fiecare studiu. Diferențele dintre cele două grupuri, 125 mg de două ori pe zi și 250 mg de două ori pe zi, nu au fost semnificative statistic, însă a existat o tendință înspre îmbunătățirea capacității de exercițiu în grupul tratat cu 250 mg de două ori pe zi.

Îmbunătățirea distanței de mers a fost aparentă după 4 săptămâni de tratament, a fost evidentă clar după 8 săptămâni de tratament și a fost menținută timp de până la 28 de săptămâni de tratament în regim dublu-orb la un subset de populație de pacienți.

Într-o analiză retrospectivă a respondenților, bazată pe modificarea distanței de mers, clasa funcțională OMS și dispneea la cei 95 de pacienți randomizați la bosentan 125 mg de două ori pe zi în studiile controlate cu placebo, s-a descoperit că în săptămâna 8, 66 de pacienți au prezentat îmbunătățire, 22 au fost stabili și 7 au prezentat o deteriorare. Dintre cei 22 de pacienți stabili în săptămâna 8, 6 au prezentat îmbunătățire în săptămâna 12/16 și 4 au prezentat o deteriorare comparativ cu momentul inițial. Dintre cei 7 de pacienți stabili în săptămâna 8, 3 au prezentat îmbunătățire în săptămâna 12/16 și 4 au prezentat o deteriorare comparativ cu momentul inițial.

Parametrii hemodinamici invazivi au fost evaluați numai în primul studiu. Tratamentul cu bosentan a dus la o creștere semnificativă a indexului cardiac, asociat cu o reducere semnificativă a presiunii arteriale pulmonare, rezistenței vasculare pulmonare și presiunii atriale drepte.

O reducere a simptomelor de HTAP a fost observată în cadrul tratamentului cu bosentan. Măsurarea dispneei în timpul testelor de mers a prezentat o îmbunătățire la pacienții tratați cu bosentan. În studiul AC-052-352, 92% dintre cei 213 pacienți au fost clasificați la momentul inițial ca aparținând clasei funcționale OMS III și 8% clasei IV. Tratamentul cu bosentan a dus la o îmbunătățire a clasei funcționale OMS la 42,4% dintre pacienți (placebo 30,4%). Modificarea generală a clasei funcționale OMS în timpul ambelor studii a fost semnificativ mai bună în cadrul pacienților tratați cu bosentan, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo. Tratamentul cu bosentan a fost asociat cu o reducere semnificativă a ratei de agravare clinică, comparativ cu placebo, la 28 de săptămâni (10,7% comparativ cu 37,1%, respectiv; $p = 0,0015$).

Într-un studiu randomizat, în regim dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo (AC-052-364 [EARLY]), la 185 de pacienți cu HTAP cu clasa funcțională OMS II (distanță medie de mers în 6 minute la momentul inițial de 435 metri) s-au 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 nu au fost expuși anterior la tratament pentru HTAP ($n = 156$) sau se aflau în tratament cu o doză stabilă de sildenafil ($n = 29$). Criteriile de evaluare co-principale au fost modificarea procentuală față de momentul inițial a rezistenței vasculare pulmonare (RVP) și modificarea față de momentul inițial a distanței de mers în 6 minute până în luna 6, comparativ cu placebo. Tabelul de mai jos ilustrează analizele de protocol specificate în prealabil.

	RVP (dyn.sec/cm ⁵)		Distanță de mers în 6 minute (m)	
	Placebo (n=88)	Bosentan (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Momentul inițial (MI); medie (AS)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Modificarea față de MI; medie (AS)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Efectele tratamentului	-22,6%		19	
Î 95%	-34, -10		-4, 42	
Valoarea p	<0,0001		0,0758	

Î = interval de încredere; RVP = rezistență vasculară pulmonară; AS = abatere standard

Tratamentul cu bosentan a fost asociat cu o reducere a ratei de agravare clinică, definită ca o combinație dintre progresia simptomatică, spitalizarea pentru HTAP și deces, comparativ cu placebo (reducere a riscului proporțional 77%, interval de încredere [Î] 95% 20%-94%, $p = 0,0114$). Efectul tratamentului a fost determinat de îmbunătățirea componentei privind progresia simptomatică. A existat o spitalizare asociată agravării HTAP în grupul de tratament cu bosentan și trei spitalizări în grupul la care s-a administrat placebo. Numai un singur deces a avut loc în fiecare grup de tratament în timpul perioadei de studiu în regim dublu-orb cu durata de 6 luni, prin urmare nu se poate trage nicio concluzie privind supraviețuirea.

Datele pe termen lung au fost generate de la toți cei 173 de pacienți tratați cu bosentan în faza de control și/sau care au comutat tratamentul de la placebo la bosentan în faza de extensie în regim deschis a studiului EARLY. Durata medie a expunerii la tratamentul cu bosentan a fost de $3,6 \pm 1,8$ ani (cel mult 6,1 ani), cu 73% dintre pacienți tratați timp de cel puțin 3 ani și 62% timp de cel puțin 4 ani. Pacienții au putut utiliza tratament suplimentar pentru HTAP, după caz, în cadrul extensiei pe termen lung. Majoritatea pacienților au fost diagnosticați cu HTAP idiopatică sau ereditară (61%). În general, 78% dintre pacienți au rămas în clasa funcțională OMS II. Estimările Kaplan-Meier privind supraviețuirea au fost de 90% și, respectiv, 85% la 3 și la 4 ani după începerea tratamentului. În aceleași momente de timp, 88% și 79% dintre pacienți nu au prezentat agravarea HTAP (definită ca deces de orice cauză, transplant pulmonar, septostomie atrială sau inițierea tratamentului cu prostanoid intravenos sau subcutanat). Contribuțiile relative ale administrării anterioare de placebo în cadrul fazei în regim dublu- orb și ale altor terapii inițiate în timpul extensiei în regim deschis nu sunt cunoscute.

Într-un studiu prospectiv, multicentric, randomizat, în regim dublu- orb, controlat cu placebo (AC-052-405 [BREATHE-5]), la pacienții cu HTAP clasa funcțională OMS III și sindrom Eisenmenger asociată cu boală cardiacă congenitală, s-a administrat bosentan 62,5 mg de două ori pe zi timp de 4 săptămâni, apoi 125 mg de două ori pe zi timp de încă 12 săptămâni ($n = 37$, dintre care 31 aveau șunt bidirecțional predominant de la dreapta la stânga). Obiectivul primar a fost de a demonstra că bosentanul nu agravează hipoxemia. După 16 săptămâni, saturația medie în oxigen a crescut în grupul de tratament cu bosentan cu 1,0% (ÎI 95% -0,7%, 2,8%), comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo ($n = 17$), indicând faptul că bosentanul nu a agravat hipoxemia. Rezistența vasculară pulmonară medie a fost redusă semnificativ în grupul de tratament cu bosentan (cu un efect predominant observat la subgrupul de pacienți cu șunt intracardiac bidirecțional). După 16 săptămâni, creșterea medie corectată în funcție de placebo a distanței de mers în 6 minute a fost de 53 de metri ($p = 0,0079$), reflectând îmbunătățirea capacității de exerciții fizice. Douăzeci și șase de pacienți au continuat utilizarea de bosentan în faza de extensie în regim deschis cu durata de 24 de săptămâni (AC-052-409) a studiului BREATHE-5 (durata medie a tratamentului = $24,4 \pm 2,0$ săptămâni) și, în general, eficacitatea a fost menținută.

Un studiu non-comparativ, în regim deschis (AC-052-362 [BREATHE-4]) a fost desfășurat la 16 pacienți cu HTAP clasa funcțională OMS III 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 încă 12 săptămâni. După tratamentul de 16 săptămâni, au existat îmbunătățiri semnificative față de momentul inițial ale capacității de exerciții fizice: creșterea medie a distanței de mers în 6 minute a fost de 91,4 metri de la 332,6 metri în medie, la momentul inițial ($p < 0,001$). Nu a putut fi trasă nicio concluzie formală cu privire la efectele bosentanului asupra eficacității medicamentelor antiretrovirale (vezi și pct. 4.4).

Nu există studii care să demonstreze efectele benefice ale tratamentului cu Bosentan Terapia comprimate filmate asupra supraviețuirii. Cu toate acestea, statusul vital pe termen lung a fost înregistrat la toți cei 235 de pacienți tratați cu bosentan, în cele două studii pivot controlate cu placebo (AC-052-351 și AC-052-352) și/sau cele două extensii ale acestora necontrolate în regim deschis. Durata medie a expunerii la bosentan a fost de $1,9 \text{ ani} \pm 0,7 \text{ ani}$ (min.: 0,1 ani; max.: 3,3 ani), iar pacienții au fost observați pentru o durată medie de timp de $2,0 \pm 0,6$ ani. Majoritatea pacienților erau diagnosticați cu hipertensiune pulmonară primară (72%) și erau în clasa funcțională OMS III (84%). La această populație totală, estimările Kaplan-Meier privind supraviețuirea au fost de 93% și, respectiv, de 84%, la 1 și 2 ani după începerea tratamentului cu bosentan. Estimările privind supraviețuirea au fost mai mici în subgrupul de pacienți cu HTAP secundară sclerozei sistemice. Este posibil ca estimările să fi fost influențate de inițierea tratamentului cu epoprostenol la 43/235 de pacienți.

Studii efectuate la copii cu hipertensiune arterială pulmonară

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentan Terapia comprimate filmate a fost evaluat într-un studiu necontrolat în regim deschis la 19 pacienți copii și adolescenți cu HTAP, cu vârste cuprinse între 3 și 15 ani. Acest studiu a fost în principal conceput ca un studiu farmacocinetic (vezi pct. 5.2). Pacienții aveau hipertensiune pulmonară primară (10 pacienți) sau HTAP asociată bolilor cardiace congenitale (9 pacienți) și erau în clasa

funcțională OMS II (n = 15, 79%) sau clasa III (n = 4, 21%) la momentul inițial. Pacienții au fost împărțiți în trei grupe de greutate corporală și li s-a administrat bosentan în doză de aproximativ 2 mg/kg de două ori pe zi timp de 12 săptămâni. Jumătate dintre pacienții din fiecare grup au fost deja tratați cu epoprostenol intravenos, iar doza de epoprostenol a rămas constantă pe parcursul studiului.

Parametrii hemodinamici au fost măsurați la 17 pacienți. Creșterea medie față de momentul inițial a indexului cardiac a fost de 0,5 ml/min/m², scăderea medie a presiunii arteriale pulmonare medii a fost de 8 mmHg, iar scăderea medie a RVP a fost de 389 dyn·sec·cm⁻⁵. Aceste îmbunătățiri ale parametrilor hemodinamici față de valoarea inițială au fost similare cu sau fără administrarea concomitentă de epoprostenol. Modificările parametrilor de testare a exercițiilor fizice în săptămâna 12 față de momentul inițial au fost foarte variabile și niciuna nu a fost semnificativă.

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

FUTURE 1 a fost un studiu în regim deschis, necontrolat, care a fost desfășurat cu bosentan în forma farmaceutică de comprimat dispersabil, administrat în doză de întreținere de 4 mg/kg de două ori pe zi, la 36 de pacienți cu vârste cuprinse între 2 și 11 ani. A fost conceput în principal ca studiu farmacocinetic (vezi pct. 5.2). La momentul inițial, pacienții aveau HTAP idiopatică (31 de pacienți [86%]) sau familială (5 pacienți [14%]) și erau în clasa funcțională OMS II (n = 23, 64%) sau clasa III (n = 13, 36%). În studiul FUTURE 1, expunerea mediană la tratamentul de studiu a fost de 13,1 săptămâni (interval: 8,4 până la 21,1). La 33 dintre acești pacienți s-a permis continuarea tratamentului cu bosentan comprimate dispersabile, într-o doză de 4 mg/kg de două ori pe zi, în faza de extensie necontrolată a studiului FUTURE 2, pentru o durată de tratament mediană generală de 2,3 ani (interval: 0,2 până la 5,0 ani). La momentul inițial, în FUTURE 1, 9 pacienți erau tratați cu epoprostenol. 9 pacienți au fost nou-inițiați în tratament cu medicamente specifice pentru HTAP în timpul studiului. Estimarea Kaplan-Meier fără evenimente de agravare a HTAP (deces, transplant pulmonar sau spitalizare pentru agravarea HTAP) la 2 ani a fost 78,9%. Estimarea Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală la 2 ani a fost de 91,2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)

În acest studiu randomizat, în regim dublu-orb, cu bosentan 32 mg în forma farmaceutică de comprimat dispersabil, 64 de copii cu HTAP stabilă cu vârste cuprinse între 3 luni și 11 ani au fost randomizați la tratament cu bosentan timp de 24 de săptămâni, 2 mg/kg de două ori pe zi (n = 33) sau 2 mg/kg de trei ori pe zi (n = 31). 43 (67,2%) au avut vârsta cuprinsă între ≥ 2 și 11 ani, 15 (23,4%) au avut vârsta cuprinsă între 1 și 2 ani, iar 6 (9,4%) au avut vârsta cuprinsă între 3 luni și 1 an. Studiul a fost în principal conceput ca studiu farmacocinetic (vezi pct. 5.2), iar criteriile finale de evaluare a eficacității au fost doar exploratorii. Etiologia HTAP, conform clasificării Dana Point, a inclus HTAP idiopatică (46%), HTAP ereditară (3%), HTAP asociată după intervenție chirurgicală cardiacă corectivă (38%) și HTAP asociată bolii cardiace congenitale, legată de șunturi sistemice-pulmonare, inclusiv sindrom Eisenmenger (13%). Pacienții erau în clasa funcțională OMS I (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 HTAP (cel mai frecvent inhibitor de tip 5 al fosfodiesterazei [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 HTAP în timpul studiului.

La începutul studiului, mai puțin de jumătate dintre pacienții incluși (45,3% [29/64]) urmau tratament cu bosentan în monoterapie, nu combinat cu alt medicament pentru HTAP. 40,6% (26/64) au rămas la tratamentul cu bosentan în monoterapie pe parcursul celor 24 de săptămâni de tratament de studiu, fără a manifesta agravarea HTAP. Analiza asupra populației globale incluse (64 de pacienți) a demonstrat că majoritatea au rămas cel puțin stabili (adică fără deteriorare), pe baza evaluării specifice OMS non-pediatrice a clasei funcționale (97% de două ori pe zi, 100% de trei ori pe zi) și pe baza impresiei clinice globale a medicului (94% de două ori pe zi, 93% de trei ori pe zi) în timpul perioadei de tratament. Estimarea Kaplan-Meier fără evenimente de agravare a HTAP (deces, transplant pulmonar sau spitalizare pentru agravarea HTAP) la 24 de săptămâni a fost de 96,9% și, respectiv, de 96,7% în grupul cu administrare de două ori pe zi și în grupul cu administrare de trei ori pe zi.

Nu a existat nicio dovadă a unui beneficiu clinic pentru administrarea de trei ori pe zi a dozei de 2 mg/kg, comparativ cu doza de 2 mg/kg administrată de două ori pe zi.

Studiu efectuat la nou-născuții cu hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului (HTAPN):

FUTURE 4 (AC-052-391)

Acesta a fost un studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, la nou-născuții prematuri sau născuți la termen (vârsta gestațională cuprinsă între 36 și 42 de săptămâni) cu HTAPN. La pacienții cu răspuns suboptim la oxidul nitric (iNO) inhalator, în ciuda a cel puțin 4 ore de tratament continuu, s-au administrat bosentan sub formă de comprimate dispersabile cu doza de 2 mg/kg de două ori pe zi (N = 13) sau placebo (N = 8), prin sondă nazogastrică, ca terapie adăugată la iNO, până la eliminarea completă a tratamentului cu iNO sau până la eșecul tratamentului (definit ca necesitatea instituirii oxigenării membranare extracorporale [ECMO] sau inițierea administrării unui vasodilatator pulmonar alternativ) și timp de cel mult 14 zile.

Expunerea mediană la tratamentul de studiu a fost de 4,5 (interval: 0,5-10,0) zile în grupul de tratament cu bosentan și de 4,0 (interval: 2,56,5) zile în grupul cu administrare de placebo.

Rezultatele nu au indicat un beneficiu suplimentar al bosentanului la această populație:

- Timpul median până la eliminarea completă a tratamentului cu iNO a fost de 3,7 zile (interval de încredere [II] 95% 1,17, 6,95) pentru bosentan și de 2,9 zile (II 95% 1,26, 4,23) pentru placebo (p = 0,34).
- Timpul median până la eliminarea completă a ventilației mecanice a fost de 10,8 zile (II 95% 3,21, 12,21 zile) pentru bosentan și de 8,6 zile (II 95% 3,71, 9,66 zile) pentru placebo (p = 0,24).
- Un pacient din grupul de tratament cu bosentan a prezentat eșecul tratamentului (necesitatea de ECMO conform definiției protocolului), care a fost declarat pe baza creșterii valorilor indicelui de oxigenare în decurs de 8 ore de la prima doză de medicament de studiu. Un pacient s-a recuperat în decursul perioadei de urmărire cu durata de 60 de zile.

Asocierea cu epoprostenol

Asocierea dintre bosentan și epoprostenol a fost investigată în două studii: AC-052-355 (BREATHE-2) și AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 a fost un studiu multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, cu grupuri paralele, cu administrare de bosentan, comparativ cu placebo, la 33 de pacienți cu HTAP severă, s-a administrat terapie concomitentă cu epoprostenol. AC-052-356 a fost un studiu în regim deschis, necontrolat; 10 din cei 19 pacienți copii și adolescenți au fost tratați concomitent cu bosentan și epoprostenol pe parcursul studiului cu durata de 12 săptămâni. Profilul de siguranță al combinației nu a fost diferit de cel așteptat pentru fiecare componentă, iar terapia asociată a fost bine tolerată la copii și adulți. Beneficiul clinic al acestei combinații nu a fost demonstrat.

Scleroză sistemică cu ulcere digitale evolutive

Două studii în regim dublu-orb, multicentrice, controlate cu placebo, au fost desfășurate la 122 (studiul AC-052-401 [RAPIDS-1]) și la 190 (studiul AC-052-331 [RAPIDS-2]) de pacienți adulți cu scleroză sistemică și ulcere digitale evolutive (fie ulcere digitale în curs, fie istoric de ulcere digitale în anul anterior). În studiul AC-052-331, pacienții trebuiau să prezinte cel puțin un ulcer digital cu debut recent, iar în rândul celor două studii, 85% dintre pacienți au prezentat ulcere digitale în curs la momentul inițial. După 4 săptămâni de tratament cu bosentan 62,5 mg de două ori pe zi, doza de întreținere studiată în cadrul acestor studii a fost de 125 mg de două ori pe zi. Durata terapiei 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 pentru ulcerele digitale au fost permise dacă acestea au rămas constante timp de cel puțin 1 lună înaintea începerii tratamentului și în timpul perioadei de studiu în regim dublu orb.

Numărul de ulcere digitale nou apărute de la momentul inițial până la finalul studiului a fost un criteriu de evaluare principal pentru ambele studii. Tratamentul cu bosentan a avut ca rezultat mai puține ulcere digitale pe parcursul terapiei, comparativ cu placebo. În studiul AC-052-401, pe parcursul celor 16 săptămâni de terapie în regim dublu-orb, pacienții din grupul de tratament cu bosentan au dezvoltat în medie 1,4 noi ulcere digitale, față de 2,7 noi ulcere digitale în grupul cu administrare de placebo (p = 0,0042). În studiul AC-052-331, pe parcursul celor 24 de săptămâni de terapie în regim dublu-orb,

cifrele corespunzătoare au fost de 1,9 față de, respectiv, 2,7 ulcere digitale noi ($p = 0,0351$). În ambele studii, pacienții aflați în tratament cu bosentan au fost mai puțin susceptibili de a dezvolta multiple ulcere digitale noi pe parcursul studiului și a durat mai mult până aceștia au dezvoltat ulcere digitale noi succesive, față de pacienții la care s-a administrat placebo. Efectul bosentanului asupra reducerii numărului de ulcere digitale noi a fost mai pronunțat la pacienții cu multiple ulcere digitale.

În niciun studiu nu s-a observat un efect al bosentanului asupra duratei de timp a vindecării ulcerelor digitale.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica bosentanului a fost documentată în principal la subiecții sănătoși. Datele limitate la pacienți indică faptul că expunerea la bosentan la pacienții adulți cu HTAP este de aproximativ 2 ori mai mare decât la pacienții adulți sănătoși.

La subiecții sănătoși, bosentanul demonstrează o farmacocinetică dependentă de doză și de timp. Clearance-ul și volumul de distribuție scad odată cu creșterea dozelor administrate intravenos și cresc odată cu trecerea timpului. După administrarea pe cale orală, expunerea sistemică este proporțională cu doze de până la 500 mg. În cazul dozelor mai mari administrate pe cale orală, C_{max} și ASC cresc mai puțin decât proporțional cu doza.

Absorbție

La subiecții sănătoși, biodisponibilitatea absolută a bosentanului este de aproximativ 50% și nu este afectată de consumul de alimente. Concentrațiile plasmatice maxime sunt obținute în decurs de 3-5 ore.

Distribuție

Bosentanul se leagă în proporție mare (>98 %) de proteinele plasmatice, în principal de albumină. Bosentanul nu pătrunde în eritrocite.

Un volum de distribuție (V_{se}) de aproximativ 18 litri a fost determinat după o doză de 250 mg administrată intravenos.

Metabolizare și eliminare

După o doză unică administrată intravenos de 250 mg, eliminarea a fost de 8,2 l/oră. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) este 5,4 ore.

În cazul administrării mai multor doze, concentrațiile plasmatice de bosentan scad treptat la 50%-65% față de cele observate după administrarea unei singure doze. Această scădere este probabil atribuită autoinducerii enzimelor hepatice metabolizante. Condițiile stării de echilibru sunt atinse în decurs de 3-5 zile.

Bosentanul este eliminat prin excreție biliară, ca urmare a metabolizării în ficat de către izoenzimele citocromului P450, CYP2C9 și CYP3A4. Mai puțin de 3% dintr-o doză administrată pe cale orală se regăsește în urină.

Bosentanul formează trei metaboliți și numai unul dintre aceștia este activ farmacologic. Acest metabolit este excretat în principal nemodificat pe cale biliară. La pacienții adulți, expunerea la metabolitul activ este mai mare decât la subiecții sănătoși. La pacienți cu dovadă a prezenței colestazei, expunerea la metabolitul activ ar putea fi crescută.

Bosentanul este un inductor activ al CYP2C9 și CYP3A4 și posibil al CYP2C19 și al glicoproteinei P. *In vitro*, bosentanul inhibă pompa de export a sărurilor biliare în culturile de hepatocite.

Datele *in vitro* au demonstrat că bosentanul nu a avut niciun efect inhibitor relevant asupra izoenzimelor CYP testate (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). În consecință, nu se așteaptă ca bosentanul să crească concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de aceste izoenzime.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Pe baza intervalului investigat al fiecărei variabile, nu se așteaptă ca farmacocinetica bosentanului să fie influențată de sex, greutate corporală, rasă sau vârstă la populația adultă, în orice măsură relevantă.

Copii

Farmacocinetica a fost studiată la pacienții 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 copii cu vârsta mai mică de 2 ani, farmacocinetica rămâne slab caracterizată la această categorie de vârstă.

Studiul AC-052-356 (BREATHE-3) a evaluat farmacocinetica unei singure doze și a mai multor doze de Bosentan Terapie comprimate filmate administrate pe cale orală la 19 copii cu vârsta între 3 și 15 ani, cu HTAP, la care s-au administrat doze în funcție de greutatea corporală, cu 2 mg/kg de două ori pe zi. În acest studiu, expunerea la bosentan a scăzut de-a lungul timpului într-o manieră consecventă cu proprietățile de autoinducere cunoscute ale bosentanului. Valorile medii ale ASC (CV%) a bosentanului la pacienții copii și adolescenți tratați cu doze de 31,25, 62,5 sau 125 mg de două ori pe zi au fost de 3.496 (49), 5.428 (79) și, respectiv, 6.124 (27) ng x oră/ml și au fost mai mici decât valoarea de 8.149 (47) ng x oră/ml observată la pacienții adulți cu HTAP tratați cu doza de 125 mg de două ori pe zi. La starea de echilibru, expunerile sistemice la pacienții copii și adolescenți cu greutatea cuprinsă între 10 și 20 kg, 20 și 40 kg și >40 kg, au fost 43%, 67% și, respectiv, 75% din expunerea sistemică la adulți.

În studiul AC-052-365 (FUTURE 1), comprimatele dispersabile au fost administrate la 36 de copii cu HTAP cu vârste cuprinse între 2 și 11 ani. Nu s-a observat nicio proporționalitate între doze, deoarece starea de echilibru a concentrațiilor plasmatice de bosentan și ASC au fost similare pentru dozele de 2 și 4 mg/kg administrate pe cale orală (ASC_τ: 3.577 ng x oră/ml și 3.371 ng x oră/ml pentru doza de 2 mg/kg de două ori pe zi și, respectiv, doza de 4 mg/kg de două ori pe zi). Expunerea medie la bosentan la acești pacienți copii și adolescenți a fost aproximativ jumătate din expunerea la pacienții adulți tratați cu doza de întreținere de 125 mg/kg, însă a indicat o suprapunere mare cu expunerile la adulți.

În studiul AC-052-373 (FUTURE 3), în care s-au utilizat comprimate dispersabile, expunerea la bosentan la pacienții tratați cu doza de 2 mg/kg de două ori pe zi a fost comparabilă cu cea din studiul FUTURE 1. În populația generală (n = 31), administrarea dozei de 2 mg/kg de două ori pe zi a avut ca rezultat o expunere zilnică de 8.535 ng x oră/ml; ASC_τ a fost de 4.268 ng x oră/ml (CV: 61%). La pacienții cu vârste cuprinse între 3 luni și 2 ani, expunerea zilnică a fost 7.879 ng x oră/ml; ASC_τ a fost 3.939 ng x oră/ml (CV: 72%). La pacienții cu vârste cuprinse între 3 luni și 1 an (n=2), ASC_τ a fost 5.914 ng x oră/ml (CV: 85%), iar la pacienții cu vârste cuprinse între 1 și 2 ani (n=7), ASC_τ a fost 3.507 ng x oră/ml (CV: 70%). La pacienții cu vârsta mai mare de 2 ani (n = 22) expunerea zilnică a fost 8.820 ng x oră/ml; ASC_τ a fost 4.410 ng x oră/ml (CV: 58%). Administrarea de bosentan 2 mg/kg de trei ori pe zi nu a crescut expunerea; expunerea zilnică a fost 7.275 ng x oră/ml (CV: 83%, n = 27).

Pe baza descoperirilor din studiile BREATHE-3, FUTURE 1 și FUTURE-3, se pare că expunerea la bosentan atinge un platou la doze mai mici la pacienții copii și adolescenți, decât la adulți și că dozele mai mari de 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) nu vor avea ca rezultat o expunere mai mare la bosentan la pacienții copii și adolescenți.

În studiul AC-052-391 (FUTURE 4) desfășurat la nou-născuți, concentrațiile plasmatice de bosentan au crescut lent și continuu după prima valoare de doză administrată, având ca rezultat o expunere mai mică (ASC₀₋₁₂ în sângele integral: 164 ng x oră/ml, n = 11). La starea de echilibru, ASC_τ a fost 6.165 ng x oră/ml (CV: 133%, n = 7), care este similară expunerii observate la pacienții adulți cu HTAP tratați cu doza de 125 mg de două ori pe zi și având în vedere raportul de distribuție sânge/plasmă de 0,6.

Consecințele acestor descoperiri cu privire la hepatotoxicitate nu sunt cunoscute. Sexul și utilizarea concomitentă de epoprostenol administrat intravenos nu au avut niciun efect semnificativ asupra farmacocineticii bosentanului.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A), nu au fost observate modificări semnificative ale farmacocineticii. ASC la starea de echilibru a bosentanului a fost cu 9% mai mare, iar

ASC a metabolitului activ, Ro 48-5033, a fost cu 33% mai mare la pacienții cu afectare hepatică ușoară, comparativ cu voluntarii sănătoși.

Impactul insuficienței hepatice moderate (Child-Pugh clasa B) asupra bosentanului și a metabolitului său principal Ro 48-5033 a fost investigată într-un studiu care a inclus 5 pacienți cu hipertensiune pulmonară asociată cu hipertensiune portală și insuficiență hepatică Child-Pugh clasa B și la 3 pacienți cu HTAP din alte cauze și funcție hepatică normală. La pacienții cu insuficiență hepatică Child-Pugh clasa B, ASC medie la starea de echilibru (Î 95%) a bosentanului a fost 360 (212-613) ng x oră/ml, adică, de 4,7 ori mai mare, iar ASC medie (Î 95%) a metabolitului activ Ro 48-5033 a fost 106 (58,4-192) ng x oră/ml, adică, de 12,4 ori mai mare decât la pacienții cu funcție hepatică normală (bosentan: ASC [Î 95%]: 76,1 [9,07-638] ng- x oră/ml; Ro 48-5033: medie [Î 95%] ASC 8,57 [1,28-57,2] ng x oră/ml). Deși numărul de pacienți incluși a fost limitat și cu variabilitate crescută, aceste date indică o creștere marcată a expunerii la bosentan și la metabolitul său principal Ro 48-5033 la pacienții cu afectare moderată a funcției hepatice (Child-Pugh clasa B).

Farmacocinetica bosentanului nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică Child-Pugh clasa C. Bosentan Terapia comprimate filmate este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă, adică Child-Pugh clasa B sau C (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 subiecții cu funcție renală normală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Nu există experiență clinică specifică la pacienții cu dializă în curs. Pe baza proprietăților fizico-chimice și gradul crescut de legare de proteine, bosentanul nu se așteaptă să fie eliminat din circulație prin dializă, în nicio măsură semnificativă (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Un studiu cu durata de 2 ani, privind carcinogenitatea la șoareci, a demonstrat o incidență combinată crescută a adenoamelor și carcinoamelor hepatocelulare la masculi, însă nu și la femele, la concentrații plasmatice de aproximativ 2 până la 4 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice obținute la doza terapeutică la om. La șobolani, administrarea pe cale orală a bosentanului timp de 2 ani, a produs o creștere mică, semnificativă a incidenței combinate a adenoamelor și carcinoamelor tiroidiene cu celule foliculare la masculi, însă nu și la femele, la concentrații plasmatice de aproximativ 9 până la 14 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice obținute la doza terapeutică la om. Bosentanul a fost negativ la testele pentru genotoxicitate. Au existat dovezi de tulburări hormonale tiroidiene ușoare, induse de bosentan la șobolani. Cu toate acestea, nu au existat dovezi că bosentanul afectează funcția tiroidiană (tiroxină, TSH) la om.

Efectele bosentanului asupra funcției mitocondriale nu sunt cunoscute.

S-a demonstrat că bosentanul este teratogen la șobolani, la valori plasmatice mai mari de 1,5 ori concentrațiile plasmatice obținute în doza terapeutică la om. Efectele teratogene, inclusiv malformațiile capului și feței și cele ale vaselor majore, au fost dependente de doză. Similaritățile șablonului de malformații observate în cazul altor antagoniști ai receptorilor ET și ET „knock-out” la șoareci indică un efect de clasă. Trebuie luate măsuri de precauție adecvate pentru femeile aflate la vârsta fertilă (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.6).

Dezvoltarea atrofiei testiculare tubulare și afectarea fertilității au fost legate de administrarea cronică a antagoniștilor receptorului de endotelină la rozătoare.

În studiile privind fertilitatea la șobolanii masculi și femele, nu au fost observate efecte asupra numărului de spermatozoizi, motilitatea și viabilitatea acestora sau asupra performanței de reproducere sau fertilității, la expuneri care au fost de 21 și 43 de ori mai mari decât valorile terapeutice preconizate la

om; de asemenea, nu a existat niciun eveniment advers asupra dezvoltării embrionului preimplantare sau asupra implantării.

A fost observată o incidență ușor crescută a atrofiei testiculare tubulare la șobolanii la care s-a administrat bosentan pe cale orală în doze de 125 mg/kg/zi (de aproximativ 4 ori doza maximă recomandată la om [DMRO] și în cele mai mici doze testate) timp de doi ani, însă nu și la doze de 1500 mg/kg/zi (de aproximativ 50 de ori DMRO) timp de 6 luni. Într-un studiu privind toxicitatea la puii de șobolan, unde șobolanii au fost tratați din ziua 4 *postpartum* până au atins maturitatea, s-a observat scăderea greutății absolute a testiculelor și epididimelor și reducerea numărului de spermatozoizi din epididime, după eliminarea completă a tratamentului. NOAEL a fost de 21 de ori (în ziua 21 *postpartum*) și, respectiv, de 2,3 ori (ziua 69 *postpartum*) mai mare decât expunerea terapeutică la om.

Cu toate acestea, nu au fost detectate efecte asupra dezvoltării generale, creșterii, simțurilor, funcției cognitive și performanței reproductive la valori ale expunerilor de 7 ori (masculi) și de 19 ori (femele) expunerea terapeutică la om în ziua 21 *postpartum*. La vârsta adultă (ziua 69 *postpartum*), nu au fost detectate efecte ale bosentanului la valori ale expunerilor de 1,3 ori (masculi) și de 2,6 ori (femele) expunerea terapeutică la copiii cu HTAP.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Povidonă

Amidon de porumb
Amidon pregelatinizat
Amidonglicolat de sodiu
Povidonă K-30
Dibehenat de gliceril
Stearat de magneziu

Film (galben Opadry 21K520019):

Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)
Triacetină
Talc (E553b)
Etilceluloză
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni

Perioada de valabilitate după prima deschidere a ambalajului (doar pentru flacoane): 50 zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere PVC-PE-PVdC/Al care conțin 14, 56 și 120 de comprimate filmate.

Blistere perforate cu doză unitară din PVC-PE-PVdC/Al care conțin 14 x 1, 56 x 1 și 120 x 1 de comprimate filmate.

Flacoane din PEÎD care conțin 56 și 100 de comprimate filmate.

Flacoanele din PEÎD sunt fabricate din polietilenă cu densitate înaltă, de culoare alb opacă, cu căptușeală prin inducție și capac deșurubabil cu sistem de închidere securizată pentru copii și conțin un săculeț cu desicant din gel de siliciu. Conținutul săculețului nu trebuie înghițit.

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.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA
Str. Fabricii nr. 124, Cluj Napoca,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14415/2022/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2022