

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bosentan Accord 125 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate biconvexe, ovale, de culoare portocaliu deschis, cu lungimea de aproximativ 11,00 mm și lățimea de 5,00 mm, marcate cu „IB2” pe o față și netede pe cealaltă față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP) pentru a ameliora capacitatea de efort și simptomele la pacienții aflați în clasa funcțională III 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 șunt stânga - dreapta cu sindrom Eisenmenger

S-au demonstrat unele ameliorări și la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară clasa funcțională II OMS (vezi pct. 5.1).

Bosentan comprimate 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

##### Mod de administrare

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

##### Doze

##### Hipertensiunea arterială pulmonară

Tratamentul trebuie început și monitorizat doar de către un medic cu experiență în tratamentul HAP.  
Ambalajul include un Card de alertare a pacientului care furnizează informații importante privind

siguranța pe care pacienții trebuie să le cunoască înainte de și pe durata tratamentului cu Bosentan Accord.

#### Adulți

La pacienții adulți, tratamentul cu bosentan trebuie inițiat cu o doză de 62,5 mg, de două ori pe zi, timp de 4 săptămâni, care este crescută apoi la doza de întreținere de 125 mg, de două ori pe zi. Aceleași recomandări se aplică la reînceperea tratamentului cu bosentan după întreruperea acestuia (vezi pct. 4.4).

#### Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice la copii și adolescenți cu HAP cu vârste cuprinse între 1 și 15 ani indică concentrații plasmatiche ale bosentanului mai mici, în medie, decât cele de la pacienții adulți, și care nu au crescut odată cu creșterea dozei de bosentan comprimate peste 2 mg/kg de greutate corporală sau odată cu creșterea frecvenței de administrare de la de două ori pe zi la de trei ori pe zi (vezi pct. 5.2). Este probabil ca, creșterea dozei sau a frecvenței de administrare să nu determine un beneficiu clinic suplimentar.

Conform acestor date farmacocinetice, când se administrează la copii cu HAP cu vârsta de 1 an sau peste, doza inițială și de întreținere recomandată este de 2 mg/kg dimineța și seara.

La nou-născuții cu hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului (HPPN), beneficiile bosentanului nu au fost evidențiate în cadrul tratamentului standard. Nu se poate face nicio recomandare privind dozele (vezi pct. 5.1 și 5.2).

#### *Abodarea terapeutică în eventualitatea deteriorării clinice a HAP*

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

În eventualitatea deteriorării clinice tardive în ciuda tratamentului cu bosentan (adică după mai multe luni de tratament), tratamentul trebuie reevaluat. Unii pacienți care nu răspund bine la administrarea bosentan 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 bosentan la pacienții cu HAP este limitată. Nu s-au observat dovezi ale reacuteizării. Cu toate acestea, pentru a se evita posibila apariție a deteriorării clinice datorită efectului potențial de reacuteizare, trebuie avută în vedere reducerea treptată a dozei (înjumătățirea acesteia la intervale de 3-7 zile). Se recomandă intensificarea monitorizării pacientului în perioada de întrerupere a administrării.

Dacă se ia decizia de a opri tratamentul cu bosentan, 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 alertare a pacientului care furnizează informații importante privind siguranța pe care pacienții trebuie să le cunoască înainte de și pe durata tratamentului cu bosentan comprimate.

### Adulți

Tratamentul cu bosentan comprimate 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 bosentan 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 bosentan comprimate la copiii mici, în cazul acestei boli.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență hepatică*

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

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cărora li se 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 clasa B sau C Child-Pugh (vezi pct. 5.2)
- Concentrații plasmatiche inițiale ale transaminazelor hepatice, adică aspartat aminotransferaza (AST) și/sau alanin aminotransferaza (ALT), de 3 x mai mari decât limita superioară a valorilor normale (LSVN; vezi pct. 4.4)
- Utilizarea concomitentă a ciclosporinei A (vezi pct. 4.5)
- Sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Administrarea la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive sigure (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 bosentan 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 aflați în clasa funcțională I OMS.

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

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

### Funcția hepatică

Creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice, adică aspartat și alanin aminotransferazele (AST și/sau ALT), asociate administrării bosentanului, sunt dependente de doza administrată. Modificarea concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice apare în mod tipic în cursul primelor 26 săptămâni de tratament, dar poate apărea și mai târziu în cursul tratamentului (vezi pct. 4.8). Aceste creșteri se pot atribui parțial inhibării competitive a eliminării sărurilor biliare la nivelul hepatocitelor, dar alte mecanisme, care nu au fost stabilite cu certitudine, sunt probabil, de asemenea, implicate în apariția insuficienței hepatice. Nu sunt excluse acumularea bosentanului în hepatocite, care determină citoliză cu afectarea potențial severă a ficatului, sau existența unui mecanism imun. Riscul de apariție a insuficienței hepatice poate fi, de asemenea, crescut când se administrează, în asociere cu bosentan, medicamente care sunt inhibitori ai 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 concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice trebuie determinate înaintea începerii tratamentului și ulterior, la intervale lunare pe durata tratamentului cu bosentan comprimate. În plus, aceste concentrații plasmatice ale transaminazelor hepatice trebuie determinate la 2 săptămâni după orice creștere a dozei.**

### Recomandări în eventualitatea creșterilor concentrațiilor plasmatice ale ALT/AST

#### **Valorile ALT/AST**

> 3 și ≤ 5 x LSVN

#### **Recomandări pentru tratament și monitorizare**

Rezultatul trebuie confirmat printr-un al doilea test hepatic; dacă este confirmat, trebuie luată o decizie pe baza valorilor individuale privind continuarea tratamentului cu bosentan comprimate, posibil la o doză redusă, sau întreruperea administrării bosentan comprimate (vezi pct. 4.2). Trebuie continuată monitorizarea valorilor concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor la intervale de cel puțin 2 săptămâni. Dacă valorile concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor revin la valorile determinate înainte de tratament trebuie avută în vedere continuarea sau reluarea administrării bosentan comprimate conform condițiilor descrise mai jos.

> 5 și ≤ 8 x LSVN

Rezultatul trebuie confirmat printr-un al doilea test hepatic; dacă este confirmat, tratamentul trebuie întrerupt și valorile concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor trebuie monitorizate la intervale de cel puțin 2 săptămâni. Dacă valorile concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor revin la valorile determinate înainte de tratament, trebuie avută în vedere reluarea administrării

> 8 x LSVN

bosentan comprimate conform condițiilor descrise mai jos.

Tratamentul trebuie întrerupt și nu trebuie avută în vedere reluarea administrării bosentan comprimate.

**În eventualitatea asocierii simptomelor clinice de lezare hepatică, adică greață, vărsături, febră, durere abdominală, icter, letargie sau fatigabilitate neobișnuită, sindrom asemănător gripei (artralgii, mialgii, febră), tratamentul trebuie întrerupt și nu trebuie avută în vedere reluarea administrării bosentan comprimate.**

### Reluarea tratamentului

Reluarea tratamentului cu bosentan comprimate trebuie avută în vedere doar dacă beneficiile potențiale ale tratamentului cu bosentan comprimate depășesc riscurile potențiale și doar când valorile concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor sunt în limitele valorilor determinate înainte de tratament. Se recomandă consultarea unui medic specialist hepatolog. Reluarea tratamentului trebuie să urmeze îndrumările detaliate de la pct. 4.2. **Valorile concentrațiilor plasmatice ale**

**transaminazelor trebuie determinate în decurs de 3 zile după reluare, apoi din nou după alte 2 săptămâni și apoi conform recomandărilor de mai sus.**

LSVN= limita superioară a valorilor normalului

### Concentrația de hemoglobină

Tratamentul cu bosentan s-a asociat cu scăderi ale concentrației hemoglobinei, dependente de doza administrată (vezi pct. 4.8). În cadrul studiilor controlate cu placebo, scăderile concentrației de hemoglobină asociate administrării 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 intervale 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 cursul tratamentului cu bosentan comprimate, contracepția hormonală poate să nu fie eficace și de asemenea ținând cont de riscul ca hipertensiunea pulmonară să se agraveze în timpul sarcinii și de efectele teratogene observate la animale:

- Tratamentul cu bosentan nu trebuie început la femeile cu potențial fertil cu excepția cazurilor în care acestea utilizează metode contraceptive eficiente, iar rezultatul testului de sarcină efectuat înaintea începerii tratamentului este negativ.
- Contraceptivele hormonale nu trebuie să fie unica metodă contraceptivă în timpul tratamentului cu bosentan.
- În timpul tratamentului 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

S-au raportat 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 bosentan la pacienții cu HAP, trebuie avută în vedere posibilitatea existenței unei boli veno-ocluzive asociate. După punerea pe piață a medicamentului s-au raportat cazuri rare de edem pulmonar la pacienții cărora li s-a administrat bosentan și la care se suspecta diagnosticul de boală pulmonară veno-ocluzivă.

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

Nu s-au efectuat studii specifice la pacienți cu hipertensiune arterială pulmonară și insuficiență ventriculară stângă concomitentă. Cu toate acestea, în cadrul unui studiu controlat cu placebo (studiul AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]) s-a administrat tratament cu o durată medie de 1,5 ani la 1611 pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (ICCr) severă (la 804 pacienți s-a administrat bosentan, iar la 807 pacienți s-a administrat placebo). În acest studiu a existat o incidență crescută a numărului de spitalizări datorate ICCr în primele 4-8 săptămâni de tratament cu bosentan, ceea ce s-ar putea să fie 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 datorate insuficienței cardiace și nici în ceea ce privește mortalitatea între grupul cărui i s-a administrat bosentan și cel cărui i s-a administrat placebo. De aceea, se recomandă ca pacienții să fie monitorizați pentru observarea semnelor de retenție lichidiană (de exemplu creșterea în greutate), în special dacă suferă concomitent de disfuncție sistolică severă. Dacă aceasta apare, 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 bosentan.

#### 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 plasmatiche de bosentan, cu atingerea unui nivel maxim în cursul primelor 4 zile de tratament (vezi pct. 4.5). În cazul inițierii tratamentului cu bosentan la pacienți care necesită tratament cu inhibitori de protează cu acțiune amplificată cu ritonavir, tolerabilitatea pacientului la bosentan trebuie monitorizată îndeaproape cu deosebită atenție, la începutul fazei de inițiere, din punct de vedere al riscului de hipotensiune arterială și al rezultatelor testelor funcției hepatice. Pe termen lung nu poate fi exclusă o creștere a riscului de toxicitate hepatică și reacții adverse hematologice în cazul utilizării bosentanului în asociere cu medicamentele antiretrovirale. Datorită potențialului de interacțiuni legate de efectul inductor al bosentan asupra CYP450 (vezi pct. 4.5) care poate afecta eficacitatea terapiei antiretrovirale, acești pacienți trebuie, de asemenea, monitorizați cu atenție referitor la infecția cu HIV.

#### Pacienți cu hipertensiune pulmonară secundară bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC)

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

#### Utilizarea concomitentă a altor medicamente

Utilizarea concomitentă de bosentan cu ciclosporină A este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.5). Utilizarea concomitentă de bosentan cu glibenclamidă, fluconazol și rifampicină nu este recomandată. Pentru detalii suplimentare vezi pct. 4.5.

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

#### Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică 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 al CYP2C19. De aceea, concentrațiile plasmatiche ale substanțelor metabolizate de către aceste izoenzime vor fi scăzute dacă bosentan 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 bosentan.

Bosentanul este metabolizat de către CYP2C9 și CYP3A4. Inhibarea acestor izoenzime poate determina creșterea concentrației plasmatiche a bosentanului (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 CYP2C9, dar, într-o oarecare măsură, și CYP3A4, poate determina creșteri importante ale concentrației plasmatiche a bosentanului. Asocierea nu este recomandată. Din aceeași cauză, administrarea concomitentă atât a unui inhibitor potent al CYP3A4 (cum ar fi ketoconazolul, itraconazolul sau ritonavirul) și a unui inhibitor al CYP2C9 (cum ar fi voriconazolul) cu bosentan nu

este recomandată.

*Ciclosporina A*: Administrarea concomitentă a bosentanului și a ciclosporinei A (un inhibitor al calcineurinei) este contraindicată (vezi pct. 4.3). Într-adevăr, tunci când acestea sunt administrate concomitent, concentrațiile plasmatiche 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

plasmatiche de bosentan au fost de 3-4 ori mai mari decât cele 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 sanguine de ciclosporină A (substrat al CYP3A4) au scăzut cu aproximativ 50%. Acest lucru se datorează, cel mai probabil, efectului inductor al bosentanului asupra CYP3A4.

*Tacrolimus, sirolimus*: Nu s-a studiat la om administrarea concomitentă de tacrolimus sau sirolimus cu bosentan, dar aceasta poate determina creșterea concentrațiilor plasmatiche de bosentan prin analogie cu efectul administrării în asociere a ciclosporinei A. Administrarea concomitentă de bosentan poate determina scăderea concentrațiilor plasmatiche de tacrolimus și sirolimus. De aceea, nu se recomandă utilizarea concomitentă a bosentanului și tacrolimus sau sirolimus. Pacienții care necesită administrarea acestei asocieri terapeutice trebuie monitorizați cu atenție pentru observarea evenimentelor adverse determinate de bosentan și pentru determinarea concentrațiilor plasmatiche 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 plasmatiche de glibenclamidă (substrat CYP3A4) cu 40%, ceea ce poate determina o diminuare semnificativă a efectului normoglicemiant. Concentrațiile plasmatiche de bosentan au scăzut, de asemenea, cu 29%. În plus, s-a observat o incidență crescută a valorilor mari ale transaminazelor la pacienții care efectuau tratament concomitent. Atât glibenclamida cât și bosentanul inhibă pompa de export a sărurilor biliare, ceea ce poate explica valorile crescute ale concentrațiilor de aminotransferaze. Nu trebuie utilizată această asociere terapeutică. Nu sunt disponibile date referitoare la interacțiunile medicamentoase cu alți derivați de sulfoniluree.

*Rifampicină*: 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 plasmatiche de bosentan 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 acestuia concomitent cu rifampicina.

Nu se recomandă administrarea rifampicinei concomitent cu bosentan comprimate. 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 se poate exclude o scădere semnificativă clinic 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 lopinavir+ritonavir 400 +100 mg, de două ori pe zi, timp de 9,5 zile la voluntari sănătoși a condus la obținerea unor concentrații plasmatiche 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 plasmatiche de bosentan au fost aproximativ de 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 la bosentan a pacientului trebuie monitorizată.

După administrarea concomitentă de bosentan timp de 9,5 zile, valorile expunerilor plasmatiche la lopinavir și ritonavir au scăzut într-o măsură nesemnificativă 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 acumula 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 oral care conține 1 mg noretisteron + 35 mcg etinilestradiol, 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 (adică 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 CYP2C9) cât și de R-warfarină (substrat 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 Raportului internațional normalizat (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 datorită 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 orale 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 CYP3A4) și a metabolitului său activ,  $\beta$ -hidroxi acid cu 34% și, respectiv, 46%. Concentrațiile plasmatice de bosentan nu au fost afectate 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 bosentan. Deși nu s-a demonstrat în cadrul studiilor in vivo, creșteri similare ale concentrațiilor plasmatice de bosentan, sunt de așteptat să apară în cazul administrării asociate și a altor inhibitori potenți ai CYP3A4 (cum ar fi itraconazolul sau ritonavirul). Cu toate acestea, în cazul administrării asociate cu un inhibitor al CYP3A4, pacienții care metabolizează în mai mică măsură substraturile ale CYP2C9 prezintă risc de creștere mai importantă a concentrațiilor plasmatice de bosentan, astfel încât să determine evenimente adverse cu potențial nociv.

*Epoprostenol:* Datele restrânse obținute într-un studiu (AC-052-356 [BREATHE-3]) în care s-a administrat la 10 pacienți copii asocierea dintre bosentan și epoprostenol evidențiază că, atât după administrarea unei doze unice cât și a dozelor multiple, valorile C<sub>max</sub> și ale ASC de bosentan au fost similare la pacienții cărora li s-a administrat sau nu epoprostenol 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 de sildenafil și o creștere cu 50% a ASC de bosentan. Se recomandă administrarea cu precauție a acestei asocieri terapeutice.

*Digoxin:* Administrarea concomitentă, timp de 7 zile, a bosentanului în doză de 500 mg de două ori pe zi cu digoxin a determinat scăderea ASC, C<sub>max</sub> și C<sub>min</sub> de digoxin 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.

*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.

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 fiabile referitoare la utilizarea bosentan la femeile gravide. Riscul potențial pentru om este încă necunoscut. Bosentanul este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

##### Femei aflate la vârsta fertilă

Înainte de începerea tratamentului cu bosentan la femeile cu potențial fertil, trebuie confirmată absența sarcinii, trebuie oferite îndrumări adecvate cu privire la metodele contraceptive eficace și trebuie inițiată utilizarea unei metode contraceptive eficace. Pacienții și medicii care prescriu medicamentul trebuie să știe că, datorită posibilelor interacțiuni farmacocinetice, bosentanul poate determina scăderea eficacității contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.5). De aceea, femeile cu potențial fertil nu trebuie să utilizeze contraceptive hormonale (incluzând formele farmaceutice cu administrare orală, injectabilă, transdermică sau implanturile) ca singură metodă de contracepție, ci trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă suplimentară sau alternativă eficace. Dacă există neclarități cu privire la îndrumările referitoare la contracepție care trebuie oferite fiecărei paciente în parte, se recomandă consultul cu un medic ginecolog. Datorită faptului că, în cursul tratamentului cu bosentan, contracepția hormonală poate să nu fie eficace 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 bosentan, pentru a permite depistarea precoce a sarcinii.

##### Alăptarea

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

##### Fertilitatea

Studiile efectuate la animale au indicat efecte la nivelul testiculului (vezi pct. 5.3). În cadrul unui studiu clinic care a investigat efectele bosentanului asupra funcției testiculare la pacienți cu HAP de sex masculin, șase din cei 24 de subiecți (25%) au prezentat o reducere a concentrației spermatoice față de momentul inițial cu cel puțin 50% după 6 luni de tratament cu bosentan. Pe baza acestor constatări și a datelor preclinice, nu se poate exclude posibilitatea unui efect negativ al bosentanului asupra spermatogenezei la bărbați. La copiii de sex masculin, nu se poate exclude posibilitatea impactului pe termen lung al tratamentului cu bosentan asupra fertilității.

#### **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 bosentanului asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, bosentan poate determina hipotensiune arterială, cu simptome de amețelă, vedere încețoșată sau sincopă, care poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

În 20 de studii controlate cu placebo, efectuate într-o varietate de indicații terapeutice, s-a administrat bosentan în doze zilnice cuprinse între 100 mg și 2000 mg la un număr total de 2 486 de pacienți, iar la un număr de 1 838 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 fost asociat cu creșteri ale valorilor transaminazelor hepatice și scăderi ale concentrației de hemoglobină, dependente de doza administrată (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse observate în 20 de studii cu bosentan, controlate cu placebo și din experiența după punerea pe piață a medicamentului 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.

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
Tulburări hematologice și limfatic	Frecvente	Anemie, scăderea hemoglobinei, (vezi pct. 4.4)
	Cu frecvență necunoscută	Anemie sau scăderi ale hemoglobinei, care au necesitat transfuzie de masă eritocitară <sup>1</sup>
	Mai puțin frecvente	Trombocitopenie <sup>1</sup>
	Mai puțin frecvente	Neutropenie, leucopenie <sup>1</sup>
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Reacții de hipersensibilitate (care includ 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 cardiace	Frecvente	Palpitații <sup>1,4</sup>
Tulburări vasculare	Frecvente	Hiperemie facială
	Frecvente	Hipotensiune arterială <sup>1,4</sup>
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Sindrom de reflux gastro-esofagian, Diaree
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice (vezi pct. 4.4)
	Mai puțin frecvente	Creșteri ale valorilor concentrațiilor plasmatice de aminotransferaze asociate cu hepatită (inclusiv exacerbarea posibilă a hepatitei subiacente) și/sau icter <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>
Tulburări oculare	Cu frecvență necunoscută	Vedere încețoșată

<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 subiacentă.

<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 neexplicată, în

urma unui tratament prelungit cu bosentan la pacienți cu multiple comorbidități și tratamente medicamentoase. 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 bosentan (vezi pct. 4.4).

## Copii și adolescenți

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

Profilul de siguranță la primul studiu necontrolat, efectuat la copii și adolescenți cu comprimatul filmat (BREATHE-3: n = 19, vârsta mediană 10 ani [interval 3-15 ani], bosentan în regim deschis 2 mg/kg de două ori pe zi; durata tratamentului de 12 săptămâni) a fost similar cu cel observat în studiile pivot 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 grupată a studiilor necontrolate efectuate la copii și adolescenți, efectuată la pacienții cu HAP cu administrare de bosentan 32 mg sub formă de comprimat dispersabil (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Extensie), a inclus în total 100 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 vârste cuprinse între 3 luni și 1 an, 15 copii aveau între 1 an și mai puțin de 2 ani, iar 79 aveau vârste cuprinse între 2 și 12 ani. Durata mediană a tratamentului a fost de 71,8 săptămâni (interval 0,4-258 săptămâni).

Profilul de siguranță al studiilor necontrolate placebo efectuate la copii și adolescenți, în cadrul acestei analize comune a datelor, a fost similar celui observat în studiile pivot efectuate la pacienții adulți cu HAP, cu excepția infecțiilor, care au fost raportate mai frecvent decât la adulți (69,0% comparativ cu 41,3%). Această diferență legată de frecvența de apariție a infecțiilor poate fi cauzată parțial de expunerea mediană mai mare la tratament a grupei de vârstă copii și adolescenți (mediană 71,8 săptămâni) comparativ cu adulți (mediană 17,4 săptămâni). Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost infecții la nivelul tractului respirator superior (25%), hipertensiune (arterială) pulmonară (20%), rinofaringită (17%), pirexie (15%), vărsături (13%), bronșită (10%), dureri abdominale (10%) și diaree (10%). Nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește frecvența reacțiilor adverse între pacienții cu vârsta peste 2 ani și sub 2 ani; totuși, această constatare se bazează pe un număr de doar 21 copii cu vârsta sub 2 ani, incluzând 6 pacienți cu vârste cuprinse între 3 luni și 1 an. Reacțiile adverse constând în modificări ale valorilor testelor hepatice și anemie/scădere a hemoglobinei au apărut la 9%, respectiv 5% dintre pacienți.

În cadrul unui studiu randomizat, placebo controlat, efectuat la pacienți cu HPPN (FUTURE-4), în total 13 nou-născuți au fost tratați cu bosentan formula comprimat dispersabil în doză de 2 mg/kg de două ori pe zi (la 8 pacienți s-a administrat placebo). Durata mediană a tratamentului cu bosentan, respectiv cu placebo a fost de 4,5 zile (interval 0,5-10,0 zile), respectiv 4,0 zile (interval 2,5-6,5 zile). Reacțiile adverse cele mai frecvente la pacienții tratați cu bosentan, respectiv cu placebo au fost anemie sau scăderea hemoglobinei (7, respectiv 2 pacienți), edem generalizat (3, respectiv 0 pacienți) și vărsături (2, respectiv 0 pacienți).

## Modificări ale valorilor testelor de laborator

### *Modificări ale valorilor testelor hepatice*

În cadrul studiului clinic, creșterile valorilor transaminazelor 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 concentrațiilor plasmatiche ale transaminazelor 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 transaminazelor hepatice  $\geq 3$  x 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 la  $\geq 8$  x 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 transaminazelor au fost asociate cu valori crescute ale bilirubinemiei ( $\geq 2$  x LSVN), fără dovada obstrucției biliare la 0,2% (5 pacienți) cărora li s-a administrat bosentan și la 0,3% (6 pacienți) cărora li s-a administrat placebo.

În cadrul analizei comune a datelor care a inclus 100 copii cu HAP din studiile necontrolate placebo efectuate la copii și adolescenți FUTURE 1/2 și FUTURE 3/Extensie, creșterea valorilor transaminazelor hepatice  $\geq 3$  x LSVN s-a observat 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 timp de mai puțin de 10 zile (interval 0,5-10,0 zile), nu au existat cazuri de valori ale transaminazelor hepatice  $\geq 3$  x LSVN în timpul tratamentului, dar a apărut un caz de hepatită la 3 zile de la finalizarea tratamentului cu bosentan.

### *Hemoglobina*

În cadrul studiilor placebo controlate efectuate la adulți, o scădere a concentrației hemoglobinei la valori sub 10 g/dl față de valoarea inițială s-a raportat 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 combinate a datelor efectuate la 100 copii și adolescenți cu HAP proveniți din studiile necontrolate efectuate la copii și adolescenți FUTURE 1/2 ȘI FUTURE 3/Extensie, s-a raportat la 10,0% dintre pacienți o scădere a concentrației hemoglobinei la valori sub 10 g/dl față de valoarea inițială. Nu a existat nicio scădere sub valoarea de 8 g/dl.

În cadrul studiului FUTURE-4, 6 din 13 nou-născuți cu HPPN tratați cu bosentan au prezentat în timpul tratamentului o scădere a hemoglobinei de la intervalul de referință de la momentul inițial până la sub limita inferioară a valorilor normale.

### 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  
Bucuresti 011478- RO  
e-mail: adr@anm.ro  
Website: www.anm.ro

## **4.9 Supradozaj**

S-a administrat bosentan în doză unică de până la 2400 mg la voluntarii sănătoși și de până la 2000 mg/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.

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 10 000 mg bosentan administrat la un pacient adolescent. Acesta a prezentat simptome de greață, vărsături, hipotensiune arterială, amețeli, transpirații și vedere încețoșată. S-a recuperat complet în interval de 24 ore, cu susținerea tensiunii arteriale. Notă: bosentan nu se elimină 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 receptorilor endotelinei (ERA) cu afinitate atât pentru receptorii A (ETA), cât și pentru receptorii B (ETB) ai endotelinei. Bosentanul determină scăderea rezistenței vasculare atât pulmonare cât și sistemice, crescând astfel debitul cardiac fără a crește frecvența cardiacă.

Neurohormonul endotelină-1 (ET-1) este unul dintre cei mai potenți vasoconstrictori cunoscuți și 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 ETA și ETB 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 ale ET atât pentru legarea de receptorii ETA cât și pentru cea de receptorii ETB, cu o afinitate ușor mai mare pentru receptorii ETA ( $K_i = 4,1-43$  nanomolar) decât pentru receptorii ETB ( $K_i = 38-730$  nanomolar). Bosentanul antagonizează specific receptorii ET și nu se leagă de alți receptori.

### Eficacitate

#### *Modele experimentale la animale*

La modelele experimentale la animale realizate pentru hipertensiune arterială pulmonară administrarea cronică, pe cale orală, 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 cuprins 32 (studiul AC-052-351) și 213 (studiul AC-052-352 [BREATHE-1]) pacienți adulți cu HAP aflați în clasa funcțională III sau IV OMS (hipertensiune arterială pulmonară primitivă sau hipertensiune arterială pulmonară asociată în principal 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 asociat tratamentului curent al pacienților, care poate include o asociere de anticoagulante, vasodilatatoare (de exemplu: blocați ai canalelor de calciu), diuretice, oxigen și digoxină, dar nu epoprostenol. Comparatorul a fost placebo asociat la tratamentul curent.

Obiectivul principal al fiecărui studiu a fost modificarea a 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 a 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) la îndeplinirea obiectivului 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 vitezei 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 primiseră anterior tratament pentru HAP ( $n = 156$ ) sau urmau tratament cu o doză stabilă de sildenafil ( $n = 29$ ). Criteriile finale principale asociate au fost modificarea rezistenței vasculare pulmonare (RVP) față de valoarea inițială, 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 (dyn.sec/cm5)		Distanța parcursă în cadrul testului de mers pe jos timp de 6 minute (m)	
	Placebo (n=88)	Bosentan (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Valoare inițială (VI); medie (DS)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Modificare față de VI; medie (DS)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Efectele tratamentului	-22.6%		19	
LÎ 95%	-34, -10		-4, 42	
Valoarea P	< 0,0001		0,0758	

LÎ = limită de încredere; RVP = rezistența vasculară pulmonară; DS = deviație 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 [ÎÎ] 95% – 20-94%,  $p = 0,0114$ ). Efectul tratamentului a fost determinat de o îmbunătățire a componentei evoluția 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 placebo la 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 primi 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 temporale, 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 prostanoid 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, randomizat, 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). Obiectivul principal a fost să se arate că bosentan nu înrăutățește hipoxia. 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 placebo (n=17), arătând că bosentan nu a agravat hipoxia. 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. În faza deschisă, de extensie (AC-052-409), cu durata de 24 săptămâni, a studiului BREATHE-5, douăzeci și șase de pacienți au continuat să primească bosentan (durata 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 bosentan 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 ani  $\pm$  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. Majoritatea acestor pacienți erau diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară primară (72%) și se aflau în 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 de supraviețuire au fost mai mici în cazul subgrupului cu HAP secundară sclerozei sistemice. Este posibil ca estimările să fi fost influențate de începerea tratamentului cu epoprostenol la 43/235 pacienți.

#### *Studii efectuate la copii cu hipertensiune arterială pulmonară*

##### **BREATHE-3 (AC-052-356)**

S-a evaluat bosentanul sub formă de comprimate filmate într-un studiu deschis, necontrolat la 19 copii și adolescenți cu HAP cu vârste cuprinse între 3 și 15 ani. Acest studiu a fost proiectat în principal ca

studiu de farmacocinetică (vezi pct. 5.2). Pacienții aveau hipertensiune pulmonară primară (10 pacienți) sau HAP asociată unor cardiopatii congenitale (9 pacienți) și se încadrau în clasa funcțională II OMS (n = 15, 79%) sau clasa III OMS (n = 4, 21%) la momentul inițial. Pacienții au fost împărțiți în trei grupe de greutate și li s-a administrat bosentan în doze 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/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 dyn·sec·cm<sup>-5</sup>. Aceste îmbunătățiri hemodinamice față de valorile inițiale au fost similare cu sau fără administrarea concomitentă a epoprostenolului. Modificările parametrilor testului de efort în săptămâna 12 față de valorile inițiale au fost foarte diferite și nici una 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 formula comprimat dispersabil administrat în doză de întreținere de 4 mg/kg de două ori pe zi la 36 pacienți cu vârste cuprinse între 2 și 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 mediană 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 mediană 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 se administra 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 în legătură cu boală cardiacă congenitală 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 de 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-pediatrice (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 pentru agravarea 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 suboptim 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 nazogastric 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 extracorporală [ECMO] sau inițierii administrării unui vasodilatator pulmonar alternativ) și timp de maxim 14 zile.

Expunerea mediană 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 median până la încetarea completă a administrării iNO a fost de 3,7 zile (limite de încredere [LÎ] 95% 1,17, 6,95) la bosentan și de 2,9 zile (LÎ 95% 1,26, 4,23) la placebo (p = 0,34).
- Timpul median 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 al 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 cu debut recent, 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 ulcerile 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. Datele limitate 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 adulți 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 dozelor orale 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 afectată de alimente. Concentrațiile plasmatice maxime sunt obținute 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 ( $V_{ss}$ ) de aproximativ 18 litri.

### Metabolizare și eliminare

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

După administrarea dozelor multiple, concentrațiile plasmatice ale bosentanului scad treptat la valori de 50% -65% din cele observate după administrarea dozei unice. Această scădere se datorează, probabil, unei autoinducții a enzimelor hepatice implicate în metabolizarea sa. Condițiile stării de echilibru se obțin în decurs de 3-5 zile.

După metabolizare 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 trei 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 CYP2C9 și CYP3A4 și, posibil, de asemenea, al 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.

#### Parametrii farmacocinetici în cadrul grupurilor 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.

#### *Copii și adolescenți*

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 evaluat parametrii farmacocinetici după administrarea pe cale orală a dozei unice sau a dozelor multiple de bosentan sub formă de comprimate filmate la 19 copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 3 și 15 ani, cu HAP, cărora li s-au administrat doze în funcție de greutatea corporală, 2 mg/kg de două ori pe zi. În acest studiu, expunerea la bosentan a scăzut în timp în concordanță cu proprietățile autoinductoare cunoscute ale bosentanului. Valorile medii ale ASC (CV%) a bosentanului au fost de 3 496 (49), 5 428 (79) și, respectiv, 6 124 (27) ng·oră și ml la copiii cărora li s-au administrat 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-au administrat 125 mg de două ori pe zi. Expunerea sistemică la starea de echilibru la copiii cu greutate 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) au fost administrate comprimate dispersabile la 36 de copii cu HAP, cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani. Nu a fost observată o proporționalitate relativă la doză deoarece concentrațiile plasmatice ale bosentanului la starea de echilibru și ASC au fost similare pentru dozele orale de 2 și 4 mg/kg (ASC<sub>τ</sub>: 3 577 ng·oră/ml și 3 371 ng·oră/ml pentru doza de 2 mg/kg de două ori pe zi, respectiv pentru doza de 4 mg/kg de două ori pe zi). Expunerea medie la bosentan la acești copii a fost de aproximativ jumătate față de expunerea la pacienții adulți, în cazul dozei de întreținere de 125 mg de două ori pe zi, dar s-a remarcat o lărgă 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 populația globală (n = 31), doza de 2 mg/kg de două ori pe zi a determinat o expunere zilnică de 8 535 ng·oră/ml; ASC<sub>τ</sub> a fost 4 268 ng·oră/ml (CV: 61%). La pacienții cu vârste cuprinse între 3 luni și 2 ani, expunerea zilnică a fost de 7 879 ng·h/ml; ASC<sub>τ</sub> a fost 3 939 ng·oră/ml (CV: 72%). La pacienții cu vârste cuprinse între 3 luni și 1 an (n = 2), ASC<sub>τ</sub> a fost 5 914 ng·oră/ml (CV: 85%), iar la pacienții între 1 și 2 ani (n = 7), ASC<sub>τ</sub> a fost 3 507 ng·oră/ml (CV: 70%). La pacienții peste 2 ani (n = 22) expunerea zilnică a fost de 8 820 ng·oră/ml; ASC<sub>τ</sub> a fost 4 410 ng·oră/ml (CV: 58%). Administrarea bosentan în doză de 2 mg/kg de trei ori pe zi nu a crescut expunerea, expunerea zilnică fiind de 7 275 ng·oră/ml (CV: 83%, n = 27).

Pe baza datelor constatate în studiile BREATHE-3 și 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 (ASC<sub>0-12</sub> în sângele integral: 164 ng·oră/ml, n = 11). La starea de echilibru, ASC<sub>τ</sub> a fost 6165 ng·oră/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 concomitentă a epoprostenolului intravenos nu au un efect semnificativ asupra parametrilor farmacocinetici ai bosentanului.

#### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A clasificarea 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.

Efectul insuficienței hepatice moderate (clasa B clasificarea 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 clasificarea Child-Pugh și 3 pacienți cu HAP de alte cauze și funcție hepatică normală. La pacienții cu insuficiență hepatică clasa B clasificarea Child-Pugh, valoarea medie (ÎÎ 95%) 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 (ÎÎ 95%) a ASC a metabolitului activ, Ro 48-5033, a fost de 106 (58,4-192) ng.oră/ml, adică de 12,4 ori mai mare decât la pacienții cu funcție hepatică normală (bosentan: valoare medie [ÎÎ 95%] ASC: 76,1 [9,07-638] ng.oră/ml; Ro 48-5033: valoare medie [ÎÎ 95%] 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 principalul metabolit al acestuia, Ro 48-5033, la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B clasificarea Child-Pugh).

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

#### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-30 ml/min), concentrațiile plasmatiche ale bosentanului au scăzut cu aproximativ 10%. Concentrațiile plasmatiche 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 cărora li se efectuează dializă. Pe baza proprietăților fizico-chimice și procentului mare de legare de proteinele plasmatiche, 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 s-a evidențiat la șoarecii masculi o incidență crescută combinată a adenoamelor și carcinoamelor hepatocelulare, dar nu și la femele, în cazul unor concentrații plasmatiche de aproximativ 2-4 ori mai mari decât cele obținute la om în cazul utilizării dozelor terapeutice. La șobolani, administrarea orală de bosentan, timp de 2 ani, a determinat la șobolanii masculi o creștere mică dar semnificativă a incidenței asociate adenoamelor și carcinoamelor cu celule foliculare tiroidiene, dar nu și la femele, în cazul unor concentrații plasmatiche 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 șobolani, 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) la om.

Nu se cunoaște efectul bosentanului asupra funcției mitocondriale.

La șobolan, s-a dovedit că bosentanul este teratogen în cazul unor concentrații plasmatiche 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. Asemănările între tipurile de malformații, observate în cazul utilizării altor antagoniști ai receptorilor ET și la șoarece unde s-au inactivat gene responsabile pentru sinteza ET, indică posibilitatea ca acestea să reprezinte un efect de clasă. Trebuie luate 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 sau a fertilității, la expuneri de 21, respectiv 43 ori mai mari decât concentrațiile 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/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/zi (aproximativ de 50 ori DMRO) timp de 6 luni. Într-un studiu de toxicitate juvenilă efectuat la șobolan, în care puii au fost tratați din Ziua 4 *post partum* până la vârsta adultă, la oprirea administrării s-a observat scăderea absolută în greutate a testiculelor și 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 ori mai mari (la masculi), respectiv 19 ori mai mari (la femele) 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**

#### Nucleul comprimatului:

Amidon de porumb  
Amidon pregelatinizat (porumb)  
Amidon glicolat de sodiu (Tip A)  
Povidonă  
Stearat de magneziu

#### Film de acoperire:

Hipromeloză 2910 6cP  
Triacetină  
Talc  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid galben de fer (E172)  
Oxid roșu de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

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

Blistere din Al-Al

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Blistere din PVC/PE/PVDC-Al

A nu se păstra la temperaturi mai mari de 30 °C.

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

Blistere din Al-Al și blistere din PVC/PE/PVDC-Al conținând 14 comprimate filmate.

Bosentan Accord 125 mg comprimate filmate sunt disponibile în cutii care conțin 56 sau 112 comprimate filmate.

Blistere din Al-Al și blistere din PVC/PE/PVDC-Al conținând 10 comprimate filmate.

Bosentan Accord 125 mg comprimate filmate sunt disponibile în cutii care conțin 120 comprimate filmate.

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

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Taśmowa 7,

02-677 Warszawa,

Polonia

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

16484/2026/01-06

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

Data primei autorizări: Februarie 2026

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

Februarie 2026.