

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VRADDEM. 62,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

VRADDEM. 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 62,5 mg bosentan (ως μονοϋδρικό).

Κάθε δισκίο περιέχει 125 mg bosentan (ως μονοϋδρικό).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκία):

Στρογγυλά, επικαλυμμένα δισκία, χρώματος πορτοκαλί-λευκού των 6 χιλιοστών σε διάμετρο περίπου και 3,2 χιλιοστά πάχος, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη “B” στη μια πλευρά και “62.5” στην άλλη πλευρά.

Οβάλ, επικαλυμμένα δισκία, χρώματος πορτοκαλί-λευκού των 11 χιλιοστών σε μήκος περίπου, 5,1 χιλιοστά πλάτος και 4,2 χιλιοστά πάχος, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη “B” στη μια πλευρά και “125” στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ), για τη βελτίωση της ανοχής στην κόπωση και των συμπτωμάτων σε ασθενείς με λειτουργική κατηγορία III κατά WHO. Έχει διαπιστωθεί αποτελεσματικότητα στην:

- Πρωτοπαθή (ιδιοπαθή και κληρονομική) πνευμονική αρτηριακή υπέρταση
- Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση οφειλόμενη σε σκληρόδερμα, χωρίς σημαντική διάμεση πνευμονική νόσο
- Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με συγγενείς αναστομώσεις της συστηματικής-προς-πνευμονική κυκλοφορίας και φυσιολογία του Eisenmenger.

Κάποιες βελτιώσεις έχουν επίσης διαπιστωθεί σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση λειτουργικής κατηγορίας II κατά WHO (βλ. παράγραφο 5.1).

Το VRADDEM ενδείκνυται επίσης για τη μείωση του αριθμού νέων δακτυλικών ελκών σε ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση και εξελισσόμενη νόσο δακτυλικών ελκών (βλ. παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται από στόματος πρωί και βράδυ, με ή χωρίς τροφή. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία πρέπει να καταπίνονται με νερό.

#### Δοσολογία

#### Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει και να παρακολουθείται αποκλειστικά από γιατρό με πείρα στη θεραπεία της ΠΑΥ.

Στη συσκευασία περιλαμβάνεται Κάρτα Υπενθύμησης Ασθενούς, η οποία παρέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζουν οι ασθενείς πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με bosentan.

#### Ενήλικες

Σε ενήλικες ασθενείς, η θεραπεία με VRADEM πρέπει να ξεκινήσει με τη χορήγηση δόσης 62,5 mg δύο φορές την ημέρα επί 4 εβδομάδες και κατόπιν να αυξηθεί στη δόση συντήρησης των 125 mg δύο φορές την ημέρα. Οι ίδιες συστάσεις ισχύουν για την επανέναρξη του VRADEM μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Φαρμακοκινητικά δεδομένα από παιδιά έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις του bosentan στο πλάσμα των παιδιών με ΠΑΥ ηλικίας από 1 έτους έως 15 ετών ήταν κατά μέσο όρο χαμηλότερες από ό,τι σε ενήλικες ασθενείς και δεν αυξήθηκαν με την αύξηση της δόσης του VRADEM άνω των 2 mg/kg βάρους σώματος ή με την αύξηση της συχνότητας δόσης από δύο φορές την ημέρα σε τρεις φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 5.2). Η αύξηση της δόσης ή της συχνότητας δόσης δεν θα οδηγήσει πιθανόν σε πρόσθετο κλινικό όφελος.

Με βάση αυτά τα φαρμακοκινητικά δεδομένα, όταν χρησιμοποιείται σε παιδιά με ΠΑΥ ηλικίας 1 έτους και άνω, η συνιστώμενη δόση έναρξης και συντήρησης είναι 2 mg/kg πρωί και βράδυ.

Σε νεογνά με εμμένουσα πνευμονική υπέρταση νεογνού (EIPYN), το όφελος του bosentan δεν έχει καταδειχθεί με το θεραπευτικό πρότυπο φροντίδας. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

#### *Διαχείριση σε περίπτωση κλινικής επιδείνωσης της ΠΑΥ*

Σε περίπτωση κλινικής επιδείνωσης (π.χ., μείωση της απόστασης στη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών κατά 10% τουλάχιστον, σε σύγκριση με τη μέτρηση πριν από τη θεραπεία) παρά τη θεραπεία με VRADEM επί 8 εβδομάδες τουλάχιστον (δόση-στόχος επί 4 εβδομάδες τουλάχιστον), πρέπει να εξεταστούν και εναλλακτικές θεραπείες. Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς που δεν επέδειξαν οποιαδήποτε ανταπόκριση μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας με VRADEM ενδέχεται να ανταποκριθούν ευνοϊκά στη θεραπεία μετά από άλλες 4 έως 8 εβδομάδες θεραπείας.

Σε περίπτωση όψιμης κλινικής επιδείνωσης παρά τη θεραπεία με VRADEM (δηλαδή μετά από αρκετούς μήνες θεραπείας), η θεραπεία πρέπει να επανεκτιμηθεί. Κάποιοι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται καλά στη χορήγηση 125 mg VRADEM δις ημερησίως ενδέχεται να εμφανίσουν ελαφρά βελτίωση της ανοχής στην κόπωση όταν η δόση αυξηθεί στα 250 mg δις ημερησίως. Πρέπει να διενεργηθεί προσεκτική αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου, λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι η ηπατική τοξικότητα είναι δοσοεξαρτώμενη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

#### *Διακοπή της θεραπείας*

Η εμπειρία από περιπτώσεις απότομης διακοπής της χορήγησης VRADEM σε ασθενείς με ΠΑΥ είναι περιορισμένη. Δεν έχουν παρατηρηθεί ενδείξεις οξείας επανεμφάνισης των συμπτωμάτων. Παρόλα αυτά, για να αποφευχθεί πιθανή εμφάνιση επιβλαβούς κλινικής επιδείνωσης, λόγω της πιθανότητας επανεμφάνισης των συμπτωμάτων, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο βαθμιαίας μείωσης της δόσης (μείωσης της δόσης στο μισό επί 3 έως 7 ημέρες). Κατά την περίοδο διακοπής της χορήγησης συνιστάται στενότερη παρακολούθηση. Εάν αποφασιστεί η διακοπή της θεραπείας με VRADEM, αυτή πρέπει να γίνει βαθμιαία ενώ γίνεται εισαγωγή σε κάποια εναλλακτική θεραπεία.

#### Συστηματική σκλήρυνση με εξελισσόμενη νόσο δακτυλικών ελκών

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει και να παρακολουθείται αποκλειστικά από γιατρό με πείρα στη θεραπεία της συστηματικής σκλήρυνσης.

Στη συσκευασία περιλαμβάνεται Κάρτα Υπενθύμησης Ασθενούς, η οποία παρέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζουν οι ασθενείς πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με bosentan.

#### Ενήλικες

Η θεραπεία με VRADEM πρέπει να ξεκινήσει με τη χορήγηση δόσης 62,5 mg δύο φορές την ημέρα επί 4 εβδομάδες και κατόπιν να αυξηθεί στη δόση συντήρησης των 125 mg δύο φορές την ημέρα. Οι ίδιες συστάσεις ισχύουν για την επανέναρξη του VRADEM ύστερα από διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η εμπειρία από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες για αυτή την ένδειξη περιορίζεται σε 6 μήνες (βλ. παράγραφο 5.1).

Η απόκριση του ασθενούς στη θεραπεία και η ανάγκη για συνεχή θεραπεία πρέπει να επαναξιολογείται σε τακτική βάση. Πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου, λαμβάνοντας υπόψη την ηπατική τοξικότητα του bosentan (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών. Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα για το VRADEM σε μικρά παιδιά με αυτή την ασθένεια.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το VRADEM αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (δηλ. Child-Pugh, τάξη A) (βλ. παράγραφο 5.2).

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2).

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 χρόνων.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, π.χ. Child-Pugh-τάξης B ή C (βλ. παράγραφο 5.2)
- Αρχικές τιμές των ηπατικών αμινοτρανσφερασών, δηλαδή της ασπαρτικής (AST) και/ή της αλανινικής (ALT) αμινοτρανσφεράσης, υψηλότερες από 3 x των ανώτερων φυσιολογικών τιμών (ΑΦΤ, βλ. παράγραφο 4.4)
- Συγχορήγηση κυκλοσπορίνης A (βλ. παράγραφο 4.5)
- Κύηση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6)

- Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης που δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.6)

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεν έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα του VRADEM σε ασθενείς με σοβαρή ΠΑΥ. Εάν η κλινική κατάσταση επιδεινωθεί πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μετάβασης σε θεραπεία που ενδείκνυται για το σοβαρό στάδιο της νόσου (π.χ. εποπροστενόλη) (βλ. παράγραφο 4.2).

Η ισορροπία οφέλους/κινδύνου του bosentan δεν έχει διαπιστωθεί σε ασθενείς με ΠΑΥ λειτουργικής ταξινόμησης I κατά WHO.

Η θεραπεία με VRADEM πρέπει να ξεκινά μόνο εφόσον η συστηματική συστολική αρτηριακή πίεση είναι υψηλότερη από 85 mmHg.

Δεν έχει καταδειχθεί ωφέλιμη δράση του VRADEM στην επούλωση υπαρχόντων δακτυλικών ελκών.

#### Ηπατική λειτουργία

Η άνοδος των ηπατικών αμινοτρανσφερασών, δηλαδή της ασπαρτικής και της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (AST και/ή ALT), που σχετίζεται με το bosentan είναι δοσοεξαρτώμενη. Οι μεταβολές των ηπατικών ενζύμων συμβαίνουν συνήθως εντός των πρώτων 26 εβδομάδων θεραπείας αλλά ενδέχεται να συμβούν και αργότερα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αυξήσεις αυτές πιθανώς οφείλονται εν μέρει στην ανταγωνιστική αναστολή της απέκκρισης των χολικών αλάτων από τα ηπατοκύτταρα, όμως στην εμφάνιση ηπατικής δυσλειτουργίας συμμετέχουν πιθανότατα και άλλοι μηχανισμοί, οι οποίοι δεν έχουν τεκμηριωθεί σαφώς. Δεν αποκλείεται η πιθανότητα συσσώρευσης bosentan στα ηπατοκύτταρα με αποτέλεσμα την κυτταρόλυση και δυνητικά σοβαρή ηπατική βλάβη ούτε η πιθανότητα συμμετοχής κάποιου ανοσολογικού μηχανισμού. Ο κίνδυνος ηπατικής δυσλειτουργίας ενδέχεται επίσης να αυξηθεί όταν κάποια φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν αναστολείς της λειτουργίας της αντλίας απέκκρισης χολικών αλάτων, π.χ. ριφαμπικίνη, γλιβενκλαμίδη και κυκλοσπορίνη A (βλ. παραγράφους 4.3. και 4.5) χορηγηθούν σε συνδυασμό με το bosentan. Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη δράση αυτή είναι περιορισμένα.

**Τα επίπεδα των ηπατικών αμινοτρανσφερασών πρέπει να μετρώνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και, κατόπιν, σε μηνιαία διαστήματα καθ' όλη τη διάρκεια θεραπείας με VRADEM. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα των ηπατικών αμινοτρανσφερασών πρέπει να μετρώνται 2 εβδομάδες μετά από οποιαδήποτε αύξηση της δόσης.**

#### Συστάσεις για την περίπτωση αύξησης των ALT/AST

| Επίπεδα ALT/AST   | Συστάσεις θεραπείας και παρακολούθησης  |
|-------------------|---|
| > 3 και ≤ 5 X ΑΦΤ | Το αποτέλεσμα πρέπει να επιβεβαιωθεί με μια δεύτερη δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας. Αν υπάρξει επιβεβαίωση, πρέπει να ληφθεί απόφαση σε εξατομικευμένη βάση για τη συνέχιση της χορήγησης του VRADEM, πιθανόν σε μειωμένη δόση, ή για τη διακοπή της χορήγησης του VRADEM (βλ. παράγραφο 4.2). Η παρακολούθηση των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών πρέπει να συνεχίζεται κάθε 2 εβδομάδες τουλάχιστον. Εάν τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών επανέλθουν στις προ της θεραπείας τιμές, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο συνέχισης ή επανέναρξης της |

|   |   |
|---|---|
|   | χορήγησης VRADEM με βάση τις περιπτώσεις που περιγράφονται παρακάτω.  |
| > 5 και ≤ 8 X ΑΦΤ   | Το αποτέλεσμα πρέπει να επιβεβαιωθεί με μια δεύτερη δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας. Αν υπάρξει επιβεβαίωση, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 2 εβδομάδες τουλάχιστον. Εάν τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών επανέλθουν στις προ-θεραπείας τιμές, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της χορήγησης VRADEM, με βάση τις περιπτώσεις που περιγράφονται παρακάτω. |
| > 8 X ΑΦΤ   | Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και δεν πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα επανέναρξης της χορήγησης VRADEM.  |
| <p><b>Σε περίπτωση εμφάνισης των σχετικών κλινικών συμπτωμάτων ηπατικής βλάβης, δηλαδή ναυτία, έμετος, πυρετός, κοιλιακό άλγος, ίκτερος, ασυνήθιστος λήθαργος ή κόπωση, και σύνδρομο παρόμοιο της γρίπης (αρθραλγία, μυαλγία, πυρετός), η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και δεν πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα επανέναρξης της χορήγησης VRADEM.</b></p> <p><u>Επανάραξη θεραπείας</u></p> <p>Η επανέναρξη της θεραπείας με VRADEM πρέπει να εξεταστεί μόνον εφόσον τα δυνητικά οφέλη από τη θεραπεία με VRADEM υπερσχύουν των δυνητικών κινδύνων και εφόσον τα επίπεδα των ηπατικών αμινοτρανσφερασών βρίσκονται εντός των προ της θεραπείας τιμών. Συνιστάται η συμβουλή ηπατολόγου. Η επανάραξη πρέπει να γίνει σύμφωνα με τις οδηγίες που περιγράφονται στην παράγραφο 4.2. <b>Τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών πρέπει να ελεγχθούν εντός 3 ημερών μετά την επανάραξη, στη συνέχεια μετά την παρέλευση άλλων 2 εβδομάδων και κατόπιν σύμφωνα με τις παραπάνω συστάσεις.</b></p> |   |

ΑΦΤ = Ανώτερες Φυσιολογικές Τιμές

#### Συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης

Η θεραπεία με bosentan συσχετίστηκε με δόσοεξαρτώμενη μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης (βλ. παράγραφο 4.8). Σε μελέτες ελεγχόμενες από εικονικό φάρμακο, οι μειώσεις της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης που σχετίζονται με το bosentan δεν ήταν προοδευτικές και σταθεροποιήθηκαν μετά τις πρώτες 4-12 εβδομάδες θεραπείας. Συνιστάται ο έλεγχος της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης πριν την έναρξη της θεραπείας, κάθε μήνα κατά τους πρώτους 4 μήνες και, στη συνέχεια, κάθε τρίμηνο. Εάν παρουσιαστεί κλινικά σχετική μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης, πρέπει να πραγματοποιηθεί περαιτέρω αξιολόγηση και διερεύνηση για να καθοριστεί η αιτία της και οι ανάγκες για ειδική θεραπεία. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, αναφέρθηκαν περιπτώσεις αναιμίας, στις οποίες απαιτήθηκε μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

Καθώς το VRADEM μπορεί να καταστήσει αναποτελεσματικά τα ορμονικά αντισυλληπτικά, και λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο ότι η πνευμονική υπέρταση επιδεινώνεται με την εγκυμοσύνη καθώς και τις τερατογόνους επιδράσεις που έχουν παρατηρηθεί σε ζώα:

- Η θεραπεία με VRADEM δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης, εκτός εάν χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης και το αποτέλεσμα του τεστ κύησης, πριν από τη θεραπεία, είναι αρνητικό
- Τα ορμονικά αντισυλληπτικά δεν μπορεί να είναι η μόνη μέθοδος αντισύλληψης στη διάρκεια της θεραπείας με VRADEM.

- Συνιστάται να γίνονται μηνιαία τεστ κήσης στη διάρκεια της θεραπείας για να είναι δυνατή η έγκαιρη ανίχνευση πιθανής εγκυμοσύνης

Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στις παραγράφους 4.5 και 4.6.

#### Φλεβοοποφρακτική πνευμονοπάθεια

Έχουν αναφερθεί περιστατικά πνευμονικού οιδήματος με αγγειοδιασταλτικά φάρμακα (κυρίως προστακυκλίνες) σε ασθενείς με φλεβοοποφρακτική πνευμονοπάθεια. Επομένως, εφόσον παρουσιαστούν σημεία πνευμονικού οιδήματος σε ασθενείς με ΠΑΥ που λαμβάνουν VRADEM, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συνύπαρξης φλεβοοποφρακτικής πνευμονοπάθειας. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, υπήρξαν σπάνιες αναφορές πνευμονικού οιδήματος σε ασθενείς με υπόνοια φλεβοοποφρακτικής πνευμονοπάθειας που ελάμβαναν VRADEM.

#### Ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση με ταυτόχρονη ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας

Δεν έχει πραγματοποιηθεί ειδική μελέτη σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση και ταυτόχρονη δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας. Ωστόσο, 1.611 ασθενείς (804 ασθενείς που έλαβαν bosentan και 807 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο) με σοβαρή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) υποβλήθηκαν σε θεραπεία επί ένα μέσο χρονικό διάστημα 1,5 χρόνων, στο πλαίσιο μιας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης (AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). Κατά τη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε αύξηση στα περιστατικά των ασθενών που νοσηλεύτηκαν λόγω ΧΚΑ κατά τις πρώτες 4–8 εβδομάδες θεραπείας με bosentan, αύξηση που πιθανόν να οφείλεται σε κατακράτηση υγρών. Κατά τη μελέτη αυτή, η κατακράτηση υγρών εκδηλώθηκε με πρόωμη αύξηση του σωματικού βάρους, μειωμένη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης και αυξημένο ποσοστό οιδήματος των κάτω άκρων. Στο τέλος της μελέτης, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο συνολικό αριθμό ασθενών που νοσηλεύτηκαν λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ή στη θνησιμότητα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν bosentan και των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Κατά συνέπεια, συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών για σημάδια κατακράτησης υγρών (π.χ. αύξηση του σωματικού βάρους), ειδικότερα για τους ασθενείς που υποφέρουν ταυτόχρονα από σοβαρή συστολική δυσλειτουργία. Εάν παρουσιαστεί κατακράτηση υγρών, συνιστάται η έναρξη θεραπείας με διουρητικά ή η αύξηση της δόσης των ήδη χορηγούμενων διουρητικών. Η θεραπεία με διουρητικά πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς με ενδείξεις κατακράτησης υγρών πριν από την έναρξη της θεραπείας με VRADEM.

#### Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με λοίμωξη HIV

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από κλινικές μελέτες με τη χρήση του VRADEM σε ασθενείς με ΠΑΥ σχετιζόμενη με λοίμωξη HIV, υπό θεραπεία με αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 5.1). Μια μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ του bosentan και του lopinavir + ritonavir σε υγιή άτομα έδειξε αυξημένες συγκεντρώσεις bosentan στο πλάσμα με τα μέγιστα επίπεδα εντός των 4 πρώτων ημερών της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5). Κατά την έναρξη της θεραπείας με VRADEM σε ασθενείς οι οποίοι χρειάζονται ενισχυμένους με ritonavir αναστολείς πρωτεάσης, η ανοχή του ασθενή στο VRADEM θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, προσέχοντας ιδιαίτερα, στην αρχή της φάσης έναρξης, τον κίνδυνο υπότασης και τις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ένας αυξημένος μακροχρόνιος κίνδυνος ηπατοτοξικότητας και αιματολογικών ανεπιθύμητων συμβαμάτων όταν το bosentan χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Εξαιτίας του ενδεχόμενου ύπαρξης αλληλεπιδράσεων σχετιζόμενων με την επαγωγική δράση του bosentan στο CYP450 (βλ. παράγραφο 4.5), που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα της αντιρετροϊκής θεραπείας, οι ασθενείς αυτοί πρέπει επίσης να παρακολουθούνται προσεκτικά όσον αφορά την HIV λοίμωξή τους.

## Πνευμονική υπέρταση οφειλόμενη σε χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Η ασφάλεια και η ανοχή του bosentan μελετήθηκε σε μια διερευνητική μελέτη 12 εβδομάδων, χωρίς ομάδα ελέγχου, σε 11 ασθενείς με πνευμονική υπέρταση, που οφειλόταν σε σοβαρή ΧΑΠ (σταδίου III με βάση την ταξινόμηση GOLD). Παρατηρήθηκε αύξηση του αερισμού κατά λεπτό και μείωση του κορεσμού οξυγόνου και η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η δύσπνοια, που αποκαταστάθηκε με διακοπή του bosentan.

### Συγχορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η συγχορήγηση του VRADEM με κυκλοσπορίνη Α αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Η συγχορήγηση του VRADEM με γλιβενκλαμίδη, φλουκοναζόλη και ριφαμπικίνη δεν συνιστάται. Για περισσότερες λεπτομέρειες, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.5.

Η συγχορήγηση ενός αναστολέα του CYP3A4 και ενός αναστολέα του CYP2C9 με το VRADEM πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Το bosentan είναι ένας επαγωγέας των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP), CYP2C9 και CYP3A4. Δεδομένα από *in vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι προκαλεί επίσης επαγωγή του CYP2C19. Συνεπώς, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των ουσιών που μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα αυτά θα μειωθούν με την συγχορήγηση του VRADEM. Πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα τροποποιημένης αποτελεσματικότητας των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα αυτά. Η δοσολογία των προϊόντων αυτών μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή μετά από την έναρξη, τη μεταβολή της δοσολογίας ή τη διακοπή της συγχορηγούμενης θεραπείας με VRADEM.

Το bosentan μεταβολίζεται από τα CYP2C9 και CYP3A4. Η αναστολή αυτών των δύο ισοενζύμων μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση του bosentan στο πλάσμα (βλ. κετοκοναζόλη). Η επίδραση των αναστολέων του CYP2C9 στη συγκέντρωση του bosentan δεν έχει μελετηθεί. Ο συνδυασμός αυτός πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

*Φλουκοναζόλη και άλλοι αναστολείς των CYP2C9 και CYP3A4:* Η συγχορήγηση με φλουκοναζόλη, η οποία αναστέλλει κυρίως το CYP2C9, αλλά σε κάποιο βαθμό και το CYP3A4, μπορεί να προκαλέσει μεγάλη αύξηση της συγκέντρωσης του bosentan στο πλάσμα. Ο συνδυασμός αυτός δεν συνιστάται. Για τον ίδιο λόγο, η συγχορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 (όπως π.χ. κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη ή ριτοναβίρη) και ενός αναστολέα του CYP2C9 (όπως π.χ. βορικοκοναζόλη) με το VRADEM δεν συνιστάται.

*Κυκλοσπορίνη Α:* η ταυτόχρονη χορήγηση VRADEM και κυκλοσπορίνης Α (αναστολέας καλσινευρίνης) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Κατά την συγχορήγηση, οι αρχικές ελάχιστες συγκεντρώσεις του bosentan ήταν περίπου 30 φορές υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις που μετρήθηκαν μετά από χορήγηση μόνο bosentan. Στη σταθερή κατάσταση, οι συγκεντρώσεις bosentan στο πλάσμα ήταν 3 έως 4 φορές υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις μετά από χορήγηση μόνο bosentan. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής είναι το πιθανότερο η αναστολή της πρόσληψης, δια μέσω των πρωτεϊνών μεταφοράς, του bosentan στα ηπατοκύτταρα από την κυκλοσπορίνη. Η συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης Α (ένα υπόστρωμα του CYP3A4) στο αίμα μειώθηκε κατά 50% περίπου. Αυτό μάλλον οφείλεται στην επαγωγή του CYP3A4 από το bosentan.



*Tacrolimus, sirolimus:* Η συγχορήγηση tacrolimus ή sirolimus με VRADEM δεν έχει μελετηθεί στον άνθρωπο, αλλά η συγχορήγηση tacrolimus ή sirolimus με VRADEM μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις του bosentan στο πλάσμα, κατ' αναλογία της συγχορήγησης με κυκλοσπορίνη A. Η ταυτόχρονη χορήγηση VRADEM μπορεί να ελαττώσει τις συγκεντρώσεις του tacrolimus και του sirolimus στο πλάσμα. Γι' αυτό το λόγο, η ταυτόχρονη χορήγηση VRADEM με tacrolimus ή sirolimus δεν συνιστάται. Οι ασθενείς που χρειάζονται αυτούς τους συνδυασμούς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητα συμβάματα που σχετίζονται με το VRADEM, καθώς και για τις συγκεντρώσεις των tacrolimus και sirolimus στο αίμα.

*Γλιβενκλαμίδη:* Η συγχορήγηση bosentan 125 mg δις ημερησίως επί 5 ημέρες μείωσε τις συγκεντρώσεις της γλιβενκλαμίδης (ένα υπόστρωμα του CYP3A4) στο πλάσμα κατά 40%, με ενδεχόμενη σημαντική μείωση της υπογλυκαιμικής δράσης. Οι συγκεντρώσεις του bosentan στο πλάσμα μειώθηκαν επίσης κατά 29%. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συχνότητα αύξησης των αμινοτρανσφερασών σε ασθενείς υπό ταυτόχρονη θεραπεία. Τόσο η γλιβενκλαμίδη όσο και το bosentan αναστέλλουν την αντλία απέκκρισης χολικών αλάτων, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει την αύξηση των αμινοτρανσφερασών. Ο συνδυασμός αυτός δεν πρέπει να χρησιμοποιείται. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία αναφορικά με τη φαρμακευτική αλληλεπίδραση με τις άλλες σουλφονυλουρίες.

*Ριφαμπικίνη:* Η συγχορήγηση σε 9 υγιή άτομα του bosentan 125 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες με ριφαμπικίνη, που είναι ισχυρός επαγωγέας των CYP2C9 και CYP3A4, ελάττωσε τις συγκεντρώσεις πλάσματος του bosentan κατά 58%, και η ελάττωση αυτή έφτασε μέχρι σχεδόν 90% σε ένα άτομο. Κατά συνέπεια, αναμένεται σημαντική ελάττωση της δράσης του bosentan όταν συγχορηγείται με ριφαμπικίνη. Η συγχορήγηση ριφαμπικίνης και VRADEM, δεν συνιστάται. Δεν υπάρχουν δεδομένα για άλλους επαγωγείς του CYP3A4, όπως είναι η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινυτοΐνη και το βότανο St. John's, αλλά η ταυτόχρονη χορήγησή τους αναμένεται να οδηγήσει σε ελάττωση της συστηματικής έκθεσης στο bosentan. Δεν μπορεί ν' αποκλειστεί κλινικά σημαντική ελάττωση της αποτελεσματικότητας.

*Lopinavir + Ritonavir (και λοιποί ενισχυμένοι με ritonavir αναστολείς πρωτεάσης):* Η συγχορήγηση bosentan 125 mg δύο φορές την ημέρα και lopinavir+ritonavir 400+100 mg δύο φορές την ημέρα για 9,5 ημέρες σε υγιείς εθελοντές, είχε ως αποτέλεσμα αρχικές ελάχιστες συγκεντρώσεις bosentan στο πλάσμα οι οποίες ήταν περίπου κατά 48 φορές μεγαλύτερες από εκείνες που μετρήθηκαν έπειτα από χορήγηση μόνο bosentan. Την ημέρα 9, οι συγκεντρώσεις του bosentan στο πλάσμα ήταν περίπου 5 φορές υψηλότερες απ' ότι με το bosentan χορηγούμενο μόνο του. Η αναστολή της πρόσληψης μέσω των πρωτεϊνών μεταφοράς στα ηπατοκύτταρα και του CYP3A4 από τη ριτοναβίρη, η οποία μειώνει με αυτόν τον τρόπο την απομάκρυνση του bosentan, είναι το πιθανότερο ότι προκαλεί αυτήν την αλληλεπίδραση. Όταν χορηγείται ταυτόχρονα με lopinavir+ritonavir ή άλλους ενισχυμένους με ritonavir αναστολείς πρωτεάσης, η ανοχή του ασθενή στο VRADEM θα πρέπει να παρακολουθείται.

Μετά από συγχορήγηση με bosentan για 9,5 ημέρες, η έκθεση του πλάσματος σε lopinavir και ritonavir μειώθηκε σε κλινικά μη σημαντικό βαθμό (κατά περίπου 14% και 17%, αντίστοιχα). Εντούτοις, μπορεί να μην είχε επιτευχθεί πλήρης επαγωγή από το bosentan και δεν μπορεί να αποκλειστεί περαιτέρω μείωση των αναστολέων πρωτεάσης. Συνιστάται η κατάλληλη παρακολούθηση της HIV θεραπείας. Παρόμοιες επιδράσεις θα πρέπει να αναμένονται με άλλους ενισχυμένους με ριτοναβίρη αναστολείς πρωτεάσης (βλ. παράγραφο 4.4).

*Άλλοι αντιρετροϊκοί παράγοντες:* Δεν μπορούν να γίνουν ειδικές συστάσεις όσον αφορά τους άλλους διαθέσιμους αντιρετροϊκούς παράγοντες, λόγω της έλλειψης στοιχείων. Εξαιτίας της

σημαντικής ηπατοτοξικότητας του nevirapine που θα μπορούσε να προστεθεί στην ηπατική τοξικότητα του bosentan, αυτός ο συνδυασμός δεν συνιστάται.

*Ορμονικά αντισυλληπτικά:* Η συγχορήγηση του bosentan 125 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες με μία μόνο δόση αντισυλληπτικού που χορηγείται από του στόματος και περιέχει νορεθιστερόνη 1 mg + αιθυνολοιστραδιόλη 35 mcg, οδήγησε σε ελάττωση της AUC της νορεθιστερόνης και της αιθυνολοιστραδιόλης κατά 14% και 31% αντίστοιχα. Όμως, η ελάττωση στην έκθεση ανήλθε σε 56% και 66% αντίστοιχα σε μεμονωμένα άτομα. Γι' αυτό το λόγο, μόνα τους τα αντισυλληπτικά που έχουν βάση τις ορμόνες, ανεξαρτήτως της οδού χορήγησης (δηλ. από του στόματος, ενέσιμα, διαδερμικά ή εμφυτευόμενα) δεν θεωρούνται αξιόπιστες μέθοδοι αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

*Βαρφαρίνη:* Η συγχορήγηση bosentan 500 mg δις ημερησίως επί 6 ημέρες οδήγησε σε μείωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα τόσο της S-βαρφαρίνης (ένα υπόστρωμα του CYP2C9), όσο και της R-βαρφαρίνης (ένα υπόστρωμα του CYP3A4) κατά 29% και 38% αντίστοιχα. Η κλινική εμπειρία από τη συγχορήγηση bosentan με βαρφαρίνη σε ασθενείς με ΠΑΥ δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντικές μεταβολές του λόγου INR ή της δόσης της βαρφαρίνης (αρχικές τιμές έναντι των τιμών κατά το τέλος των κλινικών μελετών). Επιπρόσθετα, η συχνότητα τροποποίησης της δόσης της βαρφαρίνης κατά την διάρκεια των κλινικών μελετών, λόγω μεταβολών στο (INR) ή λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων, ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών υπό θεραπεία με bosentan και εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Δεν απαιτείται δοσολογική ρύθμιση της βαρφαρίνης και παρόμοιων αντιπηκτικών παραγόντων από στόματος κατά την έναρξη χορήγησης του bosentan, συνιστάται όμως εντατική παρακολούθηση του INR, ιδιαίτερα κατά την περίοδο έναρξης και κατά την περίοδο αύξησης της δόσης.

*Σιμβαστατίνη:* Η συγχορήγηση του bosentan 125 mg δις ημερησίως επί 5 ημέρες οδήγησε σε μείωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της σιμβαστατίνης (ένα υπόστρωμα του CYP3A4), καθώς και του ενεργού β-υδροξυοξέος μεταβολίτη της κατά 34% και 46%, αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα του bosentan δεν επηρεάστηκαν από τη συγχορήγηση σιμβαστατίνης. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο παρακολούθησης των επιπέδων της χοληστερόλης, και επακόλουθης προσαρμογής της δοσολογίας.

*Κετοконаζόλη:* Η συγχορήγηση του bosentan 62,5 mg δις ημερησίως επί 6 ημέρες με κετοконаζόλη, ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, οδήγησε σχεδόν σε διπλασιασμό των συγκεντρώσεων του bosentan στο πλάσμα. Δεν θεωρείται απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας του VRADEM. Παρόλο που δεν διαπιστώθηκαν σε μελέτες in vivo, αναμένονται παρόμοιες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις του bosentan στο πλάσμα, με τους άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (όπως η ιτρακοναζόλη ή η ριτοναβίρη). Ωστόσο, όταν συνδυάζεται με αναστολέα CYP3A4, οι ασθενείς με μειωμένο μεταβολισμό του CYP2C9 διατρέχουν κίνδυνο αύξησης των συγκεντρώσεων του bosentan στο πλάσμα που μπορεί να έχουν μεγαλύτερη ένταση, οδηγώντας έτσι σε δυνητικά επιβλαβή ανεπιθύμητα συμβάματα.

*Εποπροστενόλη:* Τα περιορισμένα στοιχεία που ελήφθησαν από μια μελέτη (AC-052-356 [BREATHE-3]) κατά την οποία 10 παιδιατρικοί ασθενείς έλαβαν συνδυασμό bosentan και εποπροστενόλης, έδειξαν ότι, μετά από χορήγηση τόσο μονήρων όσο και πολλαπλών δόσεων, οι τιμές C<sub>max</sub> και AUC του bosentan ήταν παρόμοιες στους ασθενείς που έλαβαν ή δεν έλαβαν συνεχή έγχυση εποπροστενόλης (βλ. παράγραφο 5.1).

*Σιλδεναφίλη:* Η συγχορήγηση του bosentan 125 mg δύο φορές την ημέρα (σταθερή κατάσταση) με σιλδεναφίλη 80 mg τρεις φορές την ημέρα (σταθερή κατάσταση) επί 6 ημέρες σε υγιείς εθελοντές οδήγησε σε ελάττωση της AUC της σιλδεναφίλης κατά 63% και σε αύξηση της AUC του bosentan κατά 50%. Συνιστάται προσοχή στις περιπτώσεις συγχορήγησης.

*Ταδαλαφίλη:* Το bosentan (125 mg δύο φορές την ημέρα) ελαττώνει τη συστηματική έκθεση της ταδαλαφίλης (40 mg μία φορά την ημέρα) κατά 42% και την C<sub>max</sub> κατά 27% μετά τη συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων. Η ταδαλαφίλη δεν επηρέασε την έκθεση (AUC και C<sub>max</sub>) του bosentan ή των μεταβολιτών του.

*Διγοξίνη:* Η συγχορήγηση bosentan 500 mg δύο φορές την ημέρα επί 7 ημέρες με διγοξίνη μείωσε την AUC, τη C<sub>max</sub> και τη C<sub>min</sub> της διγοξίνης κατά 12%, 9% και 23% αντίστοιχα. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής μπορεί να είναι η επαγωγή P-γλυκοπρωτεϊνών. Η αλληλεπίδραση αυτή πιθανότατα δεν έχει κλινική σημασία.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (τερατογένεση, εμβρυοτοξικότητα, βλ. παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν αξιόπιστα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του VRADEM στις εγκύους γυναίκες. Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους εξακολουθεί να παραμένει άγνωστος. Το VRADEM αντενδείκνυται στην κύηση (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

Πριν την έναρξη θεραπείας με VRADEM σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης, θα πρέπει να ελέγχεται ότι η γυναίκα δεν είναι έγκυος, να προσφέρονται κατάλληλες συμβουλές αναφορικά με αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης και να ξεκινά η χρήση αξιόπιστης μεθόδου αντισύλληψης. Τόσο οι ασθενείς όσο και όσοι δίνουν συνταγή πρέπει να γνωρίζουν ότι, λόγω δυνητικών φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων το VRADEM ενδέχεται να καταστήσει αναποτελεσματικά τα ορμονικά αντισυλληπτικά (βλ. παράγραφο 4.5). Συνεπώς, οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης δεν πρέπει να χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά (συμπεριλαμβανομένων των μορφών που χορηγούνται από του στόματος, των ενέσιμων, των διαδερμικών ή των εμφυτεύσιμων μορφών) ως μοναδική μέθοδο αντισύλληψης, αλλά πρέπει να χρησιμοποιούν κάποια πρόσθετη ή εναλλακτική αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης. Σε περίπτωση τυχόν αμφιβολίας ως προς τις συμβουλές τις σχετικές με την αντισύλληψη που θα πρέπει να προσφέρονται σε μια συγκεκριμένη ασθενή, συνιστάται επίσκεψη σε γυναικολόγο. Λόγω της δυνατότητας αποτυχίας της ορμονικής αντισύλληψης κατά τη θεραπεία με VRADEM και λαμβάνοντας επίσης υπόψη τον κίνδυνο ότι η πνευμονική υπέρταση επιδεινώνεται σοβαρά κατά την εγκυμοσύνη, κατά τη θεραπεία με VRADEM, συνιστάται η εκτέλεση δοκιμασίας κυήσεως κάθε μήνα ώστε να επιτρέπεται η έγκαιρη ανίχνευση εγκυμοσύνης.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό κατά πόσον το bosentan απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα του θηλασμού. Δεν συνιστάται ο θηλασμός κατά τη θεραπεία με VRADEM.

#### Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα έδειξαν επιδράσεις στους όρχεις (βλ. παράγραφο 5.3). Σε μελέτη που ερεύνησε τις επιδράσεις του bosentan στη λειτουργία των όρχεων σε άντρες ασθενείς με ΠΑΥ, 8 από τους 24 ασθενείς εμφάνισαν μειωμένη συγκέντρωση σπέρματος συγκριτικά με την έναρξη κατά 42% τουλάχιστον ύστερα από 3 ή 6 μήνες θεραπείας με bosentan. Με βάση αυτά τα ευρήματα και προκλινικά δεδομένα, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ότι το

bosentan έχει επιβλαβή επίδραση στη σπερματογένεση των αντρών. Στα αγόρια, δεν μπορεί να αποκλειστεί η μακροχρόνια επίπτωση στη γονιμότητα μετά από θεραπεία με bosentan.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές μελέτες για να αξιολογηθεί η άμεση επίδραση του VRADEM στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, το VRADEM μπορεί να προκαλέσει υπόταση, με συμπτώματα ζάλης, θολής όρασης ή συγκοπής, η οποία μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε 20 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, που πραγματοποιήθηκαν σε διάφορες θεραπευτικές ενδείξεις, συνολικά 2.486 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με bosentan σε ημερήσιες δόσεις που κυμαίνονταν από 100 mg έως 2000 mg ενώ 1.838 ασθενείς λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν 45 εβδομάδες. Ορίστηκαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες ως συμβάντα που εμφανίστηκαν στο 1% τουλάχιστον των ασθενών που λάμβαναν bosentan και σε συχνότητα τουλάχιστον 0,5% μεγαλύτερη από αυτήν του εικονικού φαρμάκου. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πονοκέφαλος (11,5%), οίδημα/κατακράτηση υγρών (13,2%), μη φυσιολογικές τιμές ηπατικής λειτουργίας (10,9%) και αναιμία/ μείωση αιμοσφαιρίνης (9,9%).

Η θεραπεία με bosentan συσχετίστηκε με δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις των αμινοτρανσφερασών του ήπατος και μειώσεις στη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (βλ. παράγραφο 4.4.).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε 20 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με το bosentan και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά ταξινομούνται ανάλογα με τη συχνότητά τους χρησιμοποιώντας την ακόλουθη παραδοχή: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές σε ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ του συνόλου δεδομένων και των εγκεκριμένων ενδείξεων.

| Κατηγορία οργάνου συστήματος                         | Συχνότητα  | Ανεπιθύμητη Ενέργεια   |
|--|------------|--|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος | Συχνές     | Αναιμία, μείωση αιμοσφαιρίνης (βλ. παράγραφο 4.4)  |
|  | Μη γνωστές | Αναιμία ή μειώσεις αιμοσφαιρίνης που απαιτούν μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων <sup>1</sup>            |
|  | Όχι συχνές | Θρομβοπενία <sup>1</sup>   |
|  | Όχι συχνές | Ουδετεροπενία, λευκοπενία <sup>1</sup>   |
| Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος                 | Συχνές     | Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων δερματίτιδας, κνησμού και εξάνθηματος) <sup>2</sup> |
|  | Σπάνιες    | Αναφυλαξία ή/και αγγειοοίδημα <sup>1</sup>   |

|  |             |   |
|--|-------------|---|
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                                       | Πολύ συχνές | Κεφαλαλγία <sup>3</sup>   |
|  | Συχνές      | Συγκοπή <sup>1,4</sup>  |
| Οφθαλμικές διαταραχές  | Μη γνωστές  | Θολή όραση <sup>1</sup>   |
| Καρδιακές διαταραχές   | Συχνές      | Αίσθημα παλμών <sup>1,4</sup>   |
| Αγγειακές διαταραχές   | Συχνές      | Έξαψη   |
|  | Συχνές      | Υπόταση <sup>1,4</sup>  |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Συχνές      | Ρινική συμφόρηση <sup>1</sup>   |
| Γαστρεντερικές διαταραχές  | Συχνές      | Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση<br>Διάρροια   |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων                                  | Πολύ συχνές | Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικής λειτουργίας (παράγραφος 4.4)   |
|  | Όχι συχνές  | Αυξήσεις αμινοτρανσφεράσης σχετιζόμενες με ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης ενδεχόμενης επιδείνωσης υποκείμενης ηπατίτιδας) ή/και ίκτερο <sup>1</sup> (βλ. παράγραφο 4.4) |
|  | Σπάνιες     | Κίρρωση ήπατος, ηπατική ανεπάρκεια <sup>1</sup>   |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                          | Συχνές      | Ερύθημα   |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης                    | Πολύ συχνές | Οίδημα, Κατακράτηση υγρών <sup>5</sup>  |

<sup>1</sup> Τα δεδομένα προέρχονται από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, οι συχνότητες βασίζονται σε στατιστικό μοντέλο δεδομένων από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές.

<sup>2</sup> Αντιδράσεις υπερευαισθησίας αναφέρθηκαν στο 9,9% των ασθενών που λάμβαναν bosentan και στο 9,1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

<sup>3</sup> Κεφαλαλγία αναφέρθηκε στο 11,5% των ασθενών που λάμβαναν bosentan και στο 9,8% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

<sup>4</sup> Αυτοί οι τύποι αντιδράσεων μπορούν επίσης να συσχετιστούν με την υποκείμενη νόσο.

<sup>5</sup> Οίδημα ή κατακράτηση υγρών αναφέρθηκε στο 13,2% των ασθενών που λάμβαναν bosentan και στο 10,9% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία στην αγορά αναφέρθηκαν σπάνιες περιπτώσεις ανεξήγητης ηπατικής κίρρωσης μετά από παρατεταμένη θεραπεία με VRADEM σε ασθενείς με πολλαπλές συννοσηρότητες και θεραπείες με φαρμακευτικά προϊόντα. Υπήρξαν επίσης σπάνιες αναφορές ηπατικής ανεπάρκειας. Αυτές οι περιπτώσεις ενισχύουν τη σημασία της αυστηρής τήρησης του μηνιαίου χρονοδιαγράμματος για παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας στη διάρκεια της θεραπείας με VRADEM (βλ. παράγραφο 4.4).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

### Μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς

Το προφίλ ασφάλειας στην πρώτη μη ελεγχόμενη μελέτη για παιδιατρικούς ασθενείς που πραγματοποιήθηκε με το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (BREATHE-3: n = 19, διάμεση ηλικία 10 ετών [εύρος 3-15 ετών], ανοιχτής επισήμανσης bosentan 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως, διάρκεια θεραπείας 12 εβδομάδες) ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στις πιλοτικές δοκιμές σε ενήλικους ασθενείς με ΠΑΥ. Στην BREATHE-3, οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν έξαψη (21%), κεφαλαλγία και μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (έκαστη 16%).

Συγκεντρωτική ανάλυση μη ελεγχόμενων παιδιατρικών μελετών που πραγματοποιήθηκαν στην ΠΑΥ με bosentan 32 mg διασπειρόμενο δισκίο (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Επέκταση) συμπεριέλαβε συνολικά 100 παιδιά που λάμβαναν bosentan 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως (n = 33), 2 mg/kg τρεις φορές ημερησίως (n = 31) ή 4 mg/kg δύο φορές ημερησίως (n = 36). Κατά την εγγραφή στη μελέτη, έξι ασθενείς ήταν μεταξύ 3 μηνών και 1 έτους, 15 παιδιά ήταν μεταξύ 1 και λιγότερο από 2 ετών και 79 ήταν μεταξύ 2 και 12 ετών. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 71,8 εβδομάδες (εύρος 0,4–258 εβδομάδες).

Το προφίλ ασφάλειας σε αυτήν τη συγκεντρωτική ανάλυση μη ελεγχόμενων παιδιατρικών μελετών ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε στις πιλοτικές δοκιμές σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ, με εξαίρεση τις λοιμώξεις, που αναφέρονταν συχνότερα απ' ό,τι στους ενήλικες (69,0% έναντι 41,3%). Αυτή η διαφορά στη συχνότητα των λοιμώξεων μπορεί να οφείλεται εν μέρει στη μεγαλύτερη διάρκεια της διάμεσης έκθεσης στη θεραπεία στον παιδιατρικό πληθυσμό (διάμεση διάρκεια 71,8 εβδομάδες) συγκριτικά με τον πληθυσμό των ενηλίκων (διάμεση διάρκεια 17,4 εβδομάδες). Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού (25%), η πνευμονική (αρτηριακή) υπέρταση (20%), η ρινοφαρυγγίτιδα (17%), η πυρεξία (15%), ο έμετος (13%), η βρογχίτιδα (10%), το κοιλιακό άλγος (10%) και η διάρροια (10%). Δεν υπήρχε σχετική διαφορά στις συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ ασθενών ηλικίας άνω και κάτω των 2 ετών, ωστόσο το εύρημα αυτό βασίζεται μόνο σε 21 παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών, συμπεριλαμβανομένων 6 ασθενών ηλικίας από 3 μηνών έως 1 έτους. Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με ανωμαλίες του ήπατος και αναιμία/μείωση αιμοσφαιρίνης εκδηλώθηκαν στο 9% και 5% των ασθενών, αντίστοιχα.

Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με ΕΠΥΝ (FUTURE-4), συνολικά 13 νεογνά έλαβαν διασπειρόμενο δισκίο bosentan σε δόση 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως (8 ασθενείς λάμβαναν εικονικό φάρμακο). Η διάμεση διάρκεια θεραπείας με bosentan και εικονικό φάρμακο ήταν αντίστοιχα 4,5 ημέρες (εύρος 0,5–10,0 ημέρες) και 4,0 ημέρες (εύρος 2,5-6,5 ημέρες). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς που λάμβαναν bosentan και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα, ήταν αναιμία ή μείωση της αιμοσφαιρίνης (7 και 2 ασθενείς), γενικευμένο οίδημα (3 και 0 ασθενείς) και έμετος (2 και 0 ασθενείς).

### Εργαστηριακές διαταραχές

#### *Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας*

Στο κλινικό πρόγραμμα μελετών, γενικά εμφανίστηκαν δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις στις αμινοτρανσφεράσες ήπατος μέσα στις πρώτες 26 εβδομάδες θεραπείας, αναπτύχθηκαν συνήθως σταδιακά και ήταν κυρίως ασυμπτωματικές. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, υπήρξαν σπάνιες αναφορές κίρρωσης του ήπατος και ηπατικής ανεπάρκειας.

Ο μηχανισμός αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας είναι άγνωστος. Αυτή η αύξηση των αμινοτρανσφερασών μπορεί να αναστραφεί αυθόρμητα ενόσω συνεχίζεται η θεραπεία με δόσεις συντήρησης του VRADEM ή μετά από μείωση της δοσολογίας, ενδέχεται όμως να χρειαστεί προσωρινή διακοπή ή οριστικός τερματισμός της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Στις 20 ολοκληρωμένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, παρατηρήθηκε αύξηση των ηπατικών αμινοτρανσφερασών σε τιμές ίσες ή μεγαλύτερες από το 3 x ΑΦΤ στο 11,2% των ασθενών που έλαβαν bosentan σε σύγκριση με 2,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις έως  $\geq 8 \times \text{ULN}$  στο 3,6% των ασθενών που λάμβαναν bosentan και 0,4% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι αυξήσεις των αμινοτρανσφερασών σχετίστηκαν με αυξημένη χολερυθρίνη ( $\geq 2 \times \text{ULN}$ ) χωρίς αποδεικτικά στοιχεία απόφραξης των χοληφόρων στο 0,2% (5 ασθενείς) με το bosentan και στο 0,3% (6 ασθενείς) με το εικονικό φάρμακο.

Στη συγκεντρωτική ανάλυση 100 ασθενών με ΠΑΥ από τις μη ελεγχόμενες παιδιατρικές μελέτες FUTURE 1/2 και FUTURE 3/Επέκταση, παρατηρήθηκε αύξηση των αμινοτρανσφερασών ήπατος  $\geq 3 \times \text{ULN}$  στο 2% των ασθενών.

Στη μελέτη FUTURE-4 που συμπεριέλαβε 13 νεογνά με ΕΠΥΝ που λάμβαναν bosentan 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως για λιγότερο από 10 ημέρες (εύρος 0,5–10,0 ημέρες) δεν εμφανίστηκαν περιστατικά με αμινοτρανσφεράσες ήπατος  $\geq 3 \times \text{ULN}$  στη διάρκεια της θεραπείας, ωστόσο εμφανίστηκε ένα περιστατικό ηπατίτιδας 3 ημέρες μετά το τέλος της θεραπείας με bosentan.

#### *Αιμοσφαιρίνη*

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες, μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης έως κάτω από 10 g/dL συγκριτικά με τις αρχικές τιμές αναφέρθηκε στο 8,0% των ασθενών που λάμβαναν bosentan και στο 3,9% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη συγκεντρωτική ανάλυση 100 παιδιών με ΠΑΥ από τις μη ελεγχόμενες παιδιατρικές μελέτες FUTURE 1/2 και FUTURE 3/Επέκταση, μείωση της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης συγκριτικά με τις αρχικές τιμές έως και κάτω από 10 g/dL αναφέρθηκε στο 10,0% των ασθενών. Δεν υπήρξε καμία μείωση σε τιμή κάτω από 8 g/dL.

Στη μελέτη FUTURE-4, 6 από 13 νεογνά με ΕΠΥΝ που λάμβαναν bosentan εμφάνισαν μείωση της αιμοσφαιρίνης από τιμή εντός του εύρους αναφοράς κατά την έναρξη σε τιμή κάτω από το κατώτερο όριο του φυσιολογικού στη διάρκεια της θεραπείας.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585 Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Το bosentan χορηγήθηκε σε μεμονωμένες δόσεις ως και τα 2400 mg σε υγιή άτομα και σε δόσεις ως και τα 2000 mg/ημέρα επί 2 μήνες σε ασθενείς με άλλη νόσο, πλην της αρτηριακής υπέρτασης. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση ήταν κεφαλαλγία ελαφράς έως μέτριας έντασης.

Υπερβολικά μεγάλες δόσεις ενδέχεται να οδηγήσουν σε έντονη υπόταση, για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτείται ενεργή καρδιαγγειακή υποστήριξη. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, αναφέρθηκε μία περίπτωση υπερδοσολογίας, στην οποία ένας άρρενας έφηβος ασθενής έλαβε 10.000 mg bosentan. Είχε συμπτώματα ναυτίας, εμέτου, υπότασης, ζάλης, εφίδρωσης και θολής όρασης. Ανένηψε εντελώς εντός 24 ωρών, με

υποστήριξη της πίεσης του αίματος. Σημείωση: το bosentan δεν απομακρύνεται μέσω της αιμοκάθαρσης.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλα αντυπερτασικά, κωδικός ATC: C02KX01

#### Μηχανισμός δράσης

Το bosentan είναι ένας διπλός ανταγωνιστής υποδοχέων ενδοθηλίνης (dual endothelin receptor antagonist – ERA) με χημική συγγένεια για αμφότερους τους υποδοχείς της ενδοθηλίνης A και B (ETA και ETB). Το bosentan μειώνει τόσο τις πνευμονικές όσο και τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις, οδηγώντας σε αυξημένη καρδιακή παροχή, χωρίς αύξηση της καρδιακής συχνότητας.

Η νευροορμόνη ενδοθηλίνη-1 (ET-1) αποτελεί μία από τις ισχυρότερες γνωστές αγγειοσυσπαστικές ουσίες και μπορεί επίσης να προάγει την ίνωση, τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, την καρδιακή υπερτροφία και την αναδιαμόρφωση, ενώ έχει προ-φλεγμονώδη δράση. Οι επιδράσεις αυτές επάγονται μέσω της σύνδεσης της ενδοθηλίνης με τους υποδοχείς ET<sub>A</sub> και ET<sub>B</sub> που βρίσκονται στο ενδοθήλιο και στα κύτταρα των λείων μυών των αγγείων. Οι συγκεντρώσεις της ET-1 στους ιστούς και στο πλάσμα αυξάνονται σε πολλές καρδιαγγειακές διαταραχές και νόσους του συνδετικού ιστού, συμπεριλαμβανομένης της ΠΑΥ, του σκληροδέρματος, της οξείας και της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, της ισχαιμίας του μυοκαρδίου, της συστηματικής υπέρτασης και της αρτηριοσκλήρυνσης, πράγμα που υποδηλώνει ότι η ET-1 παίζει παθολόγο ρόλο σε αυτές τις ασθένειες. Σε περιπτώσεις ΠΑΥ και καρδιακής ανεπάρκειας, και απουσία ανταγωνισμού των υποδοχέων της ενδοθηλίνης, οι αυξημένες συγκεντρώσεις της ET-1 συσχετίζονται ισχυρώς με τη βαρύτητα και την πρόγνωση αυτών των νόσων.

Το bosentan ανταγωνίζεται τη σύνδεση της ET-1 και άλλων πεπτιδίων ET σε αμφότερους υποδοχείς ET<sub>A</sub> και ET<sub>B</sub>, με ελαφρώς μεγαλύτερη συγγένεια για τους υποδοχείς ET<sub>A</sub> ( $K_i = 4,1-43$  nanomolar) παρά για τους υποδοχείς ET<sub>B</sub> ( $K_i = 38-730$  nanomolar). Το bosentan ανταγωνίζεται ειδικά τους υποδοχείς ET και δεν δεσμεύει άλλους υποδοχείς.

#### Αποτελεσματικότητα

##### *Ζωικά μοντέλα*

Σε ζωικά μοντέλα πνευμονικής υπέρτασης, η χρόνια από στόματος χορήγηση bosentan μείωσε τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις και ανέστρεψε την πνευμονική αγγειακή υπερτροφία και την υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας. Σε ένα ζωικό μοντέλο πνευμονικής ίνωσης, το bosentan μείωσε την εναπόθεση κολλαγόνου στους πνεύμονες.

##### *Αποτελεσματικότητα σε ενήλικες ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση*

Δύο τυχαίοποιημένες, διπλά τυφλές πολυκεντρικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες έχουν διεξαχθεί σε 32 (μελέτη AC-052-351) και 213 (μελέτη AC-052-352 [BREATHE-1]) ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ λειτουργικής κατηγορίας III–IV κατά WHO (πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση ή πνευμονική υπέρταση οφειλόμενη κυρίως στο σκληρόδερμα). Μετά από 4 εβδομάδες χορήγησης bosentan 62,5 mg δις ημερησίως, οι δόσεις συντήρησης που μελετήθηκαν στις μελέτες αυτές ήταν 125 mg δις ημερησίως στη μελέτη AC-052-351 και 125 mg δις ημερησίως και 250 mg δις ημερησίως στη μελέτη AC-052-352.

Το bosentan προστέθηκε στην τρέχουσα θεραπεία των ασθενών, η οποία μπορούσε να περιλαμβάνει συνδυασμό αντιπηκτικών, αγγειοδιασταλτικών (π.χ. αποκλειστές διαύλων



ασβεστίου), διουρητικών, οξυγόνου και διγοξίνης, αλλά όχι εποπροστενόλης. Η ομάδα των ασθενών ελέγχου έλαβε εικονικό φάρμακο επιπλέον της τρέχουσας θεραπείας.

Το κύριο τελικό σημείο κάθε μελέτης ήταν η μεταβολή της απόστασης βάδισης εντός 6 λεπτών, μετά από 12 εβδομάδες στην πρώτη μελέτη και 16 εβδομάδες στη δεύτερη μελέτη. Και στις δύο μελέτες, η θεραπεία με bosentan οδήγησε σε σημαντική αύξηση στην ανοχή στην κόπωση. Οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο αυξήσεις στην απόσταση βάδισης, σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές ήταν 76 μέτρα ( $p = 0,02$ , t -test) και 44 μέτρα ( $p = 0,0002$ , U test των Mann-Whitney) στο κύριο τελικό σημείο κάθε μελέτης, αντίστοιχα. Οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, 125 mg δις ημερησίως και 250 mg δις ημερησίως, δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, διαπιστώθηκε όμως μια τάση βελτίωσης της ανοχής στην κόπωση στην ομάδα που έλαβε 250 mg δις ημερησίως.

Η βελτίωση στην απόσταση βάδισης ήταν προφανής μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, ήταν σαφώς εμφανής μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας και διατηρήθηκε για διάστημα μέχρι και 28 εβδομάδων διπλά τυφλής θεραπείας σε ένα υποσύνολο του πληθυσμού των ασθενών.

Σε μια αναδρομική ανάλυση δεδομένων ανταπόκρισης στη θεραπεία βασισμένη στη μεταβολή της απόστασης βάδισης, της λειτουργικής κατηγορίας WHO και της δύσπνοιας των 95 ασθενών οι οποίοι εντάχθηκαν τυχαία στην ομάδα bosentan 125 mg δις ημερησίως, στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, βρέθηκε ότι κατά την 8η εβδομάδα, 66 ασθενείς εμφάνισαν βελτίωση, 22 παρέμειναν σταθεροί και 7 εμφάνισαν επιδείνωση. Από τους 22 ασθενείς που παρέμειναν σταθεροί κατά την 8η εβδομάδα, οι 6 εμφάνισαν βελτίωση κατά την 12/16 εβδομάδα και 4 εμφάνισαν επιδείνωση σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές. Από τους 7 ασθενείς που εμφάνισαν επιδείνωση κατά την 8η εβδομάδα, 3 εμφάνισαν βελτίωση κατά τη 12/16 εβδομάδα και 4 εμφάνισαν επιδείνωση σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές.

Οι επεμβατικές αιμοδυναμικές παράμετροι αξιολογήθηκαν μόνο στην πρώτη μελέτη. Η θεραπεία με bosentan οδήγησε σε σημαντική αύξηση του καρδιακού δείκτη, η οποία σχετιζόταν με σημαντική μείωση στην πίεση της πνευμονικής αρτηρίας, στις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις και στη μέση πίεση του δεξιού κόλπου.

Κατά τη θεραπεία με bosentan παρατηρήθηκε μείωση των συμπτωμάτων της ΠΑΥ. Η μέτρηση της δύσπνοιας κατά τις δοκιμασίες βάδισης έδειξε βελτίωση στους ασθενείς που έλαβαν bosentan. Στη μελέτη AC-052-352, το 92% των 213 ασθενών ταξινομήθηκαν αρχικά στη λειτουργική κατηγορία III και το 8% στην κατηγορία IV κατά WHO. Η θεραπεία με bosentan οδήγησε σε βελτίωση της λειτουργικής κατάταξης κατά WHO στο 42,4% των ασθενών (εικονικό φάρμακο 30,4%). Η συνολική αλλαγή της λειτουργικής κατάταξης κατά WHO στη διάρκεια και των δύο μελετών ήταν σημαντικά καλύτερη μεταξύ των ασθενών που έλαβαν bosentan σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η θεραπεία με bosentan συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του ποσοστού κλινικής επιδείνωσης σε σύγκριση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο, μετά από 28 εβδομάδες (10,7% έναντι 37,1% αντίστοιχα,  $p = 0,0015$ ).

Σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (AC-052-364; EARLY), 185 ασθενείς με ΠΑΥ λειτουργικής κατηγορίας II κατά WHO (435 μέτρα μέση απόσταση βάδισης 6 λεπτών κατά την έναρξη της θεραπείας) έλαβαν bosentan 62,5 mg δύο φορές την ημέρα για τέσσερις εβδομάδες, και στη συνέχεια 125 mg δύο φορές την ημέρα ( $n=93$ ) ή εικονικό φάρμακο ( $n=92$ ) για έξι μήνες. Οι ασθενείς που εισήχθησαν στην μελέτη είτε δεν είχαν λάβει θεραπεία για ΠΑΥ ( $n=156$ ) ή λάμβαναν σταθερή δόση σιλденаφίλης ( $n=29$ ). Τα δύο κύρια καταληκτικά σημεία ήταν η επί τοις εκατό μεταβολή στην πνευμονική αγγειακή αντίσταση (PVR) σε σχέση με την έναρξη της θεραπείας και η μεταβολή της απόστασης βάδισης 6-λεπτών τον έκτο μήνα σε σχέση με την έναρξη της θεραπείας, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στον παρακάτω πίνακα απεικονίζεται η προκαθορισμένη ανάλυση πρωτοκόλλου.

|                                | PVR (dyn.sec/cm <sup>5</sup> ) |                 | Απόσταση βάρδισης 6 λεπτών (m) |                 |
|--------------------------------|--------------------------------|-----------------|--------------------------------|-----------------|
|                                | Εικονικό φάρμακο (n=88)        | Bosentan (n=80) | Εικονικό φάρμακο (n=91)        | Bosentan (n=86) |
| Έναρξη (BL); μέση (SD)         | 802 (365)                      | 851 (535)       | 431 (92)                       | 443 (83)        |
| Μεταβολή από έναρξη; μέση (SD) | 128 (465)                      | -69 (475)       | -8 (79)                        | 11 (74)         |
| Επίδραση θεραπείας             | -22,6%                         |                 | 19                             |                 |
| 95% CL                         | -34, -10                       |                 | -4, 42                         |                 |
| P-value                        | < 0,0001                       |                 | 0,0758                         |                 |

CL = όριο εμπιστοσύνης, PVR = πνευμονική αγγειακή αντίσταση, SD = απόκλιση

Η θεραπεία με bosentan σχετίστηκε με μείωση του ρυθμού κλινικής επιδείνωσης, οριζόμενης ως συνδυασμός της προόδου των συμπτωμάτων, των νοσηλειών για ΠΑΥ και θανάτου, έναντι του εικονικού φαρμάκου (αναλογική μείωση κινδύνου 77%, 95% CI 20%–94%,  $p = 0,0114$ ). Η θεραπευτική επίδραση συνίσταται στην βελτίωση της προόδου των συνιστώντων συμπτωμάτων. Υπήρξε μία νοσηλεία σχετιζόμενη με επιδείνωση της ΠΑΥ στην ομάδα του bosentan και τρεις νοσηλείες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ένας μόνο θάνατος σημειώθηκε σε κάθε θεραπευτική ομάδα κατά τη διάρκεια της περιόδου των 6 μηνών της διπλά τυφλής μελέτης, συνεπώς δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα για την επιβίωση.

Τα μακροχρόνια δεδομένα προέκυψαν από το σύνολο των 173 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με bosentan στην ελεγχόμενη φάση και/ή άλλαξαν από το εικονικό φάρμακο σε bosentan κατά τη φάση επέκτασης ανοιχτής επισήμανσης της μελέτης EARLY. Η μέση διάρκεια έκθεσης στη θεραπεία με bosentan ήταν  $3,6 \pm 1,8$  έτη (έως 6,1 έτη), με το 73% των ασθενών να λαμβάνουν θεραπεία για τουλάχιστον 3 έτη και το 62% για τουλάχιστον 4 έτη. Οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν επιπλέον θεραπεία της ΠΑΥ, όπως απαιτείται στην επέκταση ανοιχτής επισήμανσης. Στην πλειονότητα των ασθενών διαγνώστηκε ιδιοπαθής ή κληρονομική ΠΑΥ (61%). Γενικά, το 78% των ασθενών παρέμειναν στη λειτουργική κατηγορία WHO II. Οι εκτιμήσεις για την επιβίωση κατά Kaplan-Meier ήταν 90% και 85% 3 και 4 έτη μετά την έναρξη της θεραπείας αντίστοιχα. Κατά το ίδιο χρονικό σημείο, το 88% και το 79% των ασθενών δεν παρουσίασαν επιδείνωση της ΠΑΥ (οριζόμενη ως θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας, μεταμόσχευση πνεύμονα, κολπική διαφραγματοστομία ή έναρξη ενδοφλέβιας ή υποδόριας θεραπείας με προστανοειδή). Η σχετική συμβολή της προηγούμενης θεραπείας με εικονικό φάρμακο κατά τη διπλά τυφλή φάση καθώς και η συμβολή των λοιπών φαρμάκων που ξεκίνησαν κατά τη διάρκεια της περιόδου επέκτασης ανοιχτής επισήμανσης δεν είναι γνωστή.

Σε μία προοπτική, πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (AC-052-405 [BREATHE-5]), ασθενείς με ΠΑΥ Κατηγορίας III κατά την WHO και φυσιολογία Eisenmenger σχετιζόμενη με συγγενή καρδιοπάθεια έλαβαν το bosentan 62,5 mg δύο φορές την ημέρα για 4 εβδομάδες, στη συνέχεια έλαβαν 125 mg δύο φορές την ημέρα για άλλες 12 εβδομάδες ( $n = 37$ , 31 εκ των οποίων είχαν αμφίδρομη αναστόμωση, κυρίως από δεξιά προς αριστερά). Ο κύριος σκοπός ήταν να καταδειχθεί ότι το bosentan δεν επιδείνωνε την υποξαιμία. Μετά από 16 εβδομάδες, ο μέσος κορεσμός του οξυγόνου αυξήθηκε στην ομάδα του bosentan κατά 1,0% (95% CI -0,7, 2,8%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ( $n = 17$  ασθενείς), καταδεικνύοντας ότι το bosentan δεν επιδείνωνε την υποξαιμία. Η μέση πνευμονική αγγειακή αντίσταση ελαττώθηκε

σημαντικά στην ομάδα του bosentan (με μια κυρίαρχη δράση η οποία παρατηρήθηκε στην υποομάδα ασθενών με αμφίδρομη ενδοκαρδιακή αναστόμωση). Μετά από 16 εβδομάδες, η μέση διορθωμένη ως προς το εικονικό φάρμακο αύξηση στην απόσταση βάρδισης 6 λεπτών ήταν 53 μέτρα ( $p = 0,0079$ ), αντικατοπτρίζοντας βελτίωση της ανοχής στην κόπωση. Είκοσι έξι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν bosentan κατά τη φάση παράτασης ανοιχτής επισήμανσης διάρκειας 24 εβδομάδων (AC-052-409) της μελέτης BREATHE-5 (μέση διάρκεια θεραπείας =  $24,4 \pm 2,0$  εβδομάδες) και σε γενικές γραμμές διατηρήθηκε η αποτελεσματικότητα.

Μια ανοιχτή, μη συγκριτική μελέτη (AC-052-362 [BREATHE-4]) διεξήχθη σε 16 ασθενείς με ΠΑΥ λειτουργικής κατηγορίας III κατά την WHO σχετιζόμενη με λοίμωξη HIV. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με bosentan 62,5 mg δύο φορές την ημέρα για 4 εβδομάδες ακολουθούμενη από 125 mg δύο φορές την ημέρα για άλλες 12 εβδομάδες. Μετά από 16 εβδομάδες θεραπεία, υπήρξαν σημαντικές βελτιώσεις από τις αρχικές τιμές στην ανοχή στην κόπωση: η μέση αύξηση σε δοκιμή βάρδισης 6 λεπτών ήταν 91,4 μέτρα από 332,6 μέτρα κατά μέσο όρο από την αρχική τιμή ( $p < 0,001$ ). Δεν μπορεί να εξαχθεί επίσημο συμπέρασμα σχετικά με τις επιδράσεις του bosentan στην αποτελεσματικότητα αντιρετροϊκών φαρμάκων (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Δεν υπάρχουν μελέτες που να καταδεικνύουν ευνοϊκή επίδραση της θεραπείας με bosentan στην επιβίωση. Όμως, έχει καταγραφεί η μακροχρόνια κατάσταση υγείας και των 235 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με bosentan σε δύο πιλοτικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (AC-052-351 και AC-052-352) και/ή στις δύο μη-ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, ανοιχτής επισήμανσης επεκτάσεις αυτών των μελετών. Η μέση διάρκεια έκθεσης στο bosentan ήταν  $1,9$  χρόνια  $\pm 0,7$  χρόνια [ελάχιστη 0,1 χρόνια, μέγιστη 3,3 χρόνια] και οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για μέση διάρκεια  $2,0 \pm 0,6$  χρόνων. Η πλειονότητα των ασθενών διαγνώστηκαν ως έχοντες πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση (72%) και ήταν λειτουργικού σταδίου III κατά την WHO (84%). Στο σύνολο αυτού του πληθυσμού, οι εκτιμήσεις για την επιβίωση κατά Kaplan-Meier ήταν 93% και 84% 1 και 2 χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με bosentan, αντίστοιχα. Οι εκτιμήσεις επιβίωσης ήταν χαμηλότερες στην υποομάδα των ασθενών με ΠΑΥ δευτεροπαθή στη συστηματική σκλήρυνση. Οι εκτιμήσεις αυτές μπορεί να επηρεάστηκαν από την έναρξη θεραπείας με εποπροστενόλη σε 43 από τους 235 ασθενείς.

#### *Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε παιδιά με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση*

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

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία bosentan αξιολογήθηκαν σε μια ανοιχτή, μη ελεγχόμενη μελέτη σε 19 παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΑΥ ηλικίας 3 έως 15 ετών. Αυτή η μελέτη αρχικά σχεδιάστηκε ως φαρμακοκινητική μελέτη (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς είχαν πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση (10 ασθενείς) ή ΠΑΥ σχετιζόμενη με συγγενείς καρδιοπάθειες (9 ασθενείς) και ανήκαν αρχικά είτε στη λειτουργική κατηγορία II ( $n = 15$ , 79%) είτε στην κατηγορία III ( $n = 4$ , 21%) κατά WHO. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες ανάλογα με το σωματικό τους βάρος και λάμβαναν δόσεις bosentan περίπου 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως επί 12 εβδομάδες. Οι μισοί από τους ασθενείς κάθε ομάδας ελάμβαναν ήδη εποπροστενόλη ενδοφλεβίως και η δόση της εποπροστενόλης παρέμεινε σταθερή καθόλη τη διάρκεια της μελέτης.

Οι αιμοδυναμικές παράμετροι μετρήθηκαν σε 17 ασθενείς. Η μέση αύξηση του καρδιακού δείκτη, σε σχέση με την αρχική κατάσταση, ήταν  $0,5$  L/min/m<sup>2</sup>, η μέση ελάττωση της μέσης πνευμονικής αρτηριακής πίεσης ήταν 8 mmHg και η μέση ελάττωση της PVR ήταν 389 dyn·sec·cm<sup>-5</sup>. Αυτές οι αιμοδυναμικές βελτιώσεις σε σχέση με την αρχική κατάσταση ήταν παρόμοιες είτε με, είτε χωρίς συγχορήγηση εποπροστενόλης. Οι μεταβολές στις παραμέτρους των δοκιμασιών άσκησης στην εβδομάδα 12, σε σχέση με την αρχική κατάσταση, ήταν ευρέως μεταβλητές και καμία δεν ήταν σημαντική.

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

Η FUTURE 1 ήταν μια ανοιχτής επισήμανσης, μη ελεγχόμενη μελέτη που πραγματοποιήθηκε με το διασπειρόμενο δισκίο του bosentan το οποίο χορηγήθηκε σε δόση συντήρησης 4 mg/kg δύο φορές ημερησίως σε 36 ασθενείς από 2 έως 11 ετών. Αρχικά σχεδιάστηκε ως φαρμακοκινητική μελέτη (βλ. παράγραφο 5.2). Κατά την έναρξη, οι ασθενείς είχαν ιδιοπαθή (31 ασθενείς [86%]) ή οικογενή (5 ασθενείς [14%]) ΠΑΥ και ανήκαν στη λειτουργική κατηγορία II (n = 23, 64%) ή την κατηγορία III (n = 13, 36%) κατά WHO. Στη μελέτη FUTURE 1, η διάμεση έκθεση στη θεραπεία της μελέτης ήταν 13,1 εβδομάδες (εύρος: 8,4 έως 21,1). 33 από αυτούς τους ασθενείς έλαβαν συνεχόμενη θεραπεία με διασπειρόμενα δισκία bosentan σε δόση 4 mg/kg δύο φορές ημερησίως στη μη ελεγχόμενη φάση επέκτασης FUTURE 2 για διάμεση συνολική διάρκεια θεραπείας 2,3 ετών (εύρος: 0,2 έως 5,0 ετών). Στην έναρξη της μελέτης FUTURE 1, 9 ασθενείς λάμβαναν εποπροστενόλη. 9 ασθενείς έλαβαν για πρώτη φορά αγωγή ειδική για την ΠΑΥ στη διάρκεια της μελέτης. Η εκτίμηση για την επιδείνωση της ΠΑΥ κατά Kaplan-Meier για απουσία συμβάντων (θάνατος, μεταμόσχευση πνεύμονα ή νοσηλεία λόγω επιδείνωσης της ΠΑΥ) σε 2 έτη ήταν 78,9%. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης στα 2 έτη ήταν 91,2%.

## FUTURE 3 (AC-052-373)

Σε αυτήν την τυχαιοποιημένη μελέτη ανοιχτής επισήμανσης με bosentan 32 mg διασπειρόμενο δισκίο, 64 παιδιά με σταθερή ΠΑΥ ηλικίας από 3 μηνών έως 11 ετών τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία 24 εβδομάδων με bosentan 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως (n = 33) ή 2 mg/kg τρεις φορές ημερησίως (n = 31). 43 (67,2%) ήταν ≥ 2 έως 11 ετών, 15 (23,4%) ήταν μεταξύ 1 και 2 ετών και 6 (9,4%) ήταν μεταξύ 3 μηνών και 1 έτους. Η μελέτη αρχικά σχεδιάστηκε ως φαρμακοκινητική μελέτη (βλ. παράγραφο 5.2) και τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν μόνο διερευνητικά. Η αιτιολογία της ΠΑΥ, σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση Dana Point, περιελάμβανε την ιδιοπαθή ΠΑΥ (46%), την κληρονομική ΠΑΥ (3%), τη σχετιζόμενη ΠΑΥ ύστερα από διορθωτική καρδιακή χειρουργική επέμβαση (38%) και ΠΑΥ σχετιζόμενη με συγγενή καρδιοπάθεια σχετιζόμενη με αναστομώσεις της συστηματικής-προς-πνευμονική κυκλοφορίας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Eisenmenger (13%). Οι ασθενείς ανήκαν στη λειτουργική κατηγορία I (n = 19, 29%), την κατηγορία II (n = 27, 42%) ή την κατηγορία III (n = 18, 28%) κατά WHO κατά την έναρξη της θεραπείας της μελέτης. Κατά την είσοδο στη μελέτη, οι ασθενείς λάμβαναν θεραπείες για την ΠΑΥ, (συχνότερα αναστολέα της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 [σιλденаφίλη] μόνο [35,9%], bosentan μόνο [10,9%] και συνδυασμό bosentan, ιλοπρόστης και σιλденаφίλης στο 10,9% των ασθενών) και συνέχισαν τη θεραπεία τους για την ΠΑΥ στη διάρκεια της μελέτης.

Κατά την έναρξη της μελέτης, λιγότεροι από τους μισούς συμμετέχοντες ασθενείς (45,3% [29/64]) έλαβαν θεραπεία με bosentan μόνο χωρίς να συνδυαστεί με άλλη θεραπεία για την ΠΑΥ. Το 40,6% (26/64) συνέχισε να λαμβάνει μονοθεραπεία με bosentan στη διάρκεια 24 εβδομάδων της θεραπείας της μελέτης χωρίς να εμφανιστεί επιδείνωση της ΠΑΥ. Η ανάλυση του συνολικού πληθυσμού (64 ασθενείς) έδειξε ότι η πλειονότητα είχε παραμείνει τουλάχιστον σταθερή (δηλαδή, χωρίς επιδείνωση) με βάση την αξιολόγηση με λειτουργικές κατηγορίες κατά WHO ειδικά για μη παιδιατρικούς πληθυσμούς (97% δύο φορές ημερησίως, 100% τρεις φορές ημερησίως) και τη συνολική κλινική εντύπωση των ιατρών (94% δύο φορές ημερησίως, 93% τρεις φορές ημερησίως) στη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Η εκτίμηση για την επιδείνωση της ΠΑΥ κατά Kaplan-Meier για απουσία συμβάντων (θάνατος, μεταμόσχευση πνεύμονα ή νοσηλεία λόγω επιδείνωσης της ΠΑΥ) σε 24 εβδομάδες ήταν 96,9% και 96,7% στις ομάδες δόσεων δύο φορές ημερησίως και τρεις φορές ημερησίως, αντίστοιχα.

Δεν υπήρχε κανένα στοιχείο κλινικού οφέλους με τη δόση 2 mg/kg τρεις φορές ημερησίως συγκριτικά με τη δόση 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως.

*Μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε νεογνά με εμμένουσα πνευμονική υπέρταση νεογνού (ΕΠΥΝ):*

FUTURE 4 (AC-052-391)

Πρόκειται για μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη μελέτη σε πρόωρα και τελειόμνη νεογνά (ηλικία κύησης 36–42 εβδομάδων) με ΕΠΥΝ. Οι ασθενείς με υποβέλτιστη ανταπόκριση στο εισπνεόμενο νιτρικό οξείδιο (iNO), παρά τις τουλάχιστον 4 ώρες συνεχούς θεραπείας, έλαβαν διασπειρόμενα δισκία bosentan σε δόση 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως (N = 13) ή έλαβαν εικονικό φάρμακο (N = 8) μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ως συμπληρωματική θεραπεία παράλληλα με το iNO έως την πλήρη διακοπή του iNO ή έως την αποτυχία της θεραπείας (που ορίζεται ως ανάγκη για εξωσωματική οξυγόνωση με μεμβράνη [ECMO] ή έναρξη εναλλακτικού πνευμονικού αγγειοδιασταλτικού) για μέγιστο διάστημα 14 ημερών.

Η διάμεση διάρκεια έκθεσης στη θεραπεία της μελέτης ήταν 4,5 (εύρος: 0,5–10,0) ημέρες στην ομάδα του bosentan και 4,0 (εύρος: 2,5–6,5) ημέρες στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Τα αποτελέσματα δεν υπέδειξαν πρόσθετο όφελος του bosentan σε αυτόν τον πληθυσμό:

- Ο διάμεσος χρόνος έως την πλήρη διακοπή του iNO ήταν 3,7 ημέρες (95% όρια εμπιστοσύνης [CLs] 1,17, 6,95) με το bosentan και 2,9 ημέρες (95% CLs 1,26, 4,23) με το εικονικό φάρμακο (p = 0,34).
- Ο διάμεσος χρόνος έως την πλήρη διακοπή του μηχανικού αερισμού ήταν 10,8 ημέρες (95% CLs 3,21, 12,21 ημέρες) με το bosentan και 8,6 ημέρες (95% CLs 3,71, 9,66 ημέρες) με το εικονικό φάρμακο (p = 0,24).
- Ένας ασθενής στην ομάδα του bosentan εκδήλωσε αποτυχία της θεραπείας (υπήρξε ανάγκη για ECMO με βάση τον ορισμό του πρωτοκόλλου), που δηλώθηκε με βάση τις αυξανόμενες τιμές του δείκτη οξυγόνωσης εντός 8 ωρών μετά την πρώτη δόση του φαρμάκου της μελέτης. Αυτός ο ασθενής ανάρρωσε κατά την περίοδο παρακολούθησης 60 ημερών.

#### *Συνδυασμός με εποπροστενόλη*

Ο συνδυασμός του bosentan με εποπροστενόλη διερευνήθηκε σε δύο μελέτες: τις AC-052-355 (BREATHE-2) και AC-052-356 (BREATHE-3). Η μελέτη AC-052-355 ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη παράλληλων ομάδων του bosentan έναντι εικονικού φαρμάκου σε 33 ασθενείς με σοβαρή ΠΑΥ, οι οποίοι λάμβαναν ταυτόχρονα θεραπεία με εποπροστενόλη. Η μελέτη AC-052-356 ήταν μία ανοικτή, μη ελεγχόμενη μελέτη, κατά την οποία 10 από τους 19 παιδιατρικούς ασθενείς ακολουθούσαν ταυτόχρονη θεραπεία bosentan και εποπροστενόλης κατά τη διάρκεια των 12 εβδομάδων της μελέτης. Το προφίλ ασφάλειας της συνδυασμένης θεραπείας δεν ήταν διαφορετικό από αυτό που αναμενόταν από τη χορήγηση κάθε φαρμακευτικού προϊόντος ξεχωριστά και η συνδυασμένη θεραπεία ήταν καλά ανεκτή σε παιδιά και ενήλικες. Το κλινικό όφελος του συνδυασμού δεν έχει καταδειχθεί.

#### *Συστηματική σκλήρυνση με νόσο δακτυλικών ελκών*

Δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες έχουν διεξαχθεί σε 122 (μελέτη AC-052-401 [RAPIDS-1]) και σε 190 (μελέτη AC-052-331 [RAPIDS-2]) ενήλικες ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση και νόσο δακτυλικών ελκών (είτε εξελισσόμενα δακτυλικά έλκη ή ιστορικό δακτυλικών ελκών εντός του προηγούμενου έτους). Στη μελέτη AC-052-331, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν τουλάχιστον ένα δακτυλικό έλκος πρόσφατης έναρξης και στις δύο μελέτες το 85% των ασθενών είχαν εξελισσόμενα δακτυλικά έλκη κατά την έναρξη της μελέτης. Μετά από 4 εβδομάδες με bosentan 62,5 mg δύο φορές την ημέρα, η δόση συντήρησης που μελετήθηκε και στις δύο

αυτές μελέτες ήταν 125 mg δύο φορές την ημέρα. Η διάρκεια της διπλά τυφλής θεραπείας ήταν 16 εβδομάδες στη μελέτη AC-052-401 και 24 εβδομάδες στη μελέτη AC-052-331.

Προηγούμενες θεραπείες για συστηματική σκλήρυνση και δακτυλικά έλκη επιτρέπονταν εάν παρέμεναν σταθερές για τουλάχιστον 1 μήνα πριν την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της περιόδου της διπλά τυφλής μελέτης.

Ο αριθμός των νέων δακτυλικών ελκών από την έναρξη έως το τέλος της μελέτης ήταν το πρωτεύον τελικό σημείο και στις δύο μελέτες. Η θεραπεία με bosentan οδήγησε σε λιγότερα νέα δακτυλικά έλκη κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη AC-052-401, κατά τη διάρκεια 16 εβδομάδων διπλά τυφλής θεραπείας, οι ασθενείς στην ομάδα του bosentan ανέπτυξαν κατά μέσο όρο 1,4 νέα δακτυλικά έλκη, έναντι 2,7 νέων δακτυλικών ελκών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ( $p=0,0042$ ). Στη μελέτη AC-052-331, κατά τη διάρκεια 24 εβδομάδων διπλά τυφλής θεραπείας, οι αντίστοιχες τιμές ήταν 1,9 έναντι 2,7 νέων δακτυλικών ελκών, αντίστοιχα ( $p=0,0351$ ). Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς υπό bosentan ήταν λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν πολλαπλά νέα δακτυλικά έλκη κατά τη διάρκεια της μελέτης και χρειάστηκε περισσότερος χρόνος για να αναπτύξουν κάθε διαδοχικό νέο δακτυλικό έλκος απ' ό,τι εκείνοι υπό εικονικό φάρμακο. Η δράση του bosentan στη μείωση του αριθμού νέων δακτυλικών ελκών ήταν πιο έκδηλη σε ασθενείς με πολλαπλά δακτυλικά έλκη.

Σε καμία από τις δύο μελέτες, δεν παρατηρήθηκε δράση του bosentan ως προς το χρόνο επούλωσης των δακτυλικών ελκών.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του bosentan έχει κυρίως τεκμηριωθεί σε υγιή άτομα. Περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς δείχνουν ότι η έκθεση των ενήλικων ασθενών με ΠΑΥ στο bosentan είναι περίπου διπλάσια από την έκθεση των υγιών ενήλικων ατόμων.

Σε υγιή άτομα, το bosentan παρουσιάζει δοσοεξαρτώμενη και χρονοεξαρτώμενη φαρμακοκινητική. Η κάθαρση και ο όγκος κατανομής μειώνονται όταν αυξάνονται οι ενδοφλέβιες δόσεις και αυξάνονται με το χρόνο. Μετά τη χορήγηση από στόματος, η συστηματική έκθεση είναι ανάλογη με τη δόση, μέχρι την τιμή των 500 mg. Σε υψηλότερες δόσεις από στόματος, η  $C_{max}$  και η AUC αυξάνονται λιγότερο από αναλογικά, σε σχέση με τη δόση.

### Απορρόφηση

Στα υγιή άτομα, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του bosentan είναι 50% περίπου και δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 3–5 ωρών.

### Κατανομή

Το bosentan συνδέεται σε υψηλό βαθμό (> 98%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με την αλβουμίνη. Το bosentan δεν εισέρχεται στα ερυθροκύτταρα.

Προσδιορίστηκε ένας όγκος κατανομής ( $V_{ss}$ ) περίπου 18 λίτρων, μετά από μία ενδοφλέβια δόση 250 mg.

### Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Μετά από μία μεμονωμένη ενδοφλέβια δόση των 250 mg, η κάθαρση ήταν 8,2 L/h. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής ( $t_{1/2}$ ) είναι 5,4 ώρες.

Μετά από πολλαπλές δόσεις, οι συγκεντρώσεις του bosentan στο πλάσμα μειώνονται σταδιακά στο 50%–65% των συγκεντρώσεων που παρατηρούνται μετά από τη χορήγηση μίας μεμονωμένης δόσης. Η μείωση αυτή οφείλεται πιθανότατα σε αυτεπαγωγή των ηπατικών ενζύμων που ευθύνονται για το μεταβολισμό. Σταθερά επίπεδα επιτυγχάνονται εντός 3–5 ημερών.

Το bosentan αποβάλλεται με χολική απέκκριση μετά το μεταβολισμό του στο ήπαρ από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450, CYP2C9 και CYP3A4. Στα ούρα ανακτάται ποσοστό μικρότερο του 3% της χορηγούμενης από στόματος δόσης.

Το bosentan σχηματίζει τρεις μεταβολίτες, εκ των οποίων μόνον ο ένας είναι φαρμακολογικά ενεργός. Ο μεταβολίτης αυτός απεκκρίνεται κυρίως δια της χολής αμετάβλητος. Σε ενήλικες ασθενείς, η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη είναι μεγαλύτερη απ' ό,τι σε υγιή άτομα. Σε ασθενείς με ενδείξεις παρουσίας χολόστασης, η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη μπορεί να είναι αυξημένη.

Το bosentan είναι ένας επαγωγέας του CYP2C9 και του CYP3A4, και πιθανόν και του CYP2C19 και της P-γλυκοπρωτεΐνης. *In vitro*, το bosentan αναστέλλει την αντλία απέκκρισης χολικών αλάτων σε καλλιέργειες ηπατοκυττάρων.

Στοιχεία από *in vitro* μελέτες κατέδειξαν ότι το bosentan δεν έχει σημαντική ανασταλτική επίδραση στα ισοένζυμα CYP που δοκιμάστηκαν (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Συνεπώς, το bosentan δεν αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα αυτά.

#### Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Με βάση το διερευνηθέν εύρος κάθε μεταβλητής, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του bosentan δεν αναμένεται να επηρεάζονται σε σημαντικό βαθμό από το φύλο, το σωματικό βάρος, τη φυλή ή την ηλικία στον ενήλικο πληθυσμό.

#### *Παιδιά*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες μελετήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς σε 4 κλινικές μελέτες (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 και FUTURE-4 βλ. παράγραφο 5.1). Εξαιτίας των περιορισμένων δεδομένων σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών, η φαρμακοκινητική εξακολουθεί να είναι ελλιπώς χαρακτηρισμένη σε αυτήν την ηλικιακή κατηγορία.

Η μελέτη AC-052-356 (BREATHE-3) εκτίμησε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες μονήρων και πολλαπλών δόσεων από στόματος της σύνθεσης με επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία bosentan σε 19 παιδιά ηλικίας 3 έως 15 ετών με ΠΑΥ, οι οποίοι έλαβαν δόσεις ανάλογες με το σωματικό τους βάρος με 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως. Σε αυτήν τη μελέτη, η έκθεση στο bosentan μειώθηκε με το χρόνο, με τρόπο συμβατό με τις γνωστές αυτοεπαγωγικές ιδιότητες του bosentan. Οι μέσες τιμές AUC (CV%) του bosentan σε παιδιατρικούς ασθενείς υπό θεραπεία με 31,25, 62,5 ή 125 mg δύο φορές ημερησίως, ήταν 3496 (49), 5428 (79) και 6124 (27) ng·h/mL, αντίστοιχα, και ήσαν χαμηλότερες από την τιμή των 8149 (47) ng·h/mL, που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ που ελάμβαναν 125 mg δύο φορές ημερησίως. Σε σταθερή κατάσταση η συστηματική έκθεση παιδιατρικών ασθενών με σωματικό βάρος 10-20 kg, 20-40 kg και > 40 kg ήταν 43%, 67% και 75%, αντίστοιχα, σε σχέση με τη συστηματική έκθεση των ενηλίκων.

Στη μελέτη AC-052-365 [FUTURE 1] χορηγήθηκαν διασπειρόμενα δισκία σε 36 παιδιά με ΠΑΥ ηλικίας 2 έως 11 ετών. Δεν παρατηρήθηκε αναλογικότητα των δόσεων καθώς οι

συγκεντρώσεις στο πλάσμα του bosentan σε σταθερή κατάσταση και οι τιμές AUC ήταν παρόμοιες για τις από του στόματος δόσεις των 2 και 4 mg/kg (AUC<sub>t</sub>: 3.577 ng·h/mL και 3.371 ng·h/mL για τα 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως και τα 4 mg/kg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα). Η μέση έκθεση στο bosentan σε αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν περίπου στο ήμισυ της έκθεσης για τους ενήλικες ασθενείς στη δόση συντήρησης των 125 mg δύο φορές ημερησίως αλλά υπήρξε μεγάλη αλληλοεπικάλυψη με την έκθεση στους ενήλικες.

Στη μελέτη AC-052-373 [FUTURE 3], όπου χορηγήθηκαν διασπειρόμενα δισκία, η έκθεση στο bosentan στους ασθενείς που λάμβαναν 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως ήταν συγκρίσιμη με εκείνη της μελέτης FUTURE 1. Στον γενικό πληθυσμό (n = 31), τα 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως είχαν ως αποτέλεσμα μια ημερήσια έκθεση 8.535 ng·h/mL. Η τιμή AUC<sub>t</sub> ήταν 4.268 ng·h/mL (CV: 61%). Σε ασθενείς ηλικίας από 3 μηνών έως 2 ετών, η ημερήσια έκθεση ήταν 7.879 ng·h/mL. Η τιμή AUC<sub>t</sub> ήταν 3.939 ng·h/mL (CV: 72%). Σε ασθενείς ηλικίας από 3 μηνών έως 1 έτους (n=2), η τιμή AUC<sub>t</sub> ήταν 5.914 ng·h/mL (CV: 85%) και σε ασθενείς από 1 έτους έως 2 ετών (n=7), η AUC<sub>t</sub> ήταν 3.507 ng·h/mL (CV: 70%). Στους ασθενείς άνω των 2 ετών (n = 22) η ημερήσια έκθεση ήταν 8.820 ng·h/mL. Η AUC<sub>t</sub> ήταν 4.410 ng·h/mL (CV: 58%). Η δόση bosentan 2 mg/kg τρεις φορές ημερησίως δεν αύξησε την έκθεση. Η ημερήσια έκθεση ήταν 7.275 ng·h/mL (CV: 83%, n = 27).

Βάσει των ευρημάτων των μελετών BREATHE -3, FUTURE 1 και FUTURE 3, φαίνεται ότι η έκθεση στο bosentan φθάνει σε ένα μέγιστο στους παιδιατρικούς ασθενείς σε χαμηλότερες δόσεις από ότι στους ενήλικες και ότι δόσεις υψηλότερες των 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως (4 mg/kg δύο φορές ημερησίως ή 2 mg/kg τρεις φορές ημερησίως) δεν θα επιφέρουν μεγαλύτερη έκθεση στο bosentan για τους παιδιατρικούς ασθενείς.

Στη μελέτη AC-052-391 [FUTURE 4] που πραγματοποιήθηκε σε νεογνά, οι συγκεντρώσεις bosentan αυξήθηκαν αργά και συνεχόμενα κατά το πρώτο διάστημα δοσολογίας, οδηγώντας σε χαμηλή έκθεση (AUC<sub>0-12</sub> στο ολικό αίμα: 164 ng·h/mL, n = 11). Σε σταθερή κατάσταση, η AUC<sub>t</sub> ήταν 6.165 ng·h/mL (CV: 133%, n = 7), που είναι παρόμοια με την έκθεση που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ που ελάμβαναν 125 mg δύο φορές ημερησίως και λαμβάνοντας υπόψη λόγο κατανομής αίμα/πλάσμα με τιμή 0,6.

Οι συνέπειες των ευρημάτων αυτών σε σχέση με την ηπατοτοξικότητα δεν είναι γνωστές. Το φύλο και η ταυτόχρονη χορήγηση ενδοφλέβιας εποπροστενόλης δεν είχαν σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική του bosentan.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με ελαφρά διαταραγμένη ηπατική λειτουργία (τάξη Child-Pugh, A), δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες. Η AUC σταθερής κατάστασης του bosentan ήταν κατά 9% υψηλότερη και η AUC του ενεργού μεταβολίτη, R<sub>o</sub> 48-5033, ήταν κατά 33% υψηλότερη στους ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, από ό,τι στους υγιείς εθελοντές.

Η επίδραση της μετρίως διαταραγμένης ηπατικής λειτουργίας (Child-Pugh τάξης B) στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του bosentan και του κύριου μεταβολίτη του, R<sub>o</sub> 48-5033, εξετάστηκε σε μελέτη που περιλάμβανε 5 ασθενείς με πνευμονική υπέρταση σχετιζόμενη με πυλαία υπέρταση και ηπατική δυσλειτουργία Child-Pugh-τάξης B, καθώς και 3 ασθενείς με ΠΑΥ σχετιζόμενη με άλλες αιτίες και φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία Child-Pugh τάξης B, η μέση (95% CI) AUC σταθερής κατάστασης του bosentan ήταν 360 (212-613) ng·h/mL, δηλαδή κατά 4,7 φορές υψηλότερη, ενώ η μέση (95% CI) AUC του ενεργού μεταβολίτη R<sub>o</sub> 48-5033 ήταν 106 (58,4-192) ng·h/mL, δηλαδή κατά 12,4 φορές υψηλότερη απ' ό,τι σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (μέση [95% CI] AUC του bosentan: 76,1 [9,07-638] ng·h/mL, μέση [95% CI] AUC του R<sub>o</sub> 48-5033: 8,57 [1,28-57,2] ng·h/ml). Παρόλο που ο αριθμός των ασθενών που εντάχθηκαν ήταν περιορισμένος και υψηλής μεταβλητότητας, τα δεδομένα αυτά καταδεικνύουν σημαντική αύξηση της έκθεσης στο bosentan και στον κύριο μεταβολίτη του, R<sub>o</sub> 48-5033, σε ασθενείς με μετρίως διαταραγμένη ηπατική λειτουργία (Child-Pugh τάξης B).



Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του bosentan δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία Child-Pugh τάξης C. Το VRADEM αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, δηλαδή Child-Pugh τάξης B ή C (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15–30 mL/min), οι συγκεντρώσεις του bosentan στο πλάσμα μειώθηκαν κατά 10% περίπου. Η συγκέντρωση των μεταβολιτών του bosentan στο πλάσμα αυξήθηκε κατά δύο περίπου φορές στους ασθενείς αυτούς, σε σύγκριση με άτομα με κανονική νεφρική λειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχει εξειδικευμένη κλινική εμπειρία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Με βάση τις φυσικοχημικές ιδιότητες και τον υψηλό βαθμό πρωτεϊνικής δέσμευσης, το bosentan δεν αναμένεται να απομακρυνθεί από την κυκλοφορία σε σημαντικό βαθμό με την αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.2).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μια διετής μελέτη καρκινογενετικότητας σε ποντικούς έδειξε αυξημένη συνδυασμένη συχνότητα ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων σε αρσενικούς ποντικούς, αλλά όχι σε θηλυκούς, σε συγκεντρώσεις πλάσματος 2 έως 4 φορές περίπου μεγαλύτερες από τις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται με την ανθρώπινη θεραπευτική δόση. Στους επίμυες, η χορήγηση bosentan από στόματος επί 2 χρόνια προκάλεσε μικρή, σημαντική αύξηση στη συνδυασμένη συχνότητα αδενωμάτων και καρκινωμάτων των θυλακιωδών κυττάρων του θυρεοειδούς σε αρσενικούς επίμυες, αλλά όχι σε θηλυκούς, με συγκεντρώσεις πλάσματος 9 έως 14 φορές περίπου μεγαλύτερες από τις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται με την ανθρώπινη θεραπευτική δόση. Το bosentan έδωσε αρνητικά αποτελέσματα στις δοκιμασίες γονιδιοτοξικότητας. Παρουσιάστηκαν ενδείξεις επαγωγής μιας ελαφράς ανισορροπίας των θυρεοειδικών ορμονών από το bosentan στους επίμυες. Δεν υπήρξαν όμως ενδείξεις επίδρασης του bosentan στη λειτουργία του θυρεοειδούς (θυροξίνη, TSH) στον άνθρωπο.

Η επίδραση του bosentan στη λειτουργία των μιτοχονδρίων είναι άγνωστη.

Το bosentan έχει αποδειχθεί τερατογόνο στους επίμυες, σε συγκεντρώσεις πλάσματος υψηλότερες από 1,5 φορές από τις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται με την ανθρώπινη θεραπευτική δόση. Η τερατογόνος δράση, που συμπεριλάμβανε δυσπλασίες της κεφαλής, του προσώπου και των μειζόνων αγγείων, ήταν δόσοεξαρτώμενη. Οι ομοιότητες στα πρότυπα των δυσπλασιών που παρατηρήθηκαν με άλλους ανταγωνιστές υποδοχέων ET και σε ποντικούς με απενεργοποιημένο γονίδιο ET (knock-out) υποδεικνύουν την ύπαρξη επιδράσεων χαρακτηριστικών της κατηγορίας. Πρέπει να ληφθούν κατάλληλες προφυλάξεις για γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.6).

Η ανάπτυξη ατροφίας των σπερματικών σωληναρίων των όρχεων και η μειωμένη γονιμότητα έχουν συνδεθεί με τη χρόνια χορήγηση ανταγωνιστών του υποδοχέα ενδοθηλίνης στα τρωκτικά.

Σε μελέτες γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στον αριθμό, την κινητικότητα και τη βιωσιμότητα των σπερματοζωαρίων, στην απόδοση κατά το ζευγάρωμα ή στη γονιμότητα σε εκθέσεις που ήταν 21 και 43 φορές πάνω από το αναμενόμενο θεραπευτικό επίπεδο στους ανθρώπους, αντίστοιχα, και δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου πριν την εμφύτευση ή κατά την εμφύτευση.

Ελαφρώς αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ατροφίας των σπερματικών σωληναρίων των όρχεων παρατηρήθηκε σε επίμυες που λάμβαναν bosentan από το στόμα σε δόσεις των 125 mg/kg/ημερησίως (περίπου 4 φορές τη μέγιστη δόση που συνιστάται για τους ανθρώπους

[MRHD] και τις κατώτατες εξεταζόμενες δόσεις) για δύο έτη, ωστόσο όχι σε υψηλές δόσεις που έφθαναν έως τα 1500 mg/kg/ημερησίως (περίπου 50 φορές την MRHD) για 6 μήνες. Σε μελέτη τοξικότητας σε νεαρούς επίμυες, όπου οι επίμυες έλαβαν θεραπεία από την Ημέρα 4 μετά τον τοκετό έως την ενηλικίωσή τους, παρατηρήθηκαν μειωμένο απόλυτο βάρος των όρχεων και της επιδιδυμίδας και μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων στην επιδιδυμίδα μετά τον απογαλακτισμό. Η τιμή NOAEL ήταν 21 φορές (την Ημέρα 21 μετά τον τοκετό) και 2,3 φορές (Ημέρα 69 μετά τον τοκετό) πάνω από την ανθρώπινη έκθεση στη θεραπεία αντίστοιχα.

Ωστόσο, δεν ανιχνεύθηκαν επιδράσεις στη γενική εξέλιξη, την ανάπτυξη, την αισθητηριακή και γνωστική λειτουργία και την αναπαραγωγική ικανότητα με έκθεση κατά 7 (αρσενικά) και 19 (θηλυκά) φορές μεγαλύτερη της ανθρώπινης έκθεσης στη θεραπεία την Ημέρα 21 μετά τον τοκετό. Στην ενήλικη ζωή (Ημέρα 69 μετά τον τοκετό) δεν ανιχνεύτηκε καμία επίδραση του bosentan όταν η έκθεση στη θεραπεία ήταν κατά 1,3 (αρσενικά) και 2,6 (θηλυκά) φορές μεγαλύτερη της έκθεσης που παρατηρήθηκε στα παιδιά με ΠΑΥ.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### **Πυρήνας του δισκίου:**

Προξελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου 1500

Ποβιδόνη (E1201)

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο

Μαγνήσιο στεατικό (E572)

#### **Υμένιο επικάλυψης:**

Υπρομελλόζη (E464)

Τιτανίου διοξειδίο (E171)

Σιδήρου οξειδίο κίτρινο (E172)

Σιδήρου οξειδίο ερυθρό (E172)

Τριοξική γλυκερόλη (E1518)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

36 μήνες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

PVC/ PCTFE / blisters αλουμινίου που περιέχουν 14x1, 56x1 και 112x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

PVC/ PCTFE / blisters αλουμινίου που περιέχουν 56x1 και 112x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες διατάξεις.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

DEMO ABEE ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

21° χλμ Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας,

14568 Κρυονέρι, Αττικής, Ελλάδα

T: +30 210 8161802, F: +30 210 8161587

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

62,5 mg : 86966/14/26-07-2016

125 mg: 86967/14/26-07-2016

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

26-07-2016

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

04-09-2020