ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tracleer, compresse rivestite con film da 62,5 mg.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 62,5 mg di bosentan (sotto forma di monoidrato di bosentan).

Per gli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film:

Compresse rivestite bianco-arancioni, rotonde, biconvesse con “62,5” impresso in rilievo su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) per migliorare la capacità di fare esercizio fisico nonché i sintomi in pazienti in classe funzionale III. È stato dimostrato che Tracleer è efficace per:

- l'ipertensione arteriosa polmonare primitiva
- l'ipertensione arteriosa polmonare secondaria a sclerodermia senza pneumopatia interstiziale significativa

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Tracleer va iniziato e monitorato solo da un medico che ha esperienza nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare. Nel trattamento con Tracleer somministrare inizialmente una dose di 62,5 mg due volte al giorno per 4 settimane ed aumentarla poi al dosaggio di mantenimento di 125 mg due volte al giorno. Le compresse vanno somministrate per via orale al mattino e alla sera a digiuno o a stomaco pieno.

In caso di deterioramento clinico (ad esempio diminuzione della distanza percorsa a piedi in 6 minuti di almeno il 10% rispetto ai valori riscontrati prima del trattamento) avvenuto nonostante il trattamento con Tracleer per almeno 8 settimane (dose di mantenimento per almeno 4 settimane), si devono considerare terapie alternative. Tuttavia, alcuni pazienti che non hanno mostrato una risposta dopo 8 settimane di trattamento con Tracleer, potrebbero avere una risposta favorevole dopo un trattamento addizionale di 4–8 settimane. Nel caso in cui venga presa la decisione di sospendere il trattamento con Tracleer, tale sospensione va effettuata gradualmente mentre viene introdotta una terapia alternativa.

In caso di deterioramento clinico tardivo nonostante la terapia con Tracleer (cioè dopo diversi mesi di trattamento), è necessario rivalutare il trattamento. Alcuni pazienti che non presentano una buona risposta ad un dosaggio di 125 mg di Tracleer somministrato due volte al giorno potrebbero migliorare la propria capacità di esercizio se la dose viene aumentata a 250 mg due volte al giorno. È indicato effettuare un'attenta valutazione dei rischi/benefici tenendo in considerazione il fatto che la tossicità epatica è dose dipendente (vedere sezioni 4.4 e 5.1).

Sospensione del trattamento

Sono scarse le esperienze fatte relativamente alla sospensione improvvisa della terapia con Tracleer. Non esistono prove a sostegno di un grave rimbalzo. Tuttavia, per evitare un eventuale deterioramento clinico dannoso a causa di un potenziale effetto rimbalzo, potrebbe essere necessario ridurre gradualmente il dosaggio (dimezzandolo per un periodo dai 3 ai 7 giorni). Si consiglia di intensificare il monitoraggio del paziente durante il periodo di sospensione del trattamento.

Dosaggio in pazienti con alterata funzionalità epatica

Non è necessario modificare la dose per i pazienti affetti da lieve alterazione della funzionalità epatica (cioè classe A di Child-Pugh) (vedere sezione 5.2). Tracleer è controindicato in pazienti con disfunzione epatica da moderata a grave (vedere sezioni 4.3, 4.4 e 5.2).

Dosaggio in pazienti con alterata funzionalità renale

Nei pazienti affetti da alterata funzionalità renale non è necessario modificare il dosaggio. Non è richiesta nessuna modifica del dosaggio per i pazienti sottoposti a dialisi (vedere sezione 5.2).

Dosaggio in pazienti anziani

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

Pazienti in età pediatrica

La sicurezza e l'efficacia in pazienti di età inferiore ai 12 anni non è stata solidamente documentata.

Il seguente schema posologico è stato utilizzato nello studio AC-052-356 (BREATHE-3):

Peso Corporeo (kg)	Dose Iniziale (4 settimane)	Dose di Mantenimento
$10 \leq x \leq 20$	31,25 mg una volta al giorno	31,25 mg due volte al giorno
$20 < x \leq 40$	31,25 mg due volte al giorno	62,5 mg due volte al giorno
> 40 kg	62,5 mg due volte al giorno	125 mg due volte al giorno

Questo studio è stato disegnato fondamentalmente per determinare la farmacocinetica nei bambini. Il numero di pazienti arruolati in ciascun gruppo a differente dosaggio è risultato insufficiente per stabilire il dosaggio ottimale nei pazienti sotto i 12 anni di età (vedere anche sezione 5.1). I risultati farmacocinetici hanno dimostrato che la concentrazione sistemica è stata inferiore rispetto a quella riscontrata negli adulti con ipertensione polmonare (vedere sezione 5.2) il che può determinare un effetto sub-ottimale sulla vascolarizzazione polmonare. Tuttavia la sicurezza per dosaggi maggiori non è stata stabilita nei bambini.

Non ci sono dati disponibili per bambini con età inferiore ai 3 anni.

Pazienti con basso peso corporeo

L'esperienza relativa a pazienti con un peso corporeo inferiore ai 40 kg è limitata.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al bosentan o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Classe B o C di Child-Pugh, cioè alterata funzionalità epatica da moderata a grave (vedere sezione 5.2)
- Valori basali di aminotransferasi epatica, cioè aspartato aminotransferasi (AST) e/o alanina aminotransferasi (ALT), 3 volte maggiori rispetto al limite superiore della norma (vedere sezione 4.4)

- Uso concomitante della ciclosporina A (vedere sezione 4.5)
- Gravidanza
- Donne in età fertile che non usano un metodo di contraccezione affidabile (vedere sezioni 4.4, 4.5 e 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

L'efficacia di Tracleer non è stata stabilita per i pazienti affetti da grave ipertensione arteriosa polmonare. È necessario considerare il passaggio ad una terapia raccomandata per la fase grave della malattia (ad es. epoprostenolo) nel caso in cui dovessero deteriorarsi le condizioni cliniche (vedere sezione 4.2).

Non è stato determinato l'equilibrio tra benefici e rischi del bosentan nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare in classe funzionale OMS I o II. Non sono stati condotti studi sull'ipertensione arteriosa polmonare secondaria a parte quelli relativi a malattie del tessuto connettivo (principalmente sclerodermia).

La terapia con Tracleer va iniziata solo se la pressione arteriosa sistolica sistemica è maggiore di 85 mmHg.

Funzionalità epatica

Aumenti dell'aminotransferasi epatica, cioè aspartato aminotransferasi e alanina aminotransferasi (AST e ALT) associati al bosentan sono dose correlati. Variazioni dei livelli enzimatici epatici si verificano normalmente entro le prime 16 settimane del trattamento (vedere sezione 4.8). È probabile che tali aumenti siano in parte dovuti all'inibizione competitiva dell'eliminazione dei sali biliari dagli epatociti ma altri meccanismi, che non sono stati ancora chiaramente definiti, contribuiscono probabilmente all'insorgenza della disfunzione epatica. Non sono esclusi l'accumulo di bosentan negli epatociti che porta alla citolisi con danno potenzialmente grave alla funzionalità epatica o un meccanismo immunologico. Il rischio di disfunzione epatica potrebbe inoltre essere aumentato se le specialità medicinali inibitrici della pompa di esportazione dei sali biliari (BSEP), ad esempio rifampicina, glibenclamide e ciclosporina A (vedere sezioni 4.3 e 4.5), vengono somministrate in concomitanza con il bosentan. Sono però disponibili pochi dati a riguardo.

I livelli di aminotransferasi epatica vanno misurati prima dell'inizio del trattamento e poi ad intervalli mensili per il periodo successivo. È inoltre necessario misurare i livelli di aminotransferasi epatica 2 settimane dopo qualsiasi aumento della dose.

Raccomandazioni in caso di aumenti di ALT/AST

Livelli di ALT/AST	Raccomandazioni per il trattamento e il monitoraggio
> 3 e ≤ 5 × ULN	Confermare con un altro esame della funzionalità epatica. Se i valori vengono confermati, ridurre la dose giornaliera o sospendere la terapia (vedere sezione 4.2) e monitorare i livelli di aminotransferasi almeno ogni 2 settimane. Se tali livelli dovessero tornare ai valori osservati prima del trattamento, valutare la possibilità di continuare o riprendere la terapia con Tracleer a seconda delle condizioni descritte di seguito.
> 5 e ≤ 8 × ULN	Confermare con un altro esame della funzionalità epatica. Se i valori vengono confermati, sospendere il trattamento e monitorare i livelli di aminotransferasi almeno ogni 2 settimane. Se i livelli di aminotransferasi ritornano ai valori osservati prima del trattamento, considerare la possibilità di riprendere la terapia con Tracleer secondo le condizioni descritte di seguito.
> 8 × ULN	Sospendere il trattamento e non considerare affatto la possibilità di riprendere la terapia con Tracleer.

In caso si osservassero sintomi clinici associati di danno epatico, cioè nausea, vomito, febbre, dolori addominali, itterizia, letargia o affaticamento insoliti, sindromi simili all'influenza (artralgia, mialgia, febbre) sospendere il trattamento e non considerare affatto la possibilità di riprendere la terapia con Tracleer.

Ripresa del trattamento

Considerare di riprendere il trattamento con Tracleer solo se i benefici potenziali della terapia con Tracleer sono maggiori dei rischi potenziali e quando i livelli di aminotransferasi epatica rientrano nei valori osservati prima del trattamento. Si consiglia di consultare un epatologo. In caso venga ripresa la terapia con Tracleer, è necessario seguire le linee guida descritte dettagliatamente nella sezione 4.2.

I livelli di aminotransferasi vanno controllati entro 3 giorni dalla ripresa della terapia, poi dopo altre 2 settimane e, successivamente, in base alle raccomandazioni sopra riportate.

ULN = Upper Limit of Normal (Reperto al limite superiore della norma)

Concentrazione emoglobinica

Il trattamento con bosentan è stato associato ad una lieve diminuzione della concentrazione emoglobinica dose correlata (vedere sezione 4.8). Queste diminuzioni della concentrazione emoglobinica dose correlate non sono progressive e si stabilizzano dopo le prime 4–12 settimane di trattamento. Si consiglia di controllare le concentrazioni emoglobiniche prima di iniziare il trattamento, ogni mese durante i primi 4 mesi e, successivamente, ad intervalli trimestrali. Nel caso in cui si verificasse una diminuzione della concentrazione emoglobinica clinicamente rilevante, è necessario effettuare un'ulteriore analisi ed altre investigazioni per determinarne la causa e l'eventuale necessità di sottoporre il paziente ad un trattamento specifico.

Uso in donne in età fertile

Donne in età fertile non vanno sottoposte al trattamento con Tracleer a meno che non usino metodi anticoncezionali affidabili (vedere sezione 4.5) e abbiano ottenuto un esito negativo nel test di gravidanza prima del trattamento (vedere sezione 4.6). Si consiglia di effettuare ogni mese un test di gravidanza durante tutto il periodo di trattamento con Tracleer.

Malattia veno-occlusiva polmonare

Episodi di edema polmonare sono stati segnalati in pazienti con malattia veno-occlusiva polmonare che utilizzavano vasodilatatori (soprattutto prostaciline). Di conseguenza, in caso compaiano segni di edema polmonare quando il Tracleer è somministrato in pazienti con PAH, deve essere considerata la possibilità che sia associata la malattia veno-occlusiva. Nel periodo post-marketing vi sono stati rari casi di edema polmonare in pazienti trattati con Tracleer che avevano una diagnosi di sospetta malattia veno-occlusiva polmonare.

Pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare con concomitante insufficienza ventricolare sinistra

In pazienti affetti da ipertensione polmonare e concomitante disfunzione ventricolare sinistra non sono stati condotti studi specifici. Tuttavia, 1.611 pazienti (804 trattati con Tracleer e 807 trattati con placebo) affetti da grave insufficienza cardiaca cronica (CHF) sono stati trattati per un periodo medio di 1,5 anni durante uno studio controllato con placebo (studio AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). In questo studio si è notata una maggior incidenza di ospedalizzazione per CHF durante le prime 4–8 settimane di trattamento con Tracleer, che potrebbe essere dovuta alla ritenzione dei liquidi. Durante questo studio la ritenzione dei liquidi si è manifestata con un immediato aumento di peso, una minore concentrazione di emoglobina e una maggiore incidenza degli edemi agli arti inferiori. Al termine dello studio non sono state riscontrate differenze nelle ospedalizzazioni totali per insufficienza cardiaca cronica e nella mortalità, fra i pazienti trattati con Tracleer e quelli del gruppo placebo. Si consiglia di controllare i pazienti in relazione agli eventuali segni di ritenzione dei liquidi (per es. aumento di peso), soprattutto se soffrono anche di una disfunzione sistolica severa. In questo caso, si consiglia di iniziare un trattamento con diuretici o di aumentare le dosi dei diuretici, nel caso

in cui tale trattamento fosse già in essere. Il trattamento con i diuretici è consigliato nei pazienti con segni di ritenzione dei liquidi prima dell'inizio del trattamento con Tracleer.

Uso concomitante di altri prodotti medicinali

Glibenclamide: Tracleer non va somministrato in concomitanza con la glibenclamide a causa di un maggiore rischio di aumento dell'aminotransferasi epatica (vedere sezione 4.5). Per i pazienti in cui un trattamento antidiabetico è indicato si deve usare una specialità medicinale antidiabetica alternativa.

Fluconazolo: non si raccomanda l'uso concomitante di Tracleer e fluconazolo (vedere sezione 4.5). Nonostante non sia stata studiata, questa combinazione potrebbe causare un elevato aumento delle concentrazioni plasmatiche di bosentan.

Rifampicina: non si raccomanda l'uso concomitante di Tracleer e rifampicina (vedere sezione 4.5).

La somministrazione concomitante di un inibitore di CYP3A4 e di un inibitore di CYP2C9 va evitata (vedere sezione 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il bosentan è un induttore degli isoenzimi del citocromo P450 (CYP), CYP2C9 e CYP3A4. Dati *in vitro* suggeriscono inoltre un'induzione di CYP2C19. Di conseguenza le concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate da questi isoenzimi si abbasseranno in caso di somministrazione concomitante di Tracleer. Bisogna considerare la possibilità che l'efficacia delle specialità medicinali metabolizzate da questi isoenzimi venga alterata. Il dosaggio di queste sostanze va modificato dopo l'inizio del trattamento, in caso di cambiamento della dose o sospensione del trattamento concomitante con Tracleer.

Il bosentan è metabolizzato da CYP2C9 e CYP3A4. L'inibizione di questi isoenzimi potrebbe far aumentare la concentrazione plasmatica del bosentan (vedere chetoconazolo). L'influenza degli inibitori di CYP2C9 sulla concentrazione del bosentan non è ancora stata studiata. La combinazione va utilizzata con cautela. La somministrazione concomitante di fluconazolo che inibisce soprattutto CYP2C9, ma in una certa misura anche CYP3A4, potrebbe comportare grandi aumenti delle concentrazioni plasmatiche di bosentan. La combinazione non viene raccomandata (vedere sezione 4.4). Per lo stesso motivo, la somministrazione concomitante di un potente inibitore di CYP3A4 (come il chetoconazolo, l'itraconazolo e il ritonavir) o di un inibitore di CYP2C9 (come il voriconazolo) con Tracleer non è raccomandata (vedere sezione 4.4).

Studi specifici sulle interazioni dei farmaci hanno evidenziato quanto segue:

Contraccettivi ormonali: la cosomministrazione di Tracleer 125 mg due volte al giorno per 7 giorni con una dose singola di contraccettivo orale contenente noretisterone 1 mg + etinilestradiolo 35 mcg diminuisce l'AUC di noretisterone e etinilestradiolo rispettivamente del 14% e del 31%. Tuttavia, la diminuzione della concentrazione ha raggiunto rispettivamente il 56% e 66% in alcuni soggetti. Perciò i contraccettivi ormonali, comprese le forme orali, iniettabili, transdermiche e impiantabili, non possono essere considerati affidabili quando Tracleer è cosomministrato. Conseguentemente, donne in età fertile devono usare un metodo di contraccezione affidabile addizionale o alternativo durante il trattamento con Tracleer (vedi sezioni 4.3 e 4.6).

Ciclosporina A: la cosomministrazione di Tracleer e di ciclosporina A (un inibitore della calcineurina) è controindicata (vedere sezione 4.3). Quando è stata cosomministrata ciclosporina A, le concentrazioni basse iniziali di bosentan erano di circa 30 volte maggiori di quelle misurate dopo la somministrazione solo di bosentan. All'equilibrio dinamico (steady state), le concentrazioni plasmatiche di bosentan erano di 3–4 volte maggiori di quelle di solo bosentan. Il meccanismo di questa interazione è sconosciuto. Le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina A (un substrato di CYP3A4) sono diminuite di circa il 50%.

Tacrolimus, sirolimus: la cosomministrazione di tacrolimus o sirolimus e Tracleer non è stata studiata nell'uomo, ma la cosomministrazione di tacrolimus o sirolimus e Tracleer può risultare in aumentate concentrazioni plasmatiche di bosentan analogamente alla cosomministrazione di ciclosporina A. La concomitante somministrazione di Tracleer può ridurre le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus e sirolimus. Pertanto, l'uso concomitante di Tracleer e tacrolimus o sirolimus non è consigliabile. I pazienti che necessitano della combinazione dovrebbero essere strettamente monitorati per gli eventi avversi correlati a Tracleer e per le concentrazioni ematiche di tacrolimus e sirolimus.

Glibenclamide: la cosomministrazione di 125 mg di Tracleer due volte al giorno per 5 giorni ha diminuito le concentrazioni plasmatiche di glibenclamide (un substrato di CYP3A4) del 40% con una potenziale diminuzione significativa dell'effetto ipoglicemico. Le concentrazioni plasmatiche del bosentan sono anch'esse risultate minori del 29%. È stata inoltre osservata un'incidenza maggiore di aminotransferasi elevata in pazienti sottoposti a terapia concomitante. Sia la glibenclamide che il bosentan inibiscono la pompa di esportazione dei sali biliari, il che spiegherebbe l'elevata aminotransferasi. In tale contesto, questa combinazione non andrebbe usata (vedere sezione 4.4). Non sono disponibili dati sull'interazione farmaco-farmaco con le altre sulfaniluree.

Warfarina: la cosomministrazione di 500 mg di bosentan due volte al giorno per 6 giorni ha ridotto le concentrazioni plasmatiche sia della S-warfarina (un substrato di CYP2C9) che della R-warfarina (un substrato di CYP3A4) rispettivamente del 29% e del 38%. L'esperienza clinica relativa alla somministrazione concomitante di bosentan e warfarina in pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare non ha evidenziato variazioni clinicamente rilevanti dell'International Normalized Ratio (INR) o della dose di warfarina (valore basale rispetto ai risultati ottenuti alla fine di trial clinici). Inoltre, la frequenza delle variazioni del dosaggio di warfarina nel corso dei trial dovuta alle variazioni dell'INR o ad eventi avversi è risultata simile tra i pazienti trattati con bosentan e quelli a cui era stato somministrato il placebo. Non è richiesta alcuna modifica del dosaggio di warfarina e di simili agenti anticoagulanti orali quanto viene iniziata la terapia con il bosentan ma si consiglia di intensificare il monitoraggio di INR soprattutto durante la fase iniziale e il periodo fino alla titolazione.

Simvastatina: la cosomministrazione di 125 mg di Tracleer due volte al giorno per 5 giorni ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di simvastatina (un substrato di CYP3A4) e del suo metabolita attivo β -idrossiacido rispettivamente del 34% e del 46%. L'uso concomitante della simvastatina non ha avuto alcun effetto sulle concentrazioni plasmatiche di bosentan. E' necessario considerare il monitoraggio dei livelli di colesterolo e un'eventuale successiva modifica del dosaggio.

Chetoconazolo: la cosomministrazione di 62,5 mg di Tracleer due volte al giorno per 6 giorni e di chetoconazolo, un potente inibitore di CYP3A4, ha fatto aumentare di circa due volte le concentrazioni plasmatiche di bosentan. Non è ritenuto necessario modificare la dose di Tracleer. Nonostante non sia stato dimostrato in studi *in vivo*, aumenti simili delle concentrazioni plasmatiche di bosentan sono previste con gli altri potenti inibitori di CYP3A4 (come, ad esempio, itraconazolo e ritonavir). Quando combinato con un inibitore di CYP3A4, i pazienti che presentano una scarsa metabolizzazione di CYP2C9 sono però a rischio per quanto riguarda l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di bosentan che potrebbero essere di una grandezza maggiore causando quindi potenziali eventi avversi dannosi.

Digossina: la cosomministrazione di 500 mg di bosentan due volte al giorno per 7 giorni ha diminuito i valori AUC, C_{max} e C_{min} della digossina rispettivamente del 12%, 9% e 23%. Il meccanismo di questa interazione potrebbe essere l'induzione della P-glicoproteina. È improbabile che questa interazione abbia importanza clinica.

Epoprostenolo: i dati, limitati, ottenuti da uno studio (AC-052-356, BREATHE-3), nel quale 10 pazienti pediatriche hanno ricevuto in combinazione Tracleer ed epoprostenolo indicano che dopo singole o ripetute somministrazioni, i valori di C_{max} e AUC del bosentan sono risultati simili sia nei pazienti sottoposti a infusione continua di epoprostenolo che in quelli non sottoposti a tale trattamento (vedere sezione 5.1).

Rifampicina: la cosomministrazione, in 9 soggetti sani, di Tracleer 125 mg due volte al giorno per 7 giorni e rifampicina, un potente induttore di CYP2C9 e CYP3A4, ha diminuito la concentrazione plasmatica di bosentan del 58% e questa diminuzione ha raggiunto quasi il 90% in un soggetto. Una riduzione significativa dell'effetto del bosentan è attesa quando è cosomministrato con rifampicina. Dati su altri induttori di CYP3A4, ad esempio carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina e l'erba di San Giovanni (iperico) sono mancanti, ma la loro concomitante somministrazione dovrebbe portare ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di bosentan. Una riduzione clinicamente significativa dell'efficacia non può essere esclusa.

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

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Studi su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (teratogenicità, embriotossicità, vedere sezione 5.3). Sono disponibili pochissimi dati sull'uso di Tracleer in gravidanza, dai pochi casi ricevuti nel periodo post-marketing. Poiché non si conosce ancora il rischio potenziale per l'uomo, il Tracleer deve essere ritenuto un teratogeno umano e non va quindi somministrato in gravidanza. Le donne non devono dare inizio ad una gravidanza per almeno 3 mesi dopo la sospensione del trattamento con Tracleer. Tracleer è controindicato in gravidanza (vedere sezione 4.3).

Donne in età fertile devono utilizzare un metodo affidabile di contraccezione durante il trattamento con Tracleer e per almeno 3 mesi dopo la sospensione del trattamento con questo farmaco. Tracleer potrebbe rendere inefficace l'azione dei contraccettivi ormonali (vedere sezione 4.5). Donne in età fertile non devono quindi utilizzare anticoncezionali ormonali (incluse le forme orali, ormonali, transdermiche ed impiantabili) come unico metodo di contraccezione, ma ricorrere ad un metodo contraccettivo affidabile addizionale o alternativo. Si raccomanda di effettuare un test di gravidanza ogni mese durante tutto il periodo di trattamento con Tracleer.

Informare le pazienti del potenziale rischio per il feto in caso dovessero dare inizio ad una gravidanza durante il trattamento con Tracleer.

Allattamento

Non è noto se il bosentan venga escreto nel latte umano. Consigliare di interrompere l'allattamento in caso di somministrazione di Tracleer.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tracleer potrebbe causare un senso di instabilità e barcollamento con eventuale effetto sulla capacità di guidare o di usare macchine.

4.8 Effetti indesiderati

Eventi avversi

Tutti i trial placebo-controllati

In otto studi controllati con placebo, sei dei quali effettuati per indicazioni diverse dall'ipertensione arteriosa polmonare, 677 pazienti sono stati trattati con bosentan con dosaggi giornalieri compresi tra 100 mg e 2000 mg, e a 288 soggetti è stato somministrato il placebo. La durata prevista del trattamento era da 2 settimane a 6 mesi. Le reazioni avverse riscontrate più frequentemente con il bosentan rispetto al placebo ($\geq 3\%$ dei pazienti trattati con il bosentan, con una differenza $\geq 2\%$) sono state cefalea (15,8% contro 12,8%), rossore (6,6% contro 1,7%), alterata funzionalità epatica (5,9% contro 2,1%), edema delle gambe (4,7% contro 1,4%), e anemia (3,4% contro 1,0%), reazioni tutte dose correlate.

Trial placebo-controllati per ipertensione arteriosa polmonare

La tabella riportata di seguito mostra le reazioni avverse verificatesi in $\geq 3\%$ dei pazienti trattati con Tracleer (125 e 250 mg due volte al giorno) in trial placebo-controllati per l'ipertensione arteriosa polmonare e più frequenti in questi pazienti.

Reazioni avverse verificatesi in $\geq 3\%$ dei pazienti e più frequentemente in pazienti trattati con Tracleer (125 e 250 mg due volte al giorno) in trial placebo-controllati per ipertensione arteriosa polmonare.

Apparati / Eventi avversi	Placebo N = 80		Tracleer (tutti) N = 165	
	N.	%	N.	%
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici				
Infezione delle vie respiratorie superiori	9	11%	20	12%
Nasofaringite	6	8%	18	11%
Polmonite	1	1%	5	3%
Disturbi cardiaci				
Edema degli arti inferiori	4	5%	13	8%
Palpitazioni	1	1%	8	5%
Edema	2	3%	7	4%
Disturbi gastrointestinali				
Dispepsia		–	7	4%
Secchezza delle fauci	1	1%	5	3%
Disturbi del sistema nervoso				
Cefalea	16	20%	36	22%
Disturbi vascolari				
Rossore	4	5%	15	9%
Ipotensione	3	4%	11	7%
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo				
Prurito		–	6	4%
Disturbi generali e affezioni del sito di somministrazione				
Fatica	1	1%	6	4%
Disturbi epato-biliari				
Alterazione della funzionalità epatica	2	3%	14	8%

Nota – Sono stati inclusi solo gli effetti avversi insorti dall'inizio del trattamento fino ad 1 giorno (24 ore) dopo la fine del trattamento. È possibile che un paziente abbia riscontrato più di un evento avverso.

Alla dose di mantenimento raccomandata oppure alla dose doppia (cioè 125 o 250 mg due volte al giorno) le reazioni avverse verificatesi più frequentemente in seguito all'uso di Tracleer rispetto al placebo (in $\geq 3\%$ dei pazienti trattati con Tracleer con una differenza di $\geq 2\%$) sono state nasofaringite, rossore, alterazione della funzionalità epatica, edema delle gambe, ipotensione, palpitazioni, dispepsia, fatica e prurito. Le reazioni avverse verificatesi in $\geq 1\%$ e in $< 3\%$ di questi pazienti e più frequentemente con Tracleer rispetto al placebo (differenza di $\geq 2\%$) sono risultate anemia, reflusso gastro-esofageo ed emorragia rettale, tutte 2,4% dovute a Tracleer rispetto invece allo 0% del placebo.

Le sospensioni del trattamento dovute ad eventi avversi nel corso dei trial clinici su pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare con dosi di 125 e 250 mg somministrate due volte al giorno sono risultate meno frequenti nel gruppo trattato con Tracleer rispetto a quello a cui è stato somministrato il placebo (rispettivamente 5,5% e 10%).

Anomalie negli esami di laboratorio

Anomalie negli esami epatici

Il bosentan è stato associato ad aumenti dell'aminotransferasi epatica, cioè aspartato aminotransferasi e alanina aminotransferasi. Le variazioni dei livelli enzimatici epatici si sono generalmente verificate nelle prime 16 settimane del trattamento, sviluppate di solito gradualmente e risultate, nella maggioranza dei casi, asintomatiche. Nel corso del programma clinico tali livelli sono ritornati, in tutti i casi, a quelli osservati prima del trattamento, senza sequele, in un periodo variabile da pochi giorni a 9 settimane, o spontaneamente o in seguito alla riduzione della dose o alla sospensione della terapia.

Il meccanismo di questo effetto avverso non è ancora stato chiarito. Potrebbe essere possibile che tali aumenti dell'aminotransferasi si invertano spontaneamente quando si continua il trattamento utilizzando la dose di mantenimento di Tracleer o dopo una riduzione del dosaggio, ma la sospensione o cessazione potrebbe risultare necessaria (vedere sezione 4.4).

In otto studi placebo-controllati, sei dei quali per indicazioni diverse dall'ipertensione arteriosa polmonare, è stato osservato un aumento dei livelli di aminotransferasi epatica di 3 volte maggiore rispetto al limite superiore della norma (ULN) nell'11,2% dei pazienti trattati con il bosentan in confronto all'1,8% dei pazienti che avevano assunto il placebo. Aumenti di bilirubina a $> 3 \times \text{ULN}$ sono stati associati ad aumenti dell'aminotransferasi ($> 3 \times \text{ULN}$) in 2 dei 658 (0,3%) pazienti trattati con bosentan. Nove dei 74 pazienti trattati con bosentan in cui si è osservata un'elevata aminotransferasi epatica ($> 3 \times \text{ULN}$) hanno riportato anche sintomi come dolori addominali, nausea/vomito e febbre.

In studi condotti su pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare, l'incidenza di aminotransferasi epatica elevata ($> 3 \times \text{ULN}$) è risultata del 12,7% nei pazienti trattati con il bosentan (N = 165), dell'11,6% nei pazienti trattati con 125 mg due volte al giorno e del 14,3% nei pazienti trattati con 250 mg due volte al giorno. Aumenti di otto volte superiori sono stati osservati nel 2,1% dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare che ricevevano 125 mg due volte al giorno e nel 7,1% dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare e sottoposti a trattamento con 250 mg due volte al giorno.

Emoglobina

La riduzione media della concentrazione emoglobinica dall'inizio alla fine del trial relativamente ai pazienti trattati con il bosentan è risultata di 0,9 g/dl mentre per i pazienti che avevano ricevuto il placebo tale concentrazione è stata di 0,1 g/dl.

In otto studi placebo-controllati è stata osservata una riduzione dell'emoglobina clinicamente rilevante ($> 15\%$ in meno del valore basale con una concentrazione < 11 g/dl) nel 5,6% dei pazienti trattati con il bosentan rispetto al 2,6% dei pazienti che avevano assunto il placebo. Nei pazienti affetti da ipertensione

arteriosa polmonare trattati con dosi di 125 e 250 mg due volte al giorno, si è verificata una diminuzione dell'emoglobina clinicamente rilevante nel 3,0% nel gruppo trattato con il bosentan e nell'1,3% in quello in cui era stato somministrato il placebo.

Esperienza Post-Marketing

In base all'esposizione a Tracleer di circa 13.000 pazienti nel periodo post-marketing, la maggioranza degli eventi avversi è risultata simile a quanto riportato negli studi clinici.

Gli effetti indesiderati sono classificati in base alla frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($> 1/100, < 1/10$); non comune ($> 1/1.000, \leq 1/100$); raro ($> 1/10.000, \leq 1/1.000$); molto raro ($\leq 1/10.000$)

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale:

Comune: nausea.

Non comune: vomito, dolore addominale, diarrea.

Alterazioni del sistema epatobiliare:

Non comune: elevazioni delle aminotransferasi associate con epatite e/o ittero.

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: reazioni di ipersensibilità inclusa la dermatite, prurito ed eruzione cutanea.

Sistema immunitario:

Raro: anafilassi e/o angioedema.

4.9 Sovradosaggio

Il bosentan è stato somministrato in dose singola fino a 2400 mg a soggetti sani e fino a 2000 mg al giorno per 2 mesi a pazienti affetti da una patologia diversa dall'ipertensione arteriosa polmonare. L'evento avverso più comunemente riscontrato è stata la cefalea di intensità lieve-moderata.

Non sono state fatte esperienze specifiche di sovradosaggio con Tracleer oltre le dosi sopra descritte. Un forte sovradosaggio potrebbe provocare ipotensione pronunciata con necessità di supporto cardiovascolare attivo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: altri anti-ipertensivi, codice ATC: C02KX01

Meccanismo d'azione

Il bosentan è un duplice antagonista dei recettori dell'endotelina (ERA) con affinità per i recettori dell'endotelina sia A che B (ET_A e ET_B). Il bosentan abbassa la resistenza vascolare sia polmonare che sistemica con conseguente maggiore gittata cardiaca senza però aumentare la frequenza cardiaca.

Il neormone endotelina-1 (ET-1) è uno dei più potenti vasocostrittori conosciuti ed in grado inoltre di favorire la fibrosi, la proliferazione cellulare, l'ipertrofia cardiaca e il rimodellamento oltre a causare infiammazione. Questi effetti vengono mediati dall'endotelina che si lega ai recettori ET_A e ET_B localizzati nelle cellule della muscolatura liscia vascolare e dell'endotelio. Le concentrazioni di ET-1 nei tessuti e nel plasma aumentano in presenza di numerosi disturbi cardiovascolari e di patologie dei tessuti connettivi, tra cui ipertensione arteriosa polmonare, sclerodermia, insufficienza cardiaca acuta e cronica, ischemia miocardica, ipertensione e aterosclerosi sistemiche, indicando che la ET-1 svolge un ruolo patogenetico in queste affezioni. Nei casi di ipertensione arteriosa polmonare e di insufficienza cardiaca con assenza di

antagonismo dei recettori dell'endotelina, livelli elevati di ET-1 sono fortemente correlati alla gravità e prognosi di queste affezioni.

Il bosentan è in competizione con ET-1 e altri peptidi ET per il legame con i recettori ET_A e ET_B con un'affinità leggermente superiore per i recettori ET_A ($K_i = 4,1-43$ nM) rispetto ai recettori ET_B ($K_i = 38-730$ nM). Il bosentan antagonizza in maniera specifica i recettori ET e non si lega ad altri recettori.

Efficacia

Modelli animali

Nei modelli animali di ipertensione polmonare, la somministrazione orale cronica del bosentan ha ridotto la resistenza vascolare polmonare ed invertito l'ipertrofia vascolare polmonare e ventricolare destra. Nel modello animale di fibrosi polmonare, il bosentan ha ridotto i depositi di collagene nei polmoni.

Efficacia in pazienti adulti affetti da ipertensione arteriosa polmonare

Due trial multicentrici, randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo sono stati condotti su 32 (studio AC-052-351) e 213 (studio AC-052-352, BREATHE-1) pazienti adulti affetti da ipertensione arteriosa polmonare (ipertensione polmonare primitiva o ipertensione polmonare secondaria soprattutto a sclerodermia) in classe funzionale III-IV OMS. Dopo 4 settimane di somministrazione di 62,5 mg di Tracleer due volte al giorno, il dosaggio di mantenimento studiato in questi trial è stato di 125 mg due volte al giorno in AC-052-351 e di 125 mg due volte al giorno e di 250 mg due volte al giorno in AC-052-352.

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

L'endpoint primario di ogni studio è stato il cambiamento della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (6-minute walk distance test) dopo 12 settimane, per il primo studio, e dopo 16 settimane per il secondo. In entrambi i trial, il trattamento con Tracleer ha portato ad un aumento significativo della capacità di esercizio fisico. Gli aumenti, corretti per il placebo, della distanza percorsa a piedi rispetto ai valori basali sono risultati rispettivamente di 76 metri ($p = 0,02$; prova t) e 44 metri ($p = 0,0002$; test U di Mann-Whitney) all'endpoint primario di ogni trial. Le differenze tra i due gruppi di 125 mg due volte al giorno e di 250 mg due volte al giorno non sono risultate statisticamente significative ma si è notata una tendenza a favore di una maggiore capacità a fare esercizio fisico nel gruppo trattato con 250 mg due volte al giorno.

Il miglioramento della distanza percorsa è risultato chiaro dopo 4 settimane di trattamento e chiaramente evidente dopo 8 settimane di terapia ed è stato mantenuto fino a 28 settimane di trattamento in doppio cieco in un sottogruppo della popolazione scelta.

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

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

Nel gruppo trattato con Tracleer è stata osservata una riduzione dei sintomi dell'ipertensione arteriosa polmonare. La misurazione della dispnea durante i test del cammino ha dimostrato un miglioramento nei pazienti trattati con Tracleer. Nel trial AC-052-352, il 92% dei 213 pazienti è stato classificato come classe funzionale III OMS all'inizio dello studio mentre 8% come classe IV. Il trattamento con Tracleer ha comportato un miglioramento della classe funzionale OMS nel 42,4% dei pazienti (placebo 30,4%). Il cambiamento generale della classe funzionale OMS durante entrambi i trial è risultato significativamente migliore tra i pazienti trattati con Tracleer rispetto al gruppo placebo. Il trattamento con Tracleer è stato associato ad una significativa diminuzione del tasso di peggioramento clinico rispetto al placebo a 28 settimane (rispettivamente 10,7% contro 37,1%; $p = 0,0015$).

Non ci sono studi che dimostrino effetti benefici del trattamento con Tracleer sulla sopravvivenza. Tuttavia lo stato in vita a lungo termine è stato registrato per tutti i 235 pazienti trattati nei due studi clinici registrativi controllati con placebo (AC-052-351 e AC-052-352) e/o nelle loro estensioni in aperto non controllate. La durata media dell'esposizione a bosentan è stata di 1,9 anni $\pm$ 0,7 anni [minimo: 0,1; massimo: 3,3 anni] e i pazienti sono stati osservati per una media di 2,0 $\pm$ 0,6 anni. Alla maggioranza dei pazienti è stata diagnosticata una PPH (72%) in III classe funzionale OMS (84%). In tutta questa popolazione le stime di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier erano del 93% e del 84% rispettivamente dopo 1 e 2 anni dall'inizio del trattamento con Tracleer. Le stime della sopravvivenza erano inferiori nel sottogruppo di pazienti con PAH secondaria a sclerosi sistemica. Le stime possono essere state influenzate dall'inizio del trattamento con epoprostenolo in 43/235 pazienti.

Studio condotto in pazienti in età pediatrica affetti da ipertensione arteriosa polmonare

Uno studio è stato condotto in pazienti in età pediatrica affetti da ipertensione polmonare. Il Tracleer è stato valutato nel corso di uno studio in aperto, non controllato, in 19 pazienti in età pediatrica affetti da ipertensione arteriosa polmonare (AC-052-356, BREATHE-3: ipertensione polmonare primitiva 10 pazienti, ipertensione arteriosa polmonare associata a cardiopatie congenite 9 pazienti). Questo studio è stato disegnato fondamentalmente come studio di farmacocinetica (vedere sezione 5.2). I pazienti sono stati suddivisi in modo omogeneo e sottoposti a un dosaggio basato su tre gruppi di peso corporeo (vedere sezione 4.2) per 12 settimane. La metà dei pazienti di ogni gruppo assumeva già epoprostenolo per via endovenosa e il dosaggio di epoprostenolo è rimasto costante per tutta la durata dello studio. L'età dei pazienti era compresa fra 3–15 anni. I pazienti appartenevano alla classe funzionale II OMS (N = 15 pazienti, 79%) o III (N = 4 pazienti, 21%) all'inizio dello studio.

I parametri emodinamici sono stati misurati in 17 pazienti. L'indice cardiaco è aumentato di 0,5 l/min/m², la pressione arteriosa polmonare media è diminuita di 8 mmHg e le resistenze vascolari polmonari sono diminuite di 389 dyn·sec·cm⁻⁵, rispetto all'inizio dello studio. Questi miglioramenti emodinamici, rispetto all'inizio dello studio, sono risultati simili con o senza la co-somministrazione di epoprostenolo. Le variazioni nei parametri dei test di esercizio alla settimana 12, rispetto all'inizio dello studio, sono risultate altamente variabili e nessuna di queste è stata significativa.

Combinazione con epoprostenolo

La combinazione di Tracleer ed epoprostenolo è stata analizzata nel corso di due studi: AC-052-355 (BREATHE-2) e AC-052-356 (BREATHE-3). Lo studio AC-052-355 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, Tracleer verso placebo, ha arruolato 33 pazienti tutti affetti da grave ipertensione arteriosa polmonare già in terapia concomitante con epoprostenolo. Lo studio AC-052-356 era in aperto non controllato; 10 dei 19 pazienti in età pediatrica sono stati sottoposti a un trattamento concomitante di Tracleer e epoprostenolo durante le 12 settimane dello studio. Il profilo di sicurezza della combinazione non ha differito da quello atteso da ogni singolo componente e la terapia di combinazione è risultata ben tollerata sia dai bambini sia dagli adulti. Il beneficio clinico della combinazione non è stato dimostrato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica del bosentan è stata documentata principalmente nei soggetti sani. I limitati dati ottenuti nei pazienti mostrano che le concentrazioni di bosentan nei pazienti adulti affetti da ipertensione arteriosa polmonare sono approssimativamente due volte maggiori rispetto agli adulti sani.

In soggetti sani bosentan dimostra una farmacocinetica dose e tempo dipendente. Clearance e volume di distribuzione diminuiscono con l'aumento delle dosi endovenose e aumentano con il tempo. Dopo la somministrazione orale, l'esposizione sistemica è proporzionale alla dose fino a 500 mg. A dosi orali elevate, C_{max} e il valore AUC aumentano meno che proporzionalmente rispetto alla dose.

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Un volume di distribuzione (V_{ss}) di circa 18 litri è stato determinato in seguito alla somministrazione di una dose di 250 mg per endovena.

Biotrasformazione ed eliminazione

Dopo un singolo dosaggio di 250 mg somministrato per endovena, la clearance è risultata di 8,2 l/h. L'emivita dell'eliminazione terminale ($t_{1/2}$) è risultata di 5,4 ore.

In seguito a dosaggio multiplo, le concentrazioni plasmatiche di bosentan diminuiscono gradualmente al 50%–65% di quelle riscontrate dopo la somministrazione di una singola dose. Tale diminuzione è probabilmente dovuta all'autoinduzione degli enzimi epatici metabolizzanti. Condizioni di equilibrio dinamico si raggiungono entro 3–5 giorni.

Il bosentan viene eliminato mediante escrezione biliare in seguito al metabolismo nel fegato da parte degli isoenzimi del citocromo P450, CYP2C9 e CYP3A4. Meno del 3% di una dose orale somministrata viene recuperata nell'urina.

Il bosentan forma tre metaboliti e solo uno di questi è farmacologicamente attivo. Questo metabolita è prevalentemente escreto attraverso la bile immodificato. Nei pazienti adulti l'esposizione al metabolita attivo è maggiore rispetto ai soggetti sani. Nei pazienti con evidente presenza di colestasi, l'esposizione al metabolita attivo può aumentare.

Il bosentan è un induttore del CYP2C9 e del CYP3A4 e possibilmente anche del CYP2C19 e della P-glicoproteina. *In vitro*, il bosentan inibisce la pompa di esportazione dei sali biliari nelle culture di epatociti.

In vitro i dati hanno dimostrato che il bosentan non ha un'azione inibitrice rilevante sugli isoenzimi CYP testati (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Di conseguenza non si prevede che il bosentan aumenti le concentrazioni plasmatiche dei prodotti medicinali metabolizzati da questi isoenzimi.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

In base al range investigato di ogni variabile, non si prevede che la farmacocinetica del bosentan sia influenzata da sesso, peso corporeo, razza o età nella popolazione adulta in misura rilevante. Non sono disponibili dati cinetici su bambini al di sotto dei 3 anni di età.

Età pediatrica

I dati farmacocinetici di somministrazioni singole e ripetute sono stati studiati in pazienti pediatrici affetti da ipertensione arteriosa polmonare trattati con dosaggi basati sul loro peso corporeo (vedere sezione 4.2 e 5.1). Le concentrazioni di bosentan nel tempo si sono ridotte in modo coerente alle note proprietà auto-induttive del bosentan. I valori medi di AUC (CV%) di bosentan nei pazienti pediatrici trattati con 31,25, 62,5 o 125 mg b.i.d. sono stati rispettivamente di 3496 (49), 5428 (79) e 6124 (27) ng·h/ml e sono risultati inferiori rispetto al valore di 8149 (47) ng·h/ml riscontrato nei pazienti adulti affetti da ipertensione arteriosa polmonare che ricevevano 125 mg b.i.d. Allo stato stabile la concentrazione sistemica nei pazienti pediatrici che pesavano tra 10 e 20 kg, tra 20 e 40 kg e oltre i 40 kg era rispettivamente del 43%, del 67% e del 75% della concentrazione sistemica negli adulti. La ragione di questa differenza non è chiara e possibilmente correlata ad un aumento del metabolismo ed escrezione epatica. Le conseguenze di questi risultati sull'epatossicità sono sconosciute. Il sesso e l'uso concomitante di epoprostenolo per via endovenosa non hanno prodotto effetti significativi sulla farmacocinetica di bosentan.

Alterata funzionalità epatica

Non sono stati osservati cambiamenti farmacocinetici rilevanti in pazienti con lieve alterazione della funzionalità epatica (Classe A di Child-Pugh). L'AUC di stato stabile del bosentan è risultato del 9% più alto mentre l'AUC del metabolita attivo, Ro 48-5033, del 33% più elevato in pazienti affetti da lieve alterazione della funzionalità epatica rispetto ai volontari sani. La farmacocinetica del bosentan non è stata studiata in pazienti affetti da alterata funzionalità epatica della classe B o C di Child-Pugh e Tracleer è controindicato in questa popolazione di pazienti (vedere sezione 4.3).

Alterata funzionalità renale

In pazienti che presentano una grave alterazione della funzionalità renale (clearance della creatinina di 15–30 ml/min), le concentrazioni plasmatiche di bosentan sono diminuite di circa il 10%. I livelli plasmatici dei metaboliti del bosentan sono aumentati di quasi il doppio in questi pazienti rispetto a soggetti con normale funzionalità renale. Non è necessario modificare la dose in pazienti con alterata funzionalità renale. Non vi è una specifica esperienza clinica relativamente ai pazienti sottoposti a dialisi. In base alle proprietà fisicochimiche e all'alto livello di legame proteico, non si prevede che il bosentan venga rimosso dal circolo dalla dialisi in misura significativa (vedere sezione 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Uno studio sulla cancerogenicità di 2 anni condotto su topi ha evidenziato un aumento dell'incidenza combinata di adenomi e carcinomi epatocellulari nei topi maschi, ma non nelle femmine, in presenza di concentrazioni plasmatiche di circa 2–4 volte quelle ottenute con la dose terapeutica nell'uomo. Nei ratti, la somministrazione orale di bosentan per un periodo di 2 anni ha prodotto un piccolo aumento significativo dell'incidenza combinata di adenomi e carcinomi delle cellule follicolari tiroidee nei ratti maschi, ma non nelle femmine, trattati a concentrazioni plasmatiche di circa 9–14 volte quelle ottenute con la dose terapeutica nell'uomo. Il bosentan è risultato negativo nei test di genotossicità. E' stato osservato un lieve squilibrio ormonale tiroideo indotto dal bosentan nei ratti. Tuttavia non vi è evidenza del fatto che il bosentan abbia un effetto sulla funzione della tiroide (tiroxina, TSH) negli uomini.

Non è conosciuto l'effetto del bosentan sulla funzione mitocondriale.

È stato dimostrato che il bosentan è teratogeno nei ratti a concentrazioni plasmatiche superiori a 1,5 volte quelle ottenute con la dose terapeutica nell'uomo. Effetti teratogeni, tra cui malformazioni della testa e del

viso e dei vasi sanguigni principali, sono risultati dose dipendenti. Le similarità nel modello di malformazioni osservate con altri antagonisti dei recettori ET e in topi in cui è stata rimossa l'ET indicano un effetto di classe. Si devono prendere le dovute precauzioni per le donne in età fertile (vedere sezioni 4.3, 4.4, 4.6).

In studi sulla fertilità condotti su ratti maschi e femmine a concentrazioni plasmatiche rispettivamente di 21 e 43 volte la dose terapeutica prevista per l'uomo, non si sono osservati effetti negativi sul numero di spermatozoi, sulla motilità e viabilità, sulla prestazione durante l'accoppiamento o sulla fertilità e neppure effetti avversi sullo sviluppo dell'embrione prima dell'impianto o al momento dell'impianto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Amido di mais
Amido pregelatinizzato
Sodio amido-glicolato
Povidone
Dibeenato di glicerina
Magnesio stearato

Rivestimento

Ipromellosa
Triacetato di glicerina
Talco
Diossido di titanio (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Etilcellulosa

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PE/PVDC/alluminio contenenti 14 compresse rivestite con film.
62,5 mg: Astucci di cartone contengono 14, 56 o 112 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
Londra W4 4AL
Regno Unito

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/220/001
EU/1/02/220/002
EU/1/02/220/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

15 Maggio 2002

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tracleer, compresse rivestite con film da 125 mg.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 125 mg di bosentan (sotto forma di monoidrato di bosentan).

Per gli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film:

Compresse rivestite bianco-arancioni, ovali, biconvesse con “125” impresso in rilievo su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) per migliorare la capacità di fare esercizio fisico nonché i sintomi in pazienti in classe funzionale III. È stato dimostrato che Tracleer è efficace per:

- l'ipertensione arteriosa polmonare primitiva
- l'ipertensione arteriosa polmonare secondaria a sclerodermia senza pneumopatia interstiziale significativa

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Tracleer va iniziato e monitorato solo da un medico che ha esperienza nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare. Nel trattamento con Tracleer somministrare inizialmente una dose di 62,5 mg due volte al giorno per 4 settimane ed aumentarla poi al dosaggio di mantenimento di 125 mg due volte al giorno. Le compresse vanno somministrate per via orale al mattino e alla sera a digiuno o a stomaco pieno.

In caso di deterioramento clinico (ad esempio diminuzione della distanza percorsa a piedi in 6 minuti di almeno il 10% rispetto ai valori riscontrati prima del trattamento) avvenuto nonostante il trattamento con Tracleer per almeno 8 settimane (dose di mantenimento per almeno 4 settimane), si devono considerare terapie alternative. Tuttavia, alcuni pazienti che non hanno mostrato una risposta dopo 8 settimane di trattamento con Tracleer, potrebbero avere una risposta favorevole dopo un trattamento addizionale di 4–8 settimane. Nel caso in cui venga presa la decisione di sospendere il trattamento con Tracleer, tale sospensione va effettuata gradualmente mentre viene introdotta una terapia alternativa.

In caso di deterioramento clinico tardivo nonostante la terapia con Tracleer (cioè dopo diversi mesi di trattamento), è necessario rivalutare il trattamento. Alcuni pazienti che non presentano una buona risposta ad un dosaggio di 125 mg di Tracleer somministrato due volte al giorno potrebbero migliorare la propria capacità di esercizio se la dose viene aumentata a 250 mg due volte al giorno. È indicato effettuare un'attenta valutazione dei rischi/benefici tenendo in considerazione il fatto che la tossicità epatica è dose dipendente (vedere sezioni 4.4 e 5.1).

Sospensione del trattamento

Sono scarse le esperienze fatte relativamente alla sospensione improvvisa della terapia con Tracleer. Non esistono prove a sostegno di un grave rimbalzo. Tuttavia, per evitare un eventuale deterioramento clinico dannoso a causa di un potenziale effetto rimbalzo, potrebbe essere necessario ridurre gradualmente il dosaggio (dimezzandolo per un periodo dai 3 ai 7 giorni). Si consiglia di intensificare il monitoraggio del paziente durante il periodo di sospensione del trattamento.

Dosaggio in pazienti con alterata funzionalità epatica

Non è necessario modificare la dose per i pazienti affetti da lieve alterazione della funzionalità epatica (cioè classe A di Child-Pugh) (vedere sezione 5.2). Tracleer è controindicato in pazienti con disfunzione epatica da moderata a grave (vedere sezioni 4.3, 4.4 e 5.2).

Dosaggio in pazienti con alterata funzionalità renale

Nei pazienti affetti da alterata funzionalità renale non è necessario modificare il dosaggio. Non è richiesta nessuna modifica del dosaggio per i pazienti sottoposti a dialisi (vedere sezione 5.2).

Dosaggio in pazienti anziani

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

Pazienti in età pediatrica

La sicurezza e l'efficacia in pazienti di età inferiore ai 12 anni non è stata solidamente documentata.

Il seguente schema posologico è stato utilizzato nello studio AC-052-356 (BREATHE-3):

Peso Corporeo (kg)	Dose Iniziale (4 settimane)	Dose di Mantenimento
$10 \leq x \leq 20$	31,25 mg una volta al giorno	31,25 mg due volte al giorno
$20 < x \leq 40$	31,25 mg due volte al giorno	62,5 mg due volte al giorno
> 40 kg	62,5 mg due volte al giorno	125 mg due volte al giorno

Questo studio è stato disegnato fondamentalmente per determinare la farmacocinetica nei bambini. Il numero di pazienti arruolati in ciascun gruppo a differente dosaggio è risultato insufficiente per stabilire il dosaggio ottimale nei pazienti sotto i 12 anni di età (vedere anche sezione 5.1). I risultati farmacocinetici hanno dimostrato che la concentrazione sistemica è stata inferiore rispetto a quella riscontrata negli adulti con ipertensione polmonare (vedere sezione 5.2) il che può determinare un effetto sub-ottimale sulla vascolarizzazione polmonare. Tuttavia la sicurezza per dosaggi maggiori non è stata stabilita nei bambini.

Non ci sono dati disponibili per bambini con età inferiore ai 3 anni.

Pazienti con basso peso corporeo

L'esperienza relativa a pazienti con un peso corporeo inferiore ai 40 kg è limitata.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al bosentan o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Classe B o C di Child-Pugh, cioè alterata funzionalità epatica da moderata a grave (vedere sezione 5.2)
- Valori basali di aminotransferasi epatica, cioè aspartato aminotransferasi (AST) e/o alanina aminotransferasi (ALT), 3 volte maggiori rispetto al limite superiore della norma (vedere sezione 4.4)

- Uso concomitante della ciclosporina A (vedere sezione 4.5)
- Gravidanza
- Donne in età fertile che non usano un metodo di contraccezione affidabile (vedere sezioni 4.4, 4.5 e 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

L'efficacia di Tracleer non è stata stabilita per i pazienti affetti da grave ipertensione arteriosa polmonare. È necessario considerare il passaggio ad una terapia raccomandata per la fase grave della malattia (ad es. epoprostenolo) nel caso in cui dovessero deteriorarsi le condizioni cliniche (vedere sezione 4.2).

Non è stato determinato l'equilibrio tra benefici e rischi del bosentan nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare in classe funzionale OMS I o II. Non sono stati condotti studi sull'ipertensione arteriosa polmonare secondaria a parte quelli relativi a malattie del tessuto connettivo (principalmente sclerodermia).

La terapia con Tracleer va iniziata solo se la pressione arteriosa sistolica sistemica è maggiore di 85 mmHg.

Funzionalità epatica

Aumenti dell'aminotransferasi epatica, cioè aspartato aminotransferasi e alanina aminotransferasi (AST e ALT) associati al bosentan sono dose correlati. Variazioni dei livelli enzimatici epatici si verificano normalmente entro le prime 16 settimane del trattamento (vedere sezione 4.8). È probabile che tali aumenti siano in parte dovuti all'inibizione competitiva dell'eliminazione dei sali biliari dagli epatociti ma altri meccanismi, che non sono stati ancora chiaramente definiti, contribuiscono probabilmente all'insorgenza della disfunzione epatica. Non sono esclusi l'accumulo di bosentan negli epatociti che porta alla citolisi con danno potenzialmente grave alla funzionalità epatica o un meccanismo immunologico. Il rischio di disfunzione epatica potrebbe inoltre essere aumentato se le specialità medicinali inibitrici della pompa di esportazione dei sali biliari (BSEP), ad esempio rifampicina, glibenclamide e ciclosporina A (vedere sezioni 4.3 e 4.5), vengono somministrate in concomitanza con il bosentan. Sono però disponibili pochi dati a riguardo.

I livelli di aminotransferasi epatica vanno misurati prima dell'inizio del trattamento e poi ad intervalli mensili per il periodo successivo. È inoltre necessario misurare i livelli di aminotransferasi epatica 2 settimane dopo qualsiasi aumento della dose.

Raccomandazioni in caso di aumenti di ALT/AST

Livelli di ALT/AST	Raccomandazioni per il trattamento e il monitoraggio
> 3 e ≤ 5 × ULN	Confermare con un altro esame della funzionalità epatica. Se i valori vengono confermati, ridurre la dose giornaliera o sospendere la terapia (vedere sezione 4.2) e monitorare i livelli di aminotransferasi almeno ogni 2 settimane. Se tali livelli dovessero tornare ai valori osservati prima del trattamento, valutare la possibilità di continuare o riprendere la terapia con Tracleer a seconda delle condizioni descritte di seguito.
> 5 e ≤ 8 × ULN	Confermare con un altro esame della funzionalità epatica. Se i valori vengono confermati, sospendere il trattamento e monitorare i livelli di aminotransferasi almeno ogni 2 settimane. Se i livelli di aminotransferasi ritornano ai valori osservati prima del trattamento, considerare la possibilità di riprendere la terapia con Tracleer secondo le condizioni descritte di seguito.
> 8 × ULN	Sospendere il trattamento e non considerare affatto la possibilità di riprendere la terapia con Tracleer.

In caso si osservassero sintomi clinici associati di danno epatico, cioè nausea, vomito, febbre, dolori addominali, itterizia, letargia o affaticamento insoliti, sindromi simili all'influenza (artralgia, mialgia, febbre) sospendere il trattamento e non considerare affatto la possibilità di riprendere la terapia con Tracleer.

Ripresa del trattamento

Considerare di riprendere il trattamento con Tracleer solo se i benefici potenziali della terapia con Tracleer sono maggiori dei rischi potenziali e quando i livelli di aminotransferasi epatica rientrano nei valori osservati prima del trattamento. Si consiglia di consultare un epatologo. In caso venga ripresa la terapia con Tracleer, è necessario seguire le linee guida descritte dettagliatamente nella sezione 4.2.

I livelli di aminotransferasi vanno controllati entro 3 giorni dalla ripresa della terapia, poi dopo altre 2 settimane e, successivamente, in base alle raccomandazioni sopra riportate.

ULN = Upper Limit of Normal (Reperto al limite superiore della norma)

Concentrazione emoglobinica

Il trattamento con bosentan è stato associato ad una lieve diminuzione della concentrazione emoglobinica dose correlata (vedere sezione 4.8). Queste diminuzioni della concentrazione emoglobinica dose correlate non sono progressive e si stabilizzano dopo le prime 4–12 settimane di trattamento. Si consiglia di controllare le concentrazioni emoglobiniche prima di iniziare il trattamento, ogni mese durante i primi 4 mesi e, successivamente, ad intervalli trimestrali. Nel caso in cui si verificasse una diminuzione della concentrazione emoglobinica clinicamente rilevante, è necessario effettuare un'ulteriore analisi ed altre investigazioni per determinarne la causa e l'eventuale necessità di sottoporre il paziente ad un trattamento specifico.

Uso in donne in età fertile

Donne in età fertile non vanno sottoposte al trattamento con Tracleer a meno che non usino metodi anticoncezionali affidabili (vedere sezione 4.5) e abbiano ottenuto un esito negativo nel test di gravidanza prima del trattamento (vedere sezione 4.6). Si consiglia di effettuare ogni mese un test di gravidanza durante tutto il periodo di trattamento con Tracleer.

Malattia veno-occlusiva polmonare

Episodi di edema polmonare sono stati segnalati in pazienti con malattia veno-occlusiva polmonare che utilizzavano vasodilatatori (soprattutto prostaciline). Di conseguenza, in caso compaiano segni di edema polmonare quando il Tracleer è somministrato in pazienti con PAH, deve essere considerata la possibilità che sia associata la malattia veno-occlusiva. Nel periodo post-marketing vi sono stati rari casi di edema polmonare in pazienti trattati con Tracleer che avevano una diagnosi di sospetta malattia veno-occlusiva polmonare.

Pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare con concomitante insufficienza ventricolare sinistra

In pazienti affetti da ipertensione polmonare e concomitante disfunzione ventricolare sinistra non sono stati condotti studi specifici. Tuttavia, 1.611 pazienti (804 trattati con Tracleer e 807 trattati con placebo) affetti da grave insufficienza cardiaca cronica (CHF) sono stati trattati per un periodo medio di 1,5 anni durante uno studio controllato con placebo (studio AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). In questo studio si è notata una maggior incidenza di ospedalizzazione per CHF durante le prime 4–8 settimane di trattamento con Tracleer, che potrebbe essere dovuta alla ritenzione dei liquidi. Durante questo studio la ritenzione dei liquidi si è manifestata con un immediato aumento di peso, una minore concentrazione di emoglobina e una maggiore incidenza degli edemi agli arti inferiori. Al termine dello studio non sono state riscontrate differenze nelle ospedalizzazioni totali per insufficienza cardiaca cronica e nella mortalità, fra i pazienti trattati con Tracleer e quelli del gruppo placebo. Si consiglia di controllare i pazienti in relazione agli eventuali segni di ritenzione dei liquidi (per es. aumento di peso), soprattutto se soffrono anche di una disfunzione sistolica severa. In questo caso, si consiglia di iniziare un trattamento con diuretici o di aumentare le dosi dei diuretici, nel caso

in cui tale trattamento fosse già in essere. Il trattamento con i diuretici è consigliato nei pazienti con segni di ritenzione dei liquidi prima dell'inizio del trattamento con Tracleer.

Uso concomitante di altri prodotti medicinali

Glibenclamide: Tracleer non va somministrato in concomitanza con la glibenclamide a causa di un maggiore rischio di aumento dell'aminotransferasi epatica (vedere sezione 4.5). Per i pazienti in cui un trattamento antidiabetico è indicato si deve usare una specialità medicinale antidiabetica alternativa.

Fluconazolo: non si raccomanda l'uso concomitante di Tracleer e fluconazolo (vedere sezione 4.5). Nonostante non sia stata studiata, questa combinazione potrebbe causare un elevato aumento delle concentrazioni plasmatiche di bosentan.

Rifampicina: non si raccomanda l'uso concomitante di Tracleer e rifampicina (vedere sezione 4.5).

La somministrazione concomitante di un inibitore di CYP3A4 e di un inibitore di CYP2C9 va evitata (vedere sezione 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il bosentan è un induttore degli isoenzimi del citocromo P450 (CYP), CYP2C9 e CYP3A4. Dati *in vitro* suggeriscono inoltre un'induzione di CYP2C19. Di conseguenza le concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate da questi isoenzimi si abbasseranno in caso di somministrazione concomitante di Tracleer. Bisogna considerare la possibilità che l'efficacia delle specialità medicinali metabolizzate da questi isoenzimi venga alterata. Il dosaggio di queste sostanze va modificato dopo l'inizio del trattamento, in caso di cambiamento della dose o sospensione del trattamento concomitante con Tracleer.

Il bosentan è metabolizzato da CYP2C9 e CYP3A4. L'inibizione di questi isoenzimi potrebbe far aumentare la concentrazione plasmatica del bosentan (vedere chetoconazolo). L'influenza degli inibitori di CYP2C9 sulla concentrazione del bosentan non è ancora stata studiata. La combinazione va utilizzata con cautela. La somministrazione concomitante di fluconazolo che inibisce soprattutto CYP2C9, ma in una certa misura anche CYP3A4, potrebbe comportare grandi aumenti delle concentrazioni plasmatiche di bosentan. La combinazione non viene raccomandata (vedere sezione 4.4). Per lo stesso motivo, la somministrazione concomitante di un potente inibitore di CYP3A4 (come il chetoconazolo, l'itraconazolo e il ritonavir) o di un inibitore di CYP2C9 (come il voriconazolo) con Tracleer non è raccomandata (vedere sezione 4.4).

Studi specifici sulle interazioni dei farmaci hanno evidenziato quanto segue:

Contraccettivi ormonali: la cosomministrazione di Tracleer 125 mg due volte al giorno per 7 giorni con una dose singola di contraccettivo orale contenente noretisterone 1 mg + etinilestradiolo 35 mcg diminuisce l'AUC di noretisterone e etinilestradiolo rispettivamente del 14% e del 31%. Tuttavia, la diminuzione della concentrazione ha raggiunto rispettivamente il 56% e 66% in alcuni soggetti. Perciò i contraccettivi ormonali, comprese le forme orali, iniettabili, transdermiche e impiantabili, non possono essere considerati affidabili quando Tracleer è cosomministrato. Conseguentemente, donne in età fertile devono usare un metodo di contraccezione affidabile addizionale o alternativo durante il trattamento con Tracleer (vedi sezioni 4.3 e 4.6).

Ciclosporina A: la cosomministrazione di Tracleer e di ciclosporina A (un inibitore della calcineurina) è controindicata (vedere sezione 4.3). Quando è stata cosomministrata ciclosporina A, le concentrazioni basse iniziali di bosentan erano di circa 30 volte maggiori di quelle misurate dopo la somministrazione solo di bosentan. All'equilibrio dinamico (steady state), le concentrazioni plasmatiche di bosentan erano di 3–4 volte maggiori di quelle di solo bosentan. Il meccanismo di questa interazione è sconosciuto. Le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina A (un substrato di CYP3A4) sono diminuite di circa il 50%.

Tacrolimus, sirolimus: la cosomministrazione di tacrolimus o sirolimus e Tracleer non è stata studiata nell'uomo, ma la cosomministrazione di tacrolimus o sirolimus e Tracleer può risultare in aumentate concentrazioni plasmatiche di bosentan analogamente alla cosomministrazione di ciclosporina A. La concomitante somministrazione di Tracleer può ridurre le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus e sirolimus. Pertanto, l'uso concomitante di Tracleer e tacrolimus o sirolimus non è consigliabile. I pazienti che necessitano della combinazione dovrebbero essere strettamente monitorati per gli eventi avversi correlati a Tracleer e per le concentrazioni ematiche di tacrolimus e sirolimus.

Glibenclamide: la cosomministrazione di 125 mg di Tracleer due volte al giorno per 5 giorni ha diminuito le concentrazioni plasmatiche di glibenclamide (un substrato di CYP3A4) del 40% con una potenziale diminuzione significativa dell'effetto ipoglicemico. Le concentrazioni plasmatiche del bosentan sono anch'esse risultate minori del 29%. È stata inoltre osservata un'incidenza maggiore di aminotransferasi elevata in pazienti sottoposti a terapia concomitante. Sia la glibenclamide che il bosentan inibiscono la pompa di esportazione dei sali biliari, il che spiegherebbe l'elevata aminotransferasi. In tale contesto, questa combinazione non andrebbe usata (vedere sezione 4.4). Non sono disponibili dati sull'interazione farmaco-farmaco con le altre sulfaniluree.

Warfarina: la cosomministrazione di 500 mg di bosentan due volte al giorno per 6 giorni ha ridotto le concentrazioni plasmatiche sia della S-warfarina (un substrato di CYP2C9) che della R-warfarina (un substrato di CYP3A4) rispettivamente del 29% e del 38%. L'esperienza clinica relativa alla somministrazione concomitante di bosentan e warfarina in pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare non ha evidenziato variazioni clinicamente rilevanti dell'International Normalized Ratio (INR) o della dose di warfarina (valore basale rispetto ai risultati ottenuti alla fine di trial clinici). Inoltre, la frequenza delle variazioni del dosaggio di warfarina nel corso dei trial dovuta alle variazioni dell'INR o ad eventi avversi è risultata simile tra i pazienti trattati con bosentan e quelli a cui era stato somministrato il placebo. Non è richiesta alcuna modifica del dosaggio di warfarina e di simili agenti anticoagulanti orali quanto viene iniziata la terapia con il bosentan ma si consiglia di intensificare il monitoraggio di INR soprattutto durante la fase iniziale e il periodo fino alla titolazione.

Simvastatina: la cosomministrazione di 125 mg di Tracleer due volte al giorno per 5 giorni ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di simvastatina (un substrato di CYP3A4) e del suo metabolita attivo β -idrossiacido rispettivamente del 34% e del 46%. L'uso concomitante della simvastatina non ha avuto alcun effetto sulle concentrazioni plasmatiche di bosentan. E' necessario considerare il monitoraggio dei livelli di colesterolo e un'eventuale successiva modifica del dosaggio.

Chetoconazolo: la cosomministrazione di 62,5 mg di Tracleer due volte al giorno per 6 giorni e di chetoconazolo, un potente inibitore di CYP3A4, ha fatto aumentare di circa due volte le concentrazioni plasmatiche di bosentan. Non è ritenuto necessario modificare la dose di Tracleer. Nonostante non sia stato dimostrato in studi *in vivo*, aumenti simili delle concentrazioni plasmatiche di bosentan sono previste con gli altri potenti inibitori di CYP3A4 (come, ad esempio, itraconazolo e ritonavir). Quando combinato con un inibitore di CYP3A4, i pazienti che presentano una scarsa metabolizzazione di CYP2C9 sono però a rischio per quanto riguarda l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di bosentan che potrebbero essere di una grandezza maggiore causando quindi potenziali eventi avversi dannosi.

Digossina: la cosomministrazione di 500 mg di bosentan due volte al giorno per 7 giorni ha diminuito i valori AUC, C_{max} e C_{min} della digossina rispettivamente del 12%, 9% e 23%. Il meccanismo di questa interazione potrebbe essere l'induzione della P-glicoproteina. È improbabile che questa interazione abbia importanza clinica.

Epoprostenolo: i dati, limitati, ottenuti da uno studio (AC-052-356, BREATHE-3), nel quale 10 pazienti pediatriche hanno ricevuto in combinazione Tracleer ed epoprostenolo indicano che dopo singole o ripetute somministrazioni, i valori di C_{max} e AUC del bosentan sono risultati simili sia nei pazienti sottoposti a infusione continua di epoprostenolo che in quelli non sottoposti a tale trattamento (vedere sezione 5.1).

Rifampicina: la cosomministrazione, in 9 soggetti sani, di Tracleer 125 mg due volte al giorno per 7 giorni e rifampicina, un potente induttore di CYP2C9 e CYP3A4, ha diminuito la concentrazione plasmatica di bosentan del 58% e questa diminuzione ha raggiunto quasi il 90% in un soggetto. Una riduzione significativa dell'effetto del bosentan è attesa quando è cosomministrato con rifampicina. Dati su altri induttori di CYP3A4, ad esempio carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina e l'erba di San Giovanni (iperico) sono mancanti, ma la loro concomitante somministrazione dovrebbe portare ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di bosentan. Una riduzione clinicamente significativa dell'efficacia non può essere esclusa.

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

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Studi su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (teratogenicità, embriotossicità, vedere sezione 5.3). Sono disponibili pochissimi dati sull'uso di Tracleer in gravidanza, dai pochi casi ricevuti nel periodo post-marketing. Poiché non si conosce ancora il rischio potenziale per l'uomo, il Tracleer deve essere ritenuto un teratogeno umano e non va quindi somministrato in gravidanza. Le donne non devono dare inizio ad una gravidanza per almeno 3 mesi dopo la sospensione del trattamento con Tracleer. Tracleer è controindicato in gravidanza (vedere sezione 4.3).

Donne in età fertile devono utilizzare un metodo affidabile di contraccezione durante il trattamento con Tracleer e per almeno 3 mesi dopo la sospensione del trattamento con questo farmaco. Tracleer potrebbe rendere inefficace l'azione dei contraccettivi ormonali (vedere sezione 4.5). Donne in età fertile non devono quindi utilizzare anticoncezionali ormonali (incluse le forme orali, ormonali, transdermiche ed impiantabili) come unico metodo di contraccezione, ma ricorrere ad un metodo contraccettivo affidabile aggiuntivo o alternativo. Si raccomanda di effettuare un test di gravidanza ogni mese durante tutto il periodo di trattamento con Tracleer.

Informare le pazienti del potenziale rischio per il feto in caso dovessero dare inizio ad una gravidanza durante il trattamento con Tracleer.

Allattamento

Non è noto se il bosentan venga escreto nel latte umano. Consigliare di interrompere l'allattamento in caso di somministrazione di Tracleer.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tracleer potrebbe causare un senso di instabilità e barcollamento con eventuale effetto sulla capacità di guidare o di usare macchine.

4.8 Effetti indesiderati

Eventi avversi

Tutti i trial placebo-controllati

In otto studi controllati con placebo, sei dei quali effettuati per indicazioni diverse dall'ipertensione arteriosa polmonare, 677 pazienti sono stati trattati con bosentan con dosaggi giornalieri compresi tra 100 mg e 2000 mg, e a 288 soggetti è stato somministrato il placebo. La durata prevista del trattamento era da 2 settimane a 6 mesi. Le reazioni avverse riscontrate più frequentemente con il bosentan rispetto al placebo ($\geq 3\%$ dei pazienti trattati con il bosentan, con una differenza $\geq 2\%$) sono state cefalea (15,8% contro 12,8%), rossore (6,6% contro 1,7%), alterata funzionalità epatica (5,9% contro 2,1%), edema delle gambe (4,7% contro 1,4%), e anemia (3,4% contro 1,0%), reazioni tutte dose correlate.

Trial placebo-controllati per ipertensione arteriosa polmonare

La tabella riportata di seguito mostra le reazioni avverse verificatesi in $\geq 3\%$ dei pazienti trattati con Tracleer (125 e 250 mg due volte al giorno) in trial placebo-controllati per l'ipertensione arteriosa polmonare e più frequenti in questi pazienti.

Reazioni avverse verificatesi in $\geq 3\%$ dei pazienti e più frequentemente in pazienti trattati con Tracleer (125 e 250 mg due volte al giorno) in trial placebo-controllati per ipertensione arteriosa polmonare.

Apparati / Eventi avversi	Placebo N = 80		Tracleer (tutti) N = 165	
	N.	%	N.	%
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici				
Infezione delle vie respiratorie superiori	9	11%	20	12%
Nasofaringite	6	8%	18	11%
Polmonite	1	1%	5	3%
Disturbi cardiaci				
Edema degli arti inferiori	4	5%	13	8%
Palpitazioni	1	1%	8	5%
Edema	2	3%	7	4%
Disturbi gastrointestinali				
Dispepsia		–	7	4%
Secchezza delle fauci	1	1%	5	3%
Disturbi del sistema nervoso				
Cefalea	16	20%	36	22%
Disturbi vascolari				
Rossore	4	5%	15	9%
Ipotensione	3	4%	11	7%
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo				
Prurito		–	6	4%
Disturbi generali e affezioni del sito di somministrazione				
Fatica	1	1%	6	4%
Disturbi epato-biliari				
Alterazione della funzionalità epatica	2	3%	14	8%

Nota – Sono stati inclusi solo gli effetti avversi insorti dall'inizio del trattamento fino ad 1 giorno (24 ore) dopo la fine del trattamento. È possibile che un paziente abbia riscontrato più di un evento avverso.

Alla dose di mantenimento raccomandata oppure alla dose doppia (cioè 125 o 250 mg due volte al giorno) le reazioni avverse verificatesi più frequentemente in seguito all'uso di Tracleer rispetto al placebo (in $\geq 3\%$ dei pazienti trattati con Tracleer con una differenza di $\geq 2\%$) sono state nasofaringite, rossore, alterazione della funzionalità epatica, edema delle gambe, ipotensione, palpitazioni, dispepsia, fatica e prurito. Le reazioni avverse verificatesi in $\geq 1\%$ e in $< 3\%$ di questi pazienti e più frequentemente con Tracleer rispetto al placebo (differenza di $\geq 2\%$) sono risultate anemia, reflusso gastro-esofageo ed emorragia rettale, tutte 2,4% dovute a Tracleer rispetto invece allo 0% del placebo.

Le sospensioni del trattamento dovute ad eventi avversi nel corso dei trial clinici su pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare con dosi di 125 e 250 mg somministrate due volte al giorno sono risultate meno frequenti nel gruppo trattato con Tracleer rispetto a quello a cui è stato somministrato il placebo (rispettivamente 5,5% e 10%).

Anomalie negli esami di laboratorio

Anomalie negli esami epatici

Il bosentan è stato associato ad aumenti dell'aminotransferasi epatica, cioè aspartato aminotransferasi e alanina aminotransferasi. Le variazioni dei livelli enzimatici epatici si sono generalmente verificate nelle prime 16 settimane del trattamento, sviluppate di solito gradualmente e risultate, nella maggioranza dei casi, asintomatiche. Nel corso del programma clinico tali livelli sono ritornati, in tutti i casi, a quelli osservati prima del trattamento, senza sequele, in un periodo variabile da pochi giorni a 9 settimane, o spontaneamente o in seguito alla riduzione della dose o alla sospensione della terapia.

Il meccanismo di questo effetto avverso non è ancora stato chiarito. Potrebbe essere possibile che tali aumenti dell'aminotransferasi si invertano spontaneamente quando si continua il trattamento utilizzando la dose di mantenimento di Tracleer o dopo una riduzione del dosaggio, ma la sospensione o cessazione potrebbe risultare necessaria (vedere sezione 4.4).

In otto studi placebo-controllati, sei dei quali per indicazioni diverse dall'ipertensione arteriosa polmonare, è stato osservato un aumento dei livelli di aminotransferasi epatica di 3 volte maggiore rispetto al limite superiore della norma (ULN) nell'11,2% dei pazienti trattati con il bosentan in confronto all'1,8% dei pazienti che avevano assunto il placebo. Aumenti di bilirubina a $> 3 \times \text{ULN}$ sono stati associati ad aumenti dell'aminotransferasi ($> 3 \times \text{ULN}$) in 2 dei 658 (0,3%) pazienti trattati con bosentan. Nove dei 74 pazienti trattati con bosentan in cui si è osservata un'elevata aminotransferasi epatica ($> 3 \times \text{ULN}$) hanno riportato anche sintomi come dolori addominali, nausea/vomito e febbre.

In studi condotti su pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare, l'incidenza di aminotransferasi epatica elevata ($> 3 \times \text{ULN}$) è risultata del 12,7% nei pazienti trattati con il bosentan (N = 165), dell'11,6% nei pazienti trattati con 125 mg due volte al giorno e del 14,3% nei pazienti trattati con 250 mg due volte al giorno. Aumenti di otto volte superiori sono stati osservati nel 2,1% dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare che ricevevano 125 mg due volte al giorno e nel 7,1% dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare e sottoposti a trattamento con 250 mg due volte al giorno.

Emoglobina

La riduzione media della concentrazione emoglobinica dall'inizio alla fine del trial relativamente ai pazienti trattati con il bosentan è risultata di 0,9 g/dl mentre per i pazienti che avevano ricevuto il placebo tale concentrazione è stata di 0,1 g/dl.

In otto studi placebo-controllati è stata osservata una riduzione dell'emoglobina clinicamente rilevante ($> 15\%$ in meno del valore basale con una concentrazione < 11 g/dl) nel 5,6% dei pazienti trattati con il bosentan rispetto al 2,6% dei pazienti che avevano assunto il placebo. Nei pazienti affetti da ipertensione

arteriosa polmonare trattati con dosi di 125 e 250 mg due volte al giorno, si è verificata una diminuzione dell'emoglobina clinicamente rilevante nel 3,0% nel gruppo trattato con il bosentan e nell'1,3% in quello in cui era stato somministrato il placebo.

Esperienza Post-Marketing

In base all'esposizione a Tracleer di circa 13.000 pazienti nel periodo post-marketing, la maggioranza degli eventi avversi è risultata simile a quanto riportato negli studi clinici.

Gli effetti indesiderati sono classificati in base alla frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($> 1/100, < 1/10$); non comune ($> 1/1.000, \leq 1/100$); raro ($> 1/10.000, \leq 1/1.000$); molto raro ($\leq 1/10.000$)

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale:

Comune: nausea.

Non comune: vomito, dolore addominale, diarrea.

Alterazioni del sistema epatobiliare:

Non comune: elevazioni delle aminotransferasi associate con epatite e/o ittero.

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: reazioni di ipersensibilità inclusa la dermatite, prurito ed eruzione cutanea.

Sistema immunitario:

Raro: anafilassi e/o angioedema.

4.9 Sovradosaggio

Il bosentan è stato somministrato in dose singola fino a 2400 mg a soggetti sani e fino a 2000 mg al giorno per 2 mesi a pazienti affetti da una patologia diversa dall'ipertensione arteriosa polmonare. L'evento avverso più comunemente riscontrato è stata la cefalea di intensità lieve-moderata.

Non sono state fatte esperienze specifiche di sovradosaggio con Tracleer oltre le dosi sopra descritte. Un forte sovradosaggio potrebbe provocare ipotensione pronunciata con necessità di supporto cardiovascolare attivo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: altri anti-ipertensivi, codice ATC: C02KX01

Meccanismo d'azione

Il bosentan è un duplice antagonista dei recettori dell'endotelina (ERA) con affinità per i recettori dell'endotelina sia A che B (ET_A e ET_B). Il bosentan abbassa la resistenza vascolare sia polmonare che sistemica con conseguente maggiore gittata cardiaca senza però aumentare la frequenza cardiaca.

Il neuroormone endotelina-1 (ET-1) è uno dei più potenti vasocostrittori conosciuti ed in grado inoltre di favorire la fibrosi, la proliferazione cellulare, l'ipertrofia cardiaca e il rimodellamento oltre a causare infiammazione. Questi effetti vengono mediati dall'endotelina che si lega ai recettori ET_A e ET_B localizzati nelle cellule della muscolatura liscia vascolare e dell'endotelio. Le concentrazioni di ET-1 nei tessuti e nel plasma aumentano in presenza di numerosi disturbi cardiovascolari e di patologie dei tessuti connettivi, tra cui ipertensione arteriosa polmonare, sclerodermia, insufficienza cardiaca acuta e cronica, ischemia miocardica, ipertensione e aterosclerosi sistemiche, indicando che la ET-1 svolge un ruolo patogenetico in queste affezioni. Nei casi di ipertensione arteriosa polmonare e di insufficienza cardiaca con assenza di

antagonismo dei recettori dell'endotelina, livelli elevati di ET-1 sono fortemente correlati alla gravità e prognosi di queste affezioni.

Il bosentan è in competizione con ET-1 e altri peptidi ET per il legame con i recettori ET_A e ET_B con un'affinità leggermente superiore per i recettori ET_A ($K_i = 4,1-43$ nM) rispetto ai recettori ET_B ($K_i = 38-730$ nM). Il bosentan antagonizza in maniera specifica i recettori ET e non si lega ad altri recettori.

Efficacia

Modelli animali

Nei modelli animali di ipertensione polmonare, la somministrazione orale cronica del bosentan ha ridotto la resistenza vascolare polmonare ed invertito l'ipertrofia vascolare polmonare e ventricolare destra. Nel modello animale di fibrosi polmonare, il bosentan ha ridotto i depositi di collagene nei polmoni.

Efficacia in pazienti adulti affetti da ipertensione arteriosa polmonare

Due trial multicentrici, randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo sono stati condotti su 32 (studio AC-052-351) e 213 (studio AC-052-352, BREATHE-1) pazienti adulti affetti da ipertensione arteriosa polmonare (ipertensione polmonare primitiva o ipertensione polmonare secondaria soprattutto a sclerodermia) in classe funzionale III-IV OMS. Dopo 4 settimane di somministrazione di 62,5 mg di Tracleer due volte al giorno, il dosaggio di mantenimento studiato in questi trial è stato di 125 mg due volte al giorno in AC-052-351 e di 125 mg due volte al giorno e di 250 mg due volte al giorno in AC-052-352.

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

L'endpoint primario di ogni studio è stato il cambiamento della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (6-minute walk distance test) dopo 12 settimane, per il primo studio, e dopo 16 settimane per il secondo. In entrambi i trial, il trattamento con Tracleer ha portato ad un aumento significativo della capacità di esercizio fisico. Gli aumenti, corretti per il placebo, della distanza percorsa a piedi rispetto ai valori basali sono risultati rispettivamente di 76 metri ($p = 0,02$; prova t) e 44 metri ($p = 0,0002$; test U di Mann-Whitney) all'endpoint primario di ogni trial. Le differenze tra i due gruppi di 125 mg due volte al giorno e di 250 mg due volte al giorno non sono risultate statisticamente significative ma si è notata una tendenza a favore di una maggiore capacità a fare esercizio fisico nel gruppo trattato con 250 mg due volte al giorno.

Il miglioramento della distanza percorsa è risultato chiaro dopo 4 settimane di trattamento e chiaramente evidente dopo 8 settimane di terapia ed è stato mantenuto fino a 28 settimane di trattamento in doppio cieco in un sottogruppo della popolazione scelta.

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

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

Nel gruppo trattato con Tracleer è stata osservata una riduzione dei sintomi dell'ipertensione arteriosa polmonare. La misurazione della dispnea durante i test del cammino ha dimostrato un miglioramento nei pazienti trattati con Tracleer. Nel trial AC-052-352, il 92% dei 213 pazienti è stato classificato come classe funzionale III OMS all'inizio dello studio mentre 8% come classe IV. Il trattamento con Tracleer ha comportato un miglioramento della classe funzionale OMS nel 42,4% dei pazienti (placebo 30,4%). Il cambiamento generale della classe funzionale OMS durante entrambi i trial è risultato significativamente migliore tra i pazienti trattati con Tracleer rispetto al gruppo placebo. Il trattamento con Tracleer è stato associato ad una significativa diminuzione del tasso di peggioramento clinico rispetto al placebo a 28 settimane (rispettivamente 10,7% contro 37,1%; $p = 0,0015$).

Non ci sono studi che dimostrino effetti benefici del trattamento con Tracleer sulla sopravvivenza. Tuttavia lo stato in vita a lungo termine è stato registrato per tutti i 235 pazienti trattati nei due studi clinici registrativi controllati con placebo (AC-052-351 e AC-052-352) e/o nelle loro estensioni in aperto non controllate. La durata media dell'esposizione a bosentan è stata di 1,9 anni $\pm$ 0,7 anni [minimo: 0,1; massimo: 3,3 anni] e i pazienti sono stati osservati per una media di 2,0 $\pm$ 0,6 anni. Alla maggioranza dei pazienti è stata diagnosticata una PPH (72%) in III classe funzionale OMS (84%). In tutta questa popolazione le stime di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier erano del 93% e del 84% rispettivamente dopo 1 e 2 anni dall'inizio del trattamento con Tracleer. Le stime della sopravvivenza erano inferiori nel sottogruppo di pazienti con PAH secondaria a sclerosi sistemica. Le stime possono essere state influenzate dall'inizio del trattamento con epoprostenolo in 43/235 pazienti.

Studio condotto in pazienti in età pediatrica affetti da ipertensione arteriosa polmonare

Uno studio è stato condotto in pazienti in età pediatrica affetti da ipertensione polmonare. Il Tracleer è stato valutato nel corso di uno studio in aperto, non controllato, in 19 pazienti in età pediatrica affetti da ipertensione arteriosa polmonare (AC-052-356, BREATHE-3: ipertensione polmonare primitiva 10 pazienti, ipertensione arteriosa polmonare associata a cardiopatie congenite 9 pazienti). Questo studio è stato disegnato fondamentalmente come studio di farmacocinetica (vedere sezione 5.2). I pazienti sono stati suddivisi in modo omogeneo e sottoposti a un dosaggio basato su tre gruppi di peso corporeo (vedere sezione 4.2) per 12 settimane. La metà dei pazienti di ogni gruppo assumeva già epoprostenolo per via endovenosa e il dosaggio di epoprostenolo è rimasto costante per tutta la durata dello studio. L'età dei pazienti era compresa fra 3–15 anni. I pazienti appartenevano alla classe funzionale II OMS (N = 15 pazienti, 79%) o III (N = 4 pazienti, 21%) all'inizio dello studio.

I parametri emodinamici sono stati misurati in 17 pazienti. L'indice cardiaco è aumentato di 0,5 l/min/m², la pressione arteriosa polmonare media è diminuita di 8 mmHg e le resistenze vascolari polmonari sono diminuite di 389 dyn·sec·cm⁻⁵, rispetto all'inizio dello studio. Questi miglioramenti emodinamici, rispetto all'inizio dello studio, sono risultati simili con o senza la co-somministrazione di epoprostenolo. Le variazioni nei parametri dei test di esercizio alla settimana 12, rispetto all'inizio dello studio, sono risultate altamente variabili e nessuna di queste è stata significativa.

Combinazione con epoprostenolo

La combinazione di Tracleer ed epoprostenolo è stata analizzata nel corso di due studi: AC-052-355 (BREATHE-2) e AC-052-356 (BREATHE-3). Lo studio AC-052-355 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, Tracleer verso placebo, ha arruolato 33 pazienti tutti affetti da grave ipertensione arteriosa polmonare già in terapia concomitante con epoprostenolo. Lo studio AC-052-356 era in aperto non controllato; 10 dei 19 pazienti in età pediatrica sono stati sottoposti a un trattamento concomitante di Tracleer e epoprostenolo durante le 12 settimane dello studio. Il profilo di sicurezza della combinazione non ha differito da quello atteso da ogni singolo componente e la terapia di combinazione è risultata ben tollerata sia dai bambini sia dagli adulti. Il beneficio clinico della combinazione non è stato dimostrato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica del bosentan è stata documentata principalmente nei soggetti sani. I limitati dati ottenuti nei pazienti mostrano che le concentrazioni di bosentan nei pazienti adulti affetti da ipertensione arteriosa polmonare sono approssimativamente due volte maggiori rispetto agli adulti sani.

In soggetti sani bosentan dimostra una farmacocinetica dose e tempo dipendente. Clearance e volume di distribuzione diminuiscono con l'aumento delle dosi endovenose e aumentano con il tempo. Dopo la somministrazione orale, l'esposizione sistemica è proporzionale alla dose fino a 500 mg. A dosi orali elevate, C_{max} e il valore AUC aumentano meno che proporzionalmente rispetto alla dose.

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Un volume di distribuzione (V_{ss}) di circa 18 litri è stato determinato in seguito alla somministrazione di una dose di 250 mg per endovena.

Biotrasformazione ed eliminazione

Dopo un singolo dosaggio di 250 mg somministrato per endovena, la clearance è risultata di 8,2 l/h. L'emivita dell'eliminazione terminale ($t_{1/2}$) è risultata di 5,4 ore.

In seguito a dosaggio multiplo, le concentrazioni plasmatiche di bosentan diminuiscono gradualmente al 50%–65% di quelle riscontrate dopo la somministrazione di una singola dose. Tale diminuzione è probabilmente dovuta all'autoinduzione degli enzimi epatici metabolizzanti. Condizioni di equilibrio dinamico si raggiungono entro 3–5 giorni.

Il bosentan viene eliminato mediante escrezione biliare in seguito al metabolismo nel fegato da parte degli isoenzimi del citocromo P450, CYP2C9 e CYP3A4. Meno del 3% di una dose orale somministrata viene recuperata nell'urina.

Il bosentan forma tre metaboliti e solo uno di questi è farmacologicamente attivo. Questo metabolita è prevalentemente escreto attraverso la bile immodificato. Nei pazienti adulti l'esposizione al metabolita attivo è maggiore rispetto ai soggetti sani. Nei pazienti con evidente presenza di colestasi, l'esposizione al metabolita attivo può aumentare.

Il bosentan è un induttore del CYP2C9 e del CYP3A4 e possibilmente anche del CYP2C19 e della P-glicoproteina. *In vitro*, il bosentan inibisce la pompa di esportazione dei sali biliari nelle culture di epatociti.

In vitro i dati hanno dimostrato che il bosentan non ha un'azione inibitrice rilevante sugli isoenzimi CYP testati (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Di conseguenza non si prevede che il bosentan aumenti le concentrazioni plasmatiche dei prodotti medicinali metabolizzati da questi isoenzimi.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

In base al range investigato di ogni variabile, non si prevede che la farmacocinetica del bosentan sia influenzata da sesso, peso corporeo, razza o età nella popolazione adulta in misura rilevante. Non sono disponibili dati cinetici su bambini al di sotto dei 3 anni di età.

Età pediatrica

I dati farmacocinetici di somministrazioni singole e ripetute sono stati studiati in pazienti pediatriche affette da ipertensione arteriosa polmonare trattati con dosaggi basati sul loro peso corporeo (vedere sezione 4.2 e 5.1). Le concentrazioni di bosentan nel tempo si sono ridotte in modo coerente alle note proprietà auto-induttive del bosentan. I valori medi di AUC (CV%) di bosentan nei pazienti pediatriche trattati con 31,25, 62,5 o 125 mg b.i.d. sono stati rispettivamente di 3496 (49), 5428 (79) e 6124 (27) ng·h/ml e sono risultati inferiori rispetto al valore di 8149 (47) ng·h/ml riscontrato nei pazienti adulti affetti da ipertensione arteriosa polmonare che ricevevano 125 mg b.i.d. Allo stato stabile la concentrazione sistemica nei pazienti pediatriche che pesavano tra 10 e 20 kg, tra 20 e 40 kg e oltre i 40 kg era rispettivamente del 43%, del 67% e del 75% della concentrazione sistemica negli adulti. La ragione di questa differenza non è chiara e possibilmente correlata ad un aumento del metabolismo ed escrezione epatica. Le conseguenze di questi risultati sull'epatotossicità sono sconosciute. Il sesso e l'uso concomitante di epoprostenolo per via endovenosa non hanno prodotto effetti significativi sulla farmacocinetica di bosentan.

Alterata funzionalità epatica

Non sono stati osservati cambiamenti farmacocinetici rilevanti in pazienti con lieve alterazione della funzionalità epatica (Classe A di Child-Pugh). L'AUC di stato stabile del bosentan è risultato del 9% più alto mentre l'AUC del metabolita attivo, Ro 48-5033, del 33% più elevato in pazienti affetti da lieve alterazione della funzionalità epatica rispetto ai volontari sani. La farmacocinetica del bosentan non è stata studiata in pazienti affetti da alterata funzionalità epatica della classe B o C di Child-Pugh e Tracleer è controindicato in questa popolazione di pazienti (vedere sezione 4.3).

Alterata funzionalità renale

In pazienti che presentano una grave alterazione della funzionalità renale (clearance della creatinina di 15–30 ml/min), le concentrazioni plasmatiche di bosentan sono diminuite di circa il 10%. I livelli plasmatici dei metaboliti del bosentan sono aumentati di quasi il doppio in questi pazienti rispetto a soggetti con normale funzionalità renale. Non è necessario modificare la dose in pazienti con alterata funzionalità renale. Non vi è una specifica esperienza clinica relativamente ai pazienti sottoposti a dialisi. In base alle proprietà fisicochimiche e all'alto livello di legame proteico, non si prevede che il bosentan venga rimosso dal circolo dalla dialisi in misura significativa (vedere sezione 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Uno studio sulla cancerogenicità di 2 anni condotto su topi ha evidenziato un aumento dell'incidenza combinata di adenomi e carcinomi epatocellulari nei topi maschi, ma non nelle femmine, in presenza di concentrazioni plasmatiche di circa 2–4 volte quelle ottenute con la dose terapeutica nell'uomo. Nei ratti, la somministrazione orale di bosentan per un periodo di 2 anni ha prodotto un piccolo aumento significativo dell'incidenza combinata di adenomi e carcinomi delle cellule follicolari tiroidee nei ratti maschi, ma non nelle femmine, trattati a concentrazioni plasmatiche di circa 9–14 volte quelle ottenute con la dose terapeutica nell'uomo. Il bosentan è risultato negativo nei test di genotossicità. È stato osservato un lieve squilibrio ormonale tiroideo indotto dal bosentan nei ratti. Tuttavia non vi è evidenza del fatto che il bosentan abbia un effetto sulla funzione della tiroide (tiroxina, TSH) negli uomini.

Non è conosciuto l'effetto del bosentan sulla funzione mitocondriale.

È stato dimostrato che il bosentan è teratogeno nei ratti a concentrazioni plasmatiche superiori a 1,5 volte quelle ottenute con la dose terapeutica nell'uomo. Effetti teratogeni, tra cui malformazioni della testa e del

viso e dei vasi sanguigni principali, sono risultati dose dipendenti. Le similarità nel modello di malformazioni osservate con altri antagonisti dei recettori ET e in topi in cui è stata rimossa l'ET indicano un effetto di classe. Si devono prendere le dovute precauzioni per le donne in età fertile (vedere sezioni 4.3, 4.4, 4.6).

In studi sulla fertilità condotti su ratti maschi e femmine a concentrazioni plasmatiche rispettivamente di 21 e 43 volte la dose terapeutica prevista per l'uomo, non si sono osservati effetti negativi sul numero di spermatozoi, sulla motilità e viabilità, sulla prestazione durante l'accoppiamento o sulla fertilità e neppure effetti avversi sullo sviluppo dell'embrione prima dell'impianto o al momento dell'impianto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Amido di mais
Amido pregelatinizzato
Sodio amido-glicolato
Povidone
Dibeenato di glicerina
Magnesio stearato

Rivestimento

Ipromellosa
Triacetato di glicerina
Talco
Diossido di titanio (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Etilcellulosa

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PE/PVDC/alluminio contenenti 14 compresse rivestite con film.
125 mg: Astucci di cartone contengono 56 o 112 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
Londra W4 4AL
Regno Unito

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/220/004
EU/1/02/220/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

15 Maggio 2002

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Munzinger Str. 1
D-79111 Friburgo
Germania

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, 4.2).

- **ALTRE CONDIZIONI**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto ad informare la Commissione europea in merito ai propri programmi di immissione in commercio del medicinale autorizzato mediante la presente decisione.

PSUR: il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare all'EMA aggiornamenti periodici in materia di sicurezza (PSUR) su base annuale inclusi i report semestrali sugli effetti epatici, fino a ulteriore comunicazione.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

[62,5 mg: confezioni da 14 compresse]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tracleer compresse rivestite con film da 62,5 mg

bosentan

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Una compressa rivestita con film contiene 62,5 mg di bosentan (sotto forma di monoidrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVE DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Titolare dell' autorizzazione all' immissione in commercio:

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
Londra W4 4AL
Regno Unito

12. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/220/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

[62,5 mg: confezioni da 56 compresse]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tracleer compresse rivestite con film da 62,5 mg

bosentan

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Una compressa rivestita con film contiene 62,5 mg di bosentan (sotto forma di monoidrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVE DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Titolare dell' autorizzazione all' immissione in commercio:

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
Londra W4 4AL
Regno Unito

12. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/220/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

[62,5 mg: confezioni da 112 compresse]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tracleer compresse rivestite con film da 62,5 mg

bosentan

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Una compressa rivestita con film contiene 62,5 mg di bosentan (sotto forma di monoidrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

112 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVE DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Titolare dell' autorizzazione all' immissione in commercio:

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
Londra W4 4AL
Regno Unito

12. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/220/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

[125 mg: confezioni da 56 compresse]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tracleer compresse rivestite con film da 125 mg

bosentan

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Una compressa rivestita con film contiene 125 mg di bosentan (sotto forma di monoidrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVE DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Titolare dell' autorizzazione all' immissione in commercio:

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
Londra W4 4AL
Regno Unito

12. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/220/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

[125 mg: confezioni da 112 compresse]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tracleer compresse rivestite con film da 125 mg

bosentan

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Una compressa rivestita con film contiene 125 mg di bosentan (sotto forma di monoidrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

112 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVE DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Titolare dell' autorizzazione all' immissione in commercio:

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
Londra W4 4AL
Regno Unito

12. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/220/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O SUGLI STRIPS [62,5 mg]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tracleer compresse 62,5 mg

bosentan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actelion

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O SUGLI STRIPS [125 mg]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tracleer compresse 125 mg

bosentan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actelion

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

SCHEDA PROMEMORIA DEL PAZIENTE

((Prima di copertina))

Aspetti Importanti sulla Sicurezza per i Pazienti che assumono Tracleer (bosentan)

Medico prescrittore: _____

Tel.: _____

Data inizio trattamento: _____

Rivolgersi al medico in caso si abbiano domande relative a Tracleer.

Actelion Registration Ltd.

((Ultima di copertina))

**PER DONNE IN ETÀ FERTILE
GRAVIDANZA**

Tracleer potrebbe danneggiare il feto. Non si deve assumere Tracleer in stato di gravidanza. Durante il trattamento con Tracleer non deve essere iniziata una gravidanza.

CONTRACCEZIONE

Tracleer può rendere inefficace la protezione offerta da contraccettivi ormonali (ad esempio orali, iniettabili, impiantabili o transdermici). Perciò, lei deve usare un metodo di contraccezione affidabile addizionale o alternativo durante il trattamento con Tracleer. Il suo medico le consiglierà un metodo anticoncezionale affidabile da utilizzare durante il trattamento con Tracleer.

⇒ Si consiglia di fare il test di gravidanza ogni mese durante il trattamento con Tracleer.

((Interno di copertina 1))

ESAME DEL SANGUE PER LA FUNZIONALITÀ EPATICA

È stato riscontrato che alcuni pazienti sottoposti al trattamento con Tracleer presentavano esiti anomali negli esami per la funzionalità epatica. Durante il trattamento con Tracleer, il medico provvederà a richiedere regolarmente esami del sangue per il paziente al fine di controllare eventuali cambiamenti della funzionalità epatica.

**⇒ Ricordare di fare ogni mese l'esame del sangue per la funzionalità epatica.
Dopo un aumento della dose, verrà effettuato un esame addizionale dopo 2 settimane.**

Data del primo esame mensile: _____

Data dell'esame addizionale dopo l'aumento della dose: _____

((Interno copertina 2))

APPUNTAMENTI MENSILI PER L'ESAME DEL SANGUE PER LA FUNZIONALITÀ EPATICA

Gen _____	Mag _____	Set _____
Feb _____	Giu _____	Ott _____
Mar _____	Lug _____	Nov _____
Apr _____	Ago _____	Dic _____

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO [62,5 mg]

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare ad assumere il medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Tracleer e a che cosa serve
2. Prima di prendere Tracleer
3. Come prendere Tracleer
4. Esami durante il trattamento
5. Possibili effetti indesiderati
6. Come conservare Tracleer
7. Altre informazioni

Tracleer, compresse rivestite con film da 62,5 mg

bosentan

Il principio attivo di Tracleer è il bosentan. **Gli eccipienti** del nucleo della compressa sono amido di mais, amido pregelatinizzato, sodio amido-glicolato, povidone, dibeenato di glicerina e magnesio stearato. **Il rivestimento** contiene ipromellosa, triacetato di glicerina, talco, diossido di titanio (E171), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172) ed etilcellulosa.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
Londra W4 4AL
Regno Unito

Produttore

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Munzinger Str. 1
D-79111 Friburgo/Germania

1. CHE COS'È TRACLEER E A CHE COSA SERVE

Le compresse di Tracleer sono indicate per l'**ipertensione polmonare** (elevata pressione nei vasi sanguigni arteriosi dei polmoni). Tracleer riduce la pressione arteriosa allargando questi vasi. Le compresse di Tracleer appartengono alla classe di farmaci chiamati antagonisti dei recettori dell'endotelina.

Tracleer è disponibile in compresse da 62,5 mg e 125 mg in confezioni da 14 (*solo il 62,5 mg*), 56 e 112 compresse (è possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate). Le compresse di Tracleer da 62,5 mg sono compresse bianco-arancioni rotonde con "62,5" impresso in rilievo su un lato.

2. PRIMA DI PRENDERE TRACLEER

Non prenda Tracleer:

- **in caso di disturbi epatici** (chiedere al proprio medico)
- **se lei è in stato di gravidanza o lo possa diventare** poiché non usa un metodo anticoncezionale affidabile
- **in caso di allergia** (ipersensibilità) **al bosentan** o a qualsiasi altro eccipiente della compressa
- **in caso di trattamento con ciclosporina A** (un farmaco usato dopo un trapianto d'organo o per il trattamento della psoriasi)

Esami richiesti dal medico prima del trattamento con Tracleer

- Esame del sangue per verificare la funzionalità epatica
- Esame del sangue per verificare la presenza di anemia
- Test di gravidanza

Assunzione di Tracleer con cibo e bevande

Tracleer può essere assunto con e senza cibo. La compressa deve essere deglutita con un bicchiere d'acqua.

Gravidanza

Informare immediatamente il medico in caso di gravidanza o se si prevede di dare inizio ad una gravidanza nell'immediato futuro. Non si deve assumere Tracleer in caso di gravidanza e non si deve inoltre dare inizio ad una gravidanza durante il trattamento con Tracleer in quanto tale farmaco potrebbe danneggiare il feto.

Per le donne in età fertile, il medico consiglierà anticoncezionali affidabili da usare durante la terapia con Tracleer. Poiché Tracleer potrebbe rendere la contraccezione ormonale (ad esempio orali, iniettabili, impiantabili o transdermici) inefficace, questo metodo da solo non è affidabile. Quindi lei deve usare un metodo di contraccezione affidabile addizionale o alternativo durante il trattamento con Tracleer. Si raccomanda di effettuare un test di gravidanza ogni mese durante il trattamento con Tracleer.

Allattamento

Informare immediatamente il medico se si allatta. Si consiglia di cessare di allattare in caso venga prescritto Tracleer in quanto non si sa se tale farmaco viene escreto nel latte delle donne che lo assumono.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

In caso si avverta un senso di instabilità e barcollamento durante il trattamento con Tracleer, non guidare o usare macchine ed utensili di alcun genere.

Bambini al di sotto dei 12 anni

Il dosaggio ottimale in bambini al di sotto dei 12 anni non è stato stabilito; consultare il medico curante.

Tracleer e altri medicinali

Prima di iniziare il trattamento informare il medico in caso si assumano, o si siano recentemente assunti altri farmaci, anche quelli acquistati senza prescrizione medica in quanto alcuni di questi potrebbero interagire con Tracleer. È soprattutto importante informare il medico in caso si assumano:

- contraccettivi ormonali
- glibenclamide (per il trattamento del diabete)
- ciclosporina A (un farmaco utilizzato dopo trapianti d'organo e per il trattamento della psoriasi), o qualsiasi altro farmaco utilizzato per prevenire il rigetto degli organi trapiantati
- fluconazolo (per il trattamento di infezioni da funghi)

3. COME PRENDERE TRACLEER

Prenda sempre Tracleer seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se non è sicuro deve consultare il medico o il farmacista.

Se si ha l'impressione che l'azione di Tracleer sia troppo forte o troppo debole, rivolgersi al proprio medico per sapere se occorre modificare la dose.

La dose abituale

La dose abituale è una compressa somministrata due volte al giorno (mattina e sera) a digiuno o a stomaco pieno. Per le prime 4 settimane, prendere una compressa da 62,5 mg due volte al giorno e in seguito il medico consiglierà solitamente di assumere una compressa da 125 mg due volte al giorno a seconda della risposta a Tracleer riscontrata.

Se prende più Tracleer di quanto deve

In caso si siano assunte più compresse di quante prescritte, consultare immediatamente il medico.

Se si dimentica di prendere Tracleer

In caso ci si dimentichi di assumere Tracleer, prendere una compressa non appena ci si ricorda e poi assumere le compresse agli orari normali. Non prenda una dose doppia per compensare eventuali dimenticanze.

Effetti correlati con la sospensione del trattamento con Tracleer

La sospensione improvvisa del trattamento con Tracleer potrebbe comportare un aggravamento dei sintomi. Non sospendere tale trattamento a meno che ciò non venga richiesto dal medico. Il proprio medico potrebbe consigliare di ridurre la dose nell'arco di alcuni giorni prima di sospendere definitivamente il trattamento con Tracleer.

4. ESAMI DURANTE IL TRATTAMENTO

Esami richiesti dal medico durante il trattamento

È stato riscontrato che alcuni pazienti sottoposti al trattamento con Tracleer presentavano esiti anomali negli esami del sangue per la funzionalità epatica ed anemia (bassi livelli emoglobinici). Durante il trattamento con Tracleer, il medico provvederà a richiedere regolarmente esami del sangue per il paziente al fine di controllare eventuali cambiamenti della funzionalità epatica e delle concentrazioni di emoglobina.

- **Esami del sangue per la funzionalità epatica**

Verranno effettuati ogni mese. Dopo un aumento della dose verrà effettuato un esame addizionale dopo 2 settimane.

- **Esami del sangue per l'anemia (bassi livelli di emoglobina)**

Verranno effettuati ogni mese per i primi 4 mesi del trattamento e poi ogni 3 mesi dopo tale periodo.

Se questi risultati dovessero essere anomali, il medico potrebbe decidere di ridurre la dose o sospendere il trattamento con Tracleer ed effettuare ulteriori esami per investigarne la causa.

Al fine della propria sicurezza, è importante che questi esami del sangue, sia per la funzionalità epatica che per l'anemia, vengano effettuati regolarmente. Si consiglia di annotare la data dell'esame più recente e anche quella del prossimo esame previsto (chiedere la data al medico) sulla scheda promemoria del paziente per non dimenticare la data dell'esame successivo. Il medico consegnerà tale scheda prima dell'inizio del trattamento con Tracleer.

- **Test di gravidanza per donne in età fertile**

Si raccomanda di fare il test ogni mese. Tracleer potrebbe danneggiare il feto e quindi non si deve dare inizio ad una gravidanza durante il trattamento con Tracleer.

5. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i farmaci, Tracleer potrebbe avere effetti indesiderati anche quando utilizzato secondo il dosaggio prescritto

Se si nota un ingiallimento della pelle o degli occhi (itterizia), o se si ha febbre con vomito o nausea, consultare immediatamente il medico in quanto questo potrebbe essere correlato ad un'alterata funzionalità epatica.

In caso notasse un improvviso peggioramento nella respirazione durante le prime settimane dopo aver iniziato Tracleer o essere passati ad una dose più elevata di Tracleer, contatti immediatamente il suo medico in quanto ci potrebbe essere bisogno di cambiare il suo trattamento.

- L'effetto collaterale più comune emerso dagli studi clinici è la cefalea.

Si potrebbero inoltre avere i seguenti effetti collaterali:

- Rossore in viso, infiammazione della gola e delle narici, gonfiore delle gambe e delle caviglie o altri segni dovuti a ritenzione dei fluidi, bassa pressione arteriosa, palpitazioni, pirosi esofagea o gastrica, stanchezza, prurito, nausea

Altri effetti collaterali meno comuni che lei può osservare comprendono:

- vomito, dolore addominale, diarrea, eruzione cutanea

Se si notasse la comparsa di qualsiasi altro effetto collaterale o segni di reazioni allergiche (ad esempio un rigonfiamento del viso o della lingua, eruzione cutanea, prurito) durante il trattamento con Tracleer o se uno qualsiasi degli effetti collaterali sopra menzionati dovesse risultare fonte di preoccupazione, informare il medico o il farmacista.

6. COME CONSERVARE TRACLEER

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

Non utilizzare dopo la data di scadenza riportata sulla scatola

7. ALTRE INFORMAZIONI

Per ulteriori informazioni sul prodotto, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.

Tél/Tel: +32 (0)38 207 233

Luxembourg/Luxemburg

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.

Tél/Tel: +32 (0)38 207 233

Česká republika

Actelion Pharmaceuticals Ltd

Tel: +420 2 3413 8150

Magyarország

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH

Tel: +43 1 505 4527

Danmark

Swedish Orphan A/S

Tlf: +45 32966869

Malta

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd

Tel: +44 845 075 0555

Deutschland

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Tel: +49 761 45 64 0

Nederland

Actelion Pharmaceuticals Nederland B.V.

Tel: +31 (0)348 435950

Eesti

Nycomed SEFA AS

Tel: +372 6112 569

Norge

Swedish Orphan AS

Tlf: +47 66823400

Ελλάδα

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 675 25 00

Österreich

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH

Tel: +43 1 505 4527

España

Actelion Pharmaceuticals España S.L.

Tel: +34 93 253 10 64

Polska

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH

Tel: +43 1 505 4527

France

Actelion Pharmaceuticals France SAS

Tél: +33 1 58 62 32 32

Portugal

Actelion Pharmaceuticals Portugal Lda.

Tel: +351 21 358 6120

Ireland

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd

Tel: +353 1890 771 648

Slovenija

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH

Tel: +43 1 505 4527

Ísland

Swedish Orphan A/S

Tel: +32 96 68 69

Slovenská republika

Actelion Pharmaceuticals Ltd

Tel: +420 2 3413 8150

Italia

Actelion Pharmaceuticals Italia S.r.l.

Tel: +39 0542 64 87 40

Suomi/Finland

Oy Swedish Orphan Ab

Puh/Tel: +358 9 85202150

Κύπρος

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 675 25 00

Sverige

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB

Tel: +46 8 544 982 50

Latvija

Nycomed Latvija

United Kingdom

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd

Tel: +371 784 0082

Tel: +44 845 075 0555

Lietuva

Nycomed atstovybē

Tel: +370 5210 9070

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta in:

FOGLIO ILLUSTRATIVO [125 mg]

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare ad assumere il medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Tracleer e a che cosa serve
2. Prima di prendere Tracleer
3. Come prendere Tracleer
4. Esami durante il trattamento
5. Possibili effetti indesiderati
6. Come conservare Tracleer
7. Altre informazioni

Tracleer, compresse rivestite con film da 125 mg

bosentan

Il principio attivo di Tracleer è il bosentan. **Gli eccipienti** del nucleo della compressa sono amido di mais, amido pregelatinizzato, sodio amido-glicolato, povidone, dibeenato di glicerina e magnesio stearato. **Il rivestimento** contiene ipromellosa, triacetato di glicerina, talco, diossido di titanio (E171), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172) ed etilcellulosa.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
Londra W4 4AL
Regno Unito

Produttore

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Munzinger Str. 1
D-79111 Friburgo/Germania

1. CHE COS'È TRACLEER E A CHE COSA SERVE

Le compresse di Tracleer sono indicate per l'**ipertensione polmonare** (elevata pressione nei vasi sanguigni arteriosi dei polmoni). Tracleer riduce la pressione arteriosa allargando questi vasi. Le compresse di Tracleer appartengono alla classe di farmaci chiamati antagonisti dei recettori dell'endotelina.

Tracleer è disponibile in compresse da 62,5 mg e 125 mg in confezioni da 14 (*solo il 62,5 mg*), 56 e 112 compresse (è possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate). Le compresse di Tracleer da 125 mg sono compresse bianco-arancioni ovali con "125" impresso in rilievo su un lato.

2. PRIMA DI PRENDERE TRACLEER

Non prenda Tracleer:

- **in caso di disturbi epatici** (chiedere al proprio medico)
- **se lei è in stato di gravidanza o lo possa diventare** poiché non usa un metodo anticoncezionale affidabile
- **in caso di allergia** (ipersensibilità) **al bosentan** o a qualsiasi altro eccipiente della compressa
- **in caso di trattamento con ciclosporina A** (un farmaco usato dopo un trapianto d'organo o per il trattamento della psoriasi)

Esami richiesti dal medico prima del trattamento con Tracleer

- Esame del sangue per verificare la funzionalità epatica
- Esame del sangue per verificare la presenza di anemia
- Test di gravidanza

Assunzione di Tracleer con cibo e bevande

Tracleer può essere assunto con e senza cibo. La compressa deve essere deglutita con un bicchiere d'acqua.

Gravidanza

Informare immediatamente il medico in caso di gravidanza o se si prevede di dare inizio ad una gravidanza nell'immediato futuro. Non si deve assumere Tracleer in caso di gravidanza e non si deve inoltre dare inizio ad una gravidanza durante il trattamento con Tracleer in quanto tale farmaco potrebbe danneggiare il feto.

Per le donne in età fertile, il medico consiglierà anticoncezionali affidabili da usare durante la terapia con Tracleer. Poiché Tracleer potrebbe rendere la contraccezione ormonale (ad esempio orali, iniettabili, impiantabili o transdermici) inefficace, questo metodo da solo non è affidabile. Quindi lei deve usare un metodo di contraccezione affidabile addizionale o alternativo durante il trattamento con Tracleer. Si raccomanda di effettuare un test di gravidanza ogni mese durante il trattamento con Tracleer.

Allattamento

Informare immediatamente il medico se si allatta. Si consiglia di cessare di allattare in caso venga prescritto Tracleer in quanto non si sa se tale farmaco viene escreto nel latte delle donne che lo assumono.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

In caso si avverta un senso di instabilità e barcollamento durante il trattamento con Tracleer, non guidare o usare macchine ed utensili di alcun genere.

Bambini al di sotto dei 12 anni

Il dosaggio ottimale in bambini al di sotto dei 12 anni non è stato stabilito; consultare il medico curante.

Tracleer e altri medicinali

Prima di iniziare il trattamento informare il medico in caso si assumano, o si siano recentemente assunti altri farmaci, anche quelli acquistati senza prescrizione medica in quanto alcuni di questi potrebbero interagire con Tracleer. È soprattutto importante informare il medico in caso si assumano:

- contraccettivi ormonali
- glibenclamide (per il trattamento del diabete)
- ciclosporina A (un farmaco utilizzato dopo trapianti d'organo e per il trattamento della psoriasi), o qualsiasi altro farmaco utilizzato per prevenire il rigetto degli organi trapiantati
- fluconazolo (per il trattamento di infezioni da funghi)

3. COME PRENDERE TRACLEER

Prenda sempre Tracleer seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se non è sicuro deve consultare il medico o il farmacista.

Se si ha l'impressione che l'azione di Tracleer sia troppo forte o troppo debole, rivolgersi al proprio medico per sapere se occorre modificare la dose.

La dose abituale

La dose abituale è una compressa somministrata due volte al giorno (mattina e sera) a digiuno o a stomaco pieno. Per le prime 4 settimane, prendere una compressa da 62,5 mg due volte al giorno e in seguito il medico consiglierà solitamente di assumere una compressa da 125 mg due volte al giorno a seconda della risposta a Tracleer riscontrata.

Se prende più Tracleer di quanto deve

In caso si siano assunte più compresse di quante prescritte, consultare immediatamente il medico.

Se si dimentica di prendere Tracleer

In caso ci si dimentichi di assumere Tracleer, prendere una compressa non appena ci si ricorda e poi assumere le compresse agli orari normali. Non prenda una dose doppia per compensare eventuali dimenticanze.

Effetti correlati con la sospensione del trattamento con Tracleer

La sospensione improvvisa del trattamento con Tracleer potrebbe comportare un aggravamento dei sintomi. Non sospendere tale trattamento a meno che ciò non venga richiesto dal medico. Il proprio medico potrebbe consigliare di ridurre la dose nell'arco di alcuni giorni prima di sospendere definitivamente il trattamento con Tracleer.

4. ESAMI DURANTE IL TRATTAMENTO

Esami richiesti dal medico durante il trattamento

È stato riscontrato che alcuni pazienti sottoposti al trattamento con Tracleer presentavano esiti anomali negli esami del sangue per la funzionalità epatica ed anemia (bassi livelli emoglobinici). Durante il trattamento con Tracleer, il medico provvederà a richiedere regolarmente esami del sangue per il paziente al fine di controllare eventuali cambiamenti della funzionalità epatica e delle concentrazioni di emoglobina.

- **Esami del sangue per la funzionalità epatica**

Verranno effettuati ogni mese. Dopo un aumento della dose verrà effettuato un esame addizionale dopo 2 settimane.

- **Esami del sangue per l'anemia (bassi livelli di emoglobina)**

Verranno effettuati ogni mese per i primi 4 mesi del trattamento e poi ogni 3 mesi dopo tale periodo.

Se questi risultati dovessero essere anomali, il medico potrebbe decidere di ridurre la dose o sospendere il trattamento con Tracleer ed effettuare ulteriori esami per investigarne la causa.

Al fine della propria sicurezza, è importante che questi esami del sangue, sia per la funzionalità epatica che per l'anemia, vengano effettuati regolarmente. Si consiglia di annotare la data dell'esame più recente e anche quella del prossimo esame previsto (chiedere la data al medico) sulla scheda promemoria del paziente per non dimenticare la data dell'esame successivo. Il medico consegnerà tale scheda prima dell'inizio del trattamento con Tracleer.

- **Test di gravidanza per donne in età fertile**

Si raccomanda di fare il test ogni mese. Tracleer potrebbe danneggiare il feto e quindi non si deve dare inizio ad una gravidanza durante il trattamento con Tracleer.

5. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i farmaci, Tracleer potrebbe avere effetti indesiderati anche quando utilizzato secondo il dosaggio prescritto

Se si nota un ingiallimento della pelle o degli occhi (itterizia), o se si ha febbre con vomito o nausea, consultare immediatamente il medico in quanto questo potrebbe essere correlato ad un'alterata funzionalità epatica.

In caso notasse un improvviso peggioramento nella respirazione durante le prime settimane dopo aver iniziato Tracleer o essere passati ad una dose più elevata di Tracleer, contatti immediatamente il suo medico in quanto ci potrebbe essere bisogno di cambiare il suo trattamento.

- L'effetto collaterale più comune emerso dagli studi clinici è la cefalea.

Si potrebbero inoltre avere i seguenti effetti collaterali:

- Rossore in viso, infiammazione della gola e delle narici, gonfiore delle gambe e delle caviglie o altri segni dovuti a ritenzione dei fluidi, bassa pressione arteriosa, palpitazioni, pirosi esofagea o gastrica, stanchezza, prurito, nausea

Altri effetti collaterali meno comuni che lei può osservare comprendono:

- vomito, dolore addominale, diarrea, eruzione cutanea

Se si notasse la comparsa di qualsiasi altro effetto collaterale o segni di reazioni allergiche (ad esempio un rigonfiamento del viso o della lingua, eruzione cutanea, prurito) durante il trattamento con Tracleer o se uno qualsiasi degli effetti collaterali sopra menzionati dovesse risultare fonte di preoccupazione, informare il medico o il farmacista.

6. COME CONSERVARE TRACLEER

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

Non utilizzare dopo la data di scadenza riportata sulla scatola

7. ALTRE INFORMAZIONI

Per ulteriori informazioni sul prodotto, si prega di contattare il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.
Tél/Tel: +32 (0)38 207 233

Luxembourg/Luxemburg

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.
Tél/Tel: +32 (0)38 207 233

Česká republika

Actelion Pharmaceuticals Ltd
Tel: +420 2 3413 8150

Magyarország

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43 1 505 4527

Danmark

Swedish Orphan A/S
Tlf: +45 32966869

Malta

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 845 075 0555

Deutschland

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Tel: +49 761 45 64 0

Nederland

Actelion Pharmaceuticals Nederland B.V.
Tel: +31 (0)348 435950

Eesti

Nycomed SEFA AS
Tel: +372 6112 569

Norge

Swedish Orphan AS
Tlf: +47 66823400

Ελλάδα

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 675 25 00

Österreich

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43 1 505 4527

España

Actelion Pharmaceuticals España S.L.
Tel: +34 93 253 10 64

Polska

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43 1 505 4527

France

Actelion Pharmaceuticals France SAS
Tél: +33 1 58 62 32 32

Portugal

Actelion Pharmaceuticals Portugal Lda.
Tel: +351 21 358 6120

Ireland

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +353 1890 771 648

Slovenija

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43 1 505 4527

Ísland

Swedish Orphan A/S
Tel: +32 96 68 69

Slovenská republika

Actelion Pharmaceuticals Ltd
Tel: +420 2 3413 8150

Italia

Actelion Pharmaceuticals Italia S.r.l.
Tel: +39 0542 64 87 40

Suomi/Finland

Oy Swedish Orphan Ab
Puh/Tel: +358 9 85202150

Κύπρος

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 675 25 00

Sverige

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Tel: +46 8 544 982 50

Latvija

Nycomed Latvija

United Kingdom

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd

Tel: +371 784 0082

Tel: +44 845 075 0555

Lietuva

Nycomed atstovybē

Tel: +370 5210 9070

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta in: