**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

SENTOBA 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 125 mg bosentan (ως μονοϋδρικό).

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

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο:

Στρογγυλά, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χρώματος πορτοκαλί-λευκού, διαμέτρου περίπου 11 mm, που φέρουν ανάγλυφη την ένδειξη “125” στη μία πλευρά.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

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

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

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

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Η θεραπεία με Bosentan πρέπει να ξεκινήσει και να παρακολουθείται αποκλειστικά από γιατρό με πείρα στη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης.

*Ενήλικες*

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

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Στα παιδιά, η βέλτιστη δόση συντήρησης δεν έχει προσδιορισθεί σε καλά-ελεγχόμενες μελέτες. Εντούτοις, φαρμακοκινητικά δεδομένα από παιδιά έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις του bosentan στο πλάσμα των παιδιών ήταν κατά μέσο όρο χαμηλότερες από ό,τι σε ενήλικους ασθενείς και δεν αυξήθηκαν με την αύξηση της δόσης του Bosentan άνω των 2 mg/kg βάρους σώματος δύο φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 5.2). Με βάση αυτά τα φαρμακοκινητικά δεδομένα, υψηλότερες δόσεις είναι απίθανο να είναι αποτελεσματικότερες, και δεν μπορούν τυπικά να αποκλεισθούν μεγαλύτερες συχνότητες ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μικρά παιδιά, όταν η δόση αυξάνεται. Όταν χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω, η συνιστώμενη δόση έναρξης και συντήρησης είναι επομένως 2 mg/kg πρωί και βράδυ. Δεν έχει διενεργηθεί καμία κλινική μελέτη που να συγκρίνει το λόγο αποτελεσματικότητας/ασφάλειας δόσεων από 2 mg/kg έως 4 mg/kg βάρους σώματος δύο φορές την ημέρα σε παιδιά.

Υπάρχει μόνο περιορισμένη κλινική εμπειρία σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών.

*Διαχείριση σε περίπτωση κλινικής επιδείνωσης της ΠΑΥ*

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

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

*Διακοπή της θεραπείας*

Η εμπειρία από περιπτώσεις απότομης διακοπής της χορήγησης Bosentan σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση είναι περιορισμένη. Δεν έχουν παρατηρηθεί ενδείξεις οξείας επανεμφάνισης των συμπτωμάτων. Παρόλα αυτά, για να αποφευχθεί πιθανή εμφάνιση επιβλαβούς κλινικής επιδείνωσης, λόγω της πιθανότητας επανεμφάνισης των συμπτωμάτων, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο βαθμιαίας μείωσης της δόσης (μείωσης της δόσης στο μισό επί 3 έως 7 ημέρες). Κατά την περίοδο αναστολής της χορήγησης συνιστάται στενότερη παρακολούθηση.

Εάν αποφασιστεί η διακοπή της θεραπείας με SENTOBA, αυτή πρέπει να γίνει βαθμιαία ενώ γίνεται εισαγωγή σε κάποια εναλλακτική θεραπεία.

Ειδικοί πληθυσμοί

*Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

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

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

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

*Ηλικιωμένοι ασθενείς*

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

Τρόπος χορήγησης

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

**4.3 Αντενδείξεις**

* Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
* Μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, π.χ. Child-Pugh-τάξης Β ή C (βλ. παράγραφο 5.2)
* Αρχικές τιμές των ηπατικών αμινοτρανσφερασών, δηλαδή της ασπαρτικής (AST) και/ή της αλανινικής (ALT) αμινοτρανσφεράσης, υψηλότερες από το τριπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (βλ. παράγραφο 4.4)
* Συγχορήγηση κυκλοσπορίνης Α (βλ. παράγραφο 4.5)
* Κύηση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6)
* Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης που δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.6)

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

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

Η ισορροπία οφέλους/κινδύνου του bosentan δεν έχει διαπιστωθεί σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση λειτουργικής ταξινόμησης Ι κατά WHO.

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

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

Ηπατική λειτουργία

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Τα επίπεδα των ηπατικών αμινοτρανσφερασών πρέπει να μετρώνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και, κατόπιν, σε μηνιαία διαστήματα καθ’ όλη τη διάρκεια θεραπείας με Bosentan**. **Επιπρόσθετα, τα επίπεδα των ηπατικών αμινοτρανσφερασών πρέπει να μετρώνται 2 εβδομάδες μετά από οποιαδήποτε αύξηση της δόσης.** | | |
|  | | |
| **Συστάσεις για την περίπτωση αύξησης των ALT/AST** | | |
|  | | |
| **Επίπεδα ALT/AST** | **Συστάσεις θεραπείας και παρακολούθησης** | |
| > 3 και ≤ 5 × ΑΦΤ | Το αποτέλεσμα πρέπει να επιβεβαιωθεί με μια δεύτερη δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας. Αν υπάρξει επιβεβαίωση, πρέπει να ληφθεί απόφαση σε εξατομικευμένη βάση για τη συνέχιση της χορήγησης του Bosentan, πιθανόν σε μειωμένη δόση, ή για τη διακοπή της χορήγησης του Bosentan (βλ. ενότητα 4.2). Η παρακολούθηση των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών πρέπει να συνεχίζεται κάθε 2 εβδομάδες τουλάχιστον. Εάν τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών επανέλθουν στις προ της θεραπείας τιμές, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο συνέχισης ή επανέναρξης της χορήγησης Bosentan με βάση τις περιπτώσεις που περιγράφονται παρακάτω. | |
| > 5 και ≤ 8 × ΑΦΤ | Το αποτέλεσμα πρέπει να επιβεβαιωθεί με μια δεύτερη δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας. Αν υπάρξει επιβεβαίωση, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 2 εβδομάδες τουλάχιστον. Εάν τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών επανέλθουν στις προ- θεραπείας τιμές, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της χορήγησης Bosentan, με βάση τις περιπτώσεις που περιγράφονται παρακάτω. | |
| > 8 × ΑΦΤ | Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και δεν πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα επανέναρξης της χορήγησης Bosentan. | |
| **Σε περίπτωση εμφάνισης των σχετικών κλινικών συμπτωμάτων ηπατικής βλάβης,** δηλαδή ναυτία, έμετος, πυρετός, κοιλιακό άλγος, ίκτερος, ασυνήθιστος λήθαργος ή κόπωση, και σύνδρομο παρόμοιο της γρίπης (αρθραλγία, μυαλγία, πυρετός), **η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και δεν πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα επανέναρξης της χορήγησης Bosentan.** | | |
|  | |  |
| *Επανέναρξη θεραπείας*  Η επανέναρξη της θεραπείας με Bosentan πρέπει να εξεταστεί μόνον εφόσον τα δυνητικά οφέλη από τη θεραπεία με Bosentan υπερισχύουν των δυνητικών κινδύνων και εφόσον τα επίπεδα των ηπατικών αμινοτρανσφερασών βρίσκονται εντός των προ της θεραπείας τιμών. Συνιστάται η συμβουλή ηπατολόγου. Η επανέναρξη πρέπει να γίνει σύμφωνα με τις οδηγίες που περιγράφονται στο παράγραφο 4.2. **Τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών πρέπει να ελεγχθούν εντός 3 ημερών μετά την επανέναρξη, στη συνέχεια μετά την παρέλευση άλλων 2 εβδομάδων και κατόπιν σύμφωνα με τις παραπάνω συστάσεις.** | | |

*ΑΦΤ = Ανώτερες Φυσιολογικές Τιμές*

Συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης

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

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

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

* Η θεραπεία με SENTOBAδεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης, εκτός εάν χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης και το αποτέλεσμα του τεστ κύησης, πριν από τη θεραπεία, είναι αρνητικό
* Τα ορμονικά αντισυλληπτικά δεν μπορεί να είναι η μόνη μέθοδος αντισύλληψης στη διάρκεια της θεραπείας με SENTOBA
* Συνιστάται να γίνονται μηνιαία τεστ κύησης στη διάρκεια της θεραπείας για να είναι δυνατή η έγκαιρη ανίχνευση πιθανής εγκυμοσύνης

Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στις παραγράφους 4.5 και 4.6.

Φλεβοαποφρακτική πνευμονοπάθεια

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

Ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση με ταυτόχρονη ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας

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

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με λοίμωξη HIV

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

Πνευμονική υπέρταση οφειλόμενη σε χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

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

Συγχορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

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

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

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

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

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

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

*Φλουκοναζόλη και άλλοι αναστολείς των CYP2C9 και CYP3A4:*

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

*Κυκλοσπορίνη Α:*

H ταυτόχρονη χορήγηση Bosentan και κυκλοσπορίνης Α (αναστολέας καλσινευρίνης) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση, οι αρχικές ελάχιστες συγκεντρώσεις του bosentan ήταν περίπου 30 φορές υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις που μετρήθηκαν μετά από χορήγηση μόνο bosentan. Στη σταθερή κατάσταση, οι συγκεντρώσεις bosentan στο πλάσμα ήταν 3 έως 4 φορές υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις μετά από χορήγηση μόνο bosentan. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής είναι το πιθανότερο η αναστολή της εισόδου, δια μέσω των πρωτεϊνών μεταφοράς, του bosentan στα ηπατοκύτταρα από την κυκλοσπορίνη. Η συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης Α (ένα υπόστρωμα του CYP3Α4) στο πλάσμα μειώθηκε κατά 50% περίπου. Αυτό μάλλον οφείλεται στην επαγωγή του CYP3A4 από το bosentan.

*Tacrolimus, sirolimus:*

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

*Γλιβενκλαμίδη:*

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

*Ριφαμπικίνη:*

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

*Lopinavir + Ritonavir (και λοιποί ενισχυμένοι με ritonavir αναστολείς πρωτεάσης):*

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

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

*Άλλοι αντιρετροϊκοί παράγοντες:*

Δε μπορούν να γίνουν ειδικές συστάσεις όσον αφορά τους άλλους διαθέσιμους αντιρετροϊκούς παράγοντες, λόγω της έλλειψης στοιχείων. Εξαιτίας της σημαντικής ηπατοτοξικότητας του nevirapine που θα μπορούσε να προστεθεί στην ηπατική τοξικότητα του bosentan, αυτός ο συνδυασμός δε συνιστάται.

*Ορμονικά αντισυλληπτικά:*

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

*Βαρφαρίνη:*

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

*Σιμβαστατίνη:*

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

*Κετοκοναζόλη:*

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

*Εποπροστενόλη:*

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

*Σιλδεναφίλη:*

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

*Διγοξίνη:*

H ταυτόχρονη χορήγηση bosentan 500 mg δυό φορές την ημέρα επί 7 ημέρες με διγοξίνη μείωσε την AUC, τη Cmax και τη Cmin της διγοξίνης κατά 12%, 9% και 23% αντίστοιχα. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής μπορεί να είναι η επαγωγή Ρ-γλυκοπρωτεϊνών. Η αλληλεπίδραση αυτή πιθανότατα δεν έχει κλινική σημασία.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Κύηση

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

Χρήση από γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

Πριν την έναρξη θεραπείας με Bosentan σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης, θα πρέπει να ελέγχεται ότι η γυναίκα δεν είναι έγκυος, να προσφέρονται κατάλληλες συμβουλές αναφορικά με αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης και να ξεκινά η χρήση αξιόπιστης μεθόδου αντισύλληψης. Τόσο οι ασθενείς όσο και όσοι δίνουν συνταγή πρέπει να γνωρίζουν ότι, λόγω δυνητικών φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων, το Bosentan ενδέχεται να καταστήσει αναποτελεσματικά τα ορμονικά αντισυλληπτικά (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνεπώς, οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης δεν πρέπει να χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά (συμπεριλαμβανομένων των μορφών που χορηγούνται από του στόματος, των ενέσιμων, των διαδερμικών ή των εμφυτεύσιμων μορφών) ως μοναδική μέθοδο αντισύλληψης, αλλά πρέπει να χρησιμοποιούν κάποια πρόσθετη ή εναλλακτική αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης. Σε περίπτωση τυχόν αμφιβολίας ως προς τις συμβουλές τις σχετικές με την αντισύλληψη που θα πρέπει να προσφέρονται σε μια συγκεκριμένη ασθενή, συνιστάται επίσκεψη σε γυναικολόγο. Λόγω της δυνατότητας αποτυχίας της ορμονικής αντισύλληψης κατά τη θεραπεία με Bosentan και λαμβάνοντας επίσης υπόψη τον κίνδυνο ότι η πνευμονική υπέρταση επιδεινώνεται σοβαρά κατά την εγκυμοσύνη, κατά τη θεραπεία με Bosentan, συνιστάται η εκτέλεση δοκιμασία κυήσεως κάθε μήνα ώστε να επιτρέπεται η έγκαιρη ανίχνευση εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

Μελέτες γονιμότητας σε αρουραίους δεν έδειξαν καμία επίδραση σε παραμέτρους του σπέρματος ή τη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

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

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

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

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

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε 20 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με το bosentan και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά ταξινομούνται ανάλογα με τη συχνότητά τους χρησιμοποιώντας την ακόλουθη παραδοχή:

* πολύ συχνές (≥ 1/10)
* συχνές (≥1/100 έως < 1/10)
* όχι συχνές (≥1/1.000 έως < 1/100)
* σπάνιες (≥1/10.000 έως < 1/1.000)
* πολύ σπάνιες (< 1/10.000)
* μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

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

**Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| |  |  | | --- | --- | | |  | | --- | | **Διαταραχές του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος** | | | |
| *Συχνές:* | |  | | --- | | Αναιμία, μείωση αιμοσφαιρίνης (βλ. παράγραφο 4.4) | |
| *Άγνωστο:* | Αναιμία ή μειώσεις αιμοσφαιρίνης που απαιτούν μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων1 |
| *Όχι συχνές:* | Θρομβοπενία1, Ουδετεροπενία, λευκοπενία1 |
| **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος** | |
| *Συχνές:* | Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (περιλαμβανομένων δερματίτιδας, κνησμού και εξανθήματος)2 |
| *Σπάνιες:* | Αναφυλαξία και/ή αγγειοοίδημα1 |
| **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** | |
| *Very Common:* | Κεφαλαλγία3 |
| *Συχνές:* | Συγκοπή1,4 |
| **Καρδιακές διαταραχές** | |
| *Συχνές:* | Αίσθημα παλμών1,4 |
| **Αγγειακές διαταραχές** | |
| *Συχνές:* | Έξαψη, Υπόταση1,4 |
| **Γαστρεντερικές διαταραχές** | |
| *Συχνές:* | Γαστροοισοφαγική απλινδρόμηση, Διάρροια |
| **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων** | |
| *Πολύ συχνές:* | Παθολογικές τιμές ηπατικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.4) |
| *Όχι συχνές:* | Αυξήσεις αμινοτρανσφεράσης σχετιζόμενες με ηπατίτιδα και/ή ίκτερο1 (βλέπε παράγραφο 4.4) |
| *Σπάνιες:* | Κίρρωση ήπατος, ηπατική βλάβη1 |
| **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** | |
| *Συχνές:* | Ερύθημα |
| **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** | |
| *Πολύ συχνές:* | Οίδημα, κατακράτηση υγρών5 |

1. Τα δεδομένα προέρχονται από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, οι συχνότητες βασίζονται σε στατιστικό μοντέλο δεδομένων από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.
2. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας αναφέρθηκαν στο 9,9% των ασθενών που λάμβαναν bosentan και στο 9,1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.
3. Κεφαλαλγία αναφέρθηκε στο 11,5% των ασθενών που λάμβαναν bosentan και στο 9,8% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.
4. Αυτοί οι τύποι αντιδράσεων μπορούν επίσης να συσχετιστούν με την υφιστάμενη νόσο.
5. Οίδημα ή κατακράτηση υγρών αναφέρθηκε στο 13,2% των ασθενών που λάμβαναν bosentan και στο 10,9% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μη ελεγχόμενες μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με PAH (AC-052-356 [BREATHE-3], AC-052-365 [FUTURE 1])

Το προφίλ ασφάλειας σε αυτόν τον πληθυσμό (BREATHE-3: n = 19, bosentan 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως, διάρκεια θεραπείας 12 εβδομάδες, FUTURE 1: n = 36, bosentan 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως για 4 εβδομάδες ακολουθούμενα από 4 mg/kg δύο φορές ημερησίως, διάρκεια θεραπείας 12 εβδομάδες) ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στις πιλοτικές μελέτες σε ενήλικους ασθενείς με ΠΑΥ. Στην BREATHE-3, οι συχνότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν έξαψη (21%), κεφαλαλγία και παθολογικές τιμές ηπατικής λειτουργίας (έκαστη 16%). Στη FUTURE-1, οι συχνότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν λοιμώξεις (33%) και κοιλιακό άλγος/δυσφορία (19%). Δεν υπήρξαν περιστατικά αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων στην μελέτη FUTURE-1.

Εργαστηριακές διαταραχές

*Παθολογικές τιμές ηπατικής λειτουργίας*

Σε κλινικές μελέτες, γενικά εμφανίζονται δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στις αμινοτρανσφεράσες ήπατος μέσα στις πρώτες 26 εβδομάδες θεραπείας, αναπτύσσονται συνήθως σταδιακά και ήταν κυρίως ασυμπτωματικές. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, υπήρξαν σπάνιες αναφορές κίρρωσης του ήπατος και ηπατικής ανεπάρκειας.

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

Στις 20 ολοκληρωμένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, παρατηρήθηκε αύξηση των ηπατικών αμινοτρανσφερασών σε τιμές ίσες ή μεγαλύτερες από το 3πλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (ΑΦΤ) στο 11,2% των ασθενών που έλαβαν bosentan σε σύγκριση με 2,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις έως ≥ 8 × ULN στο 3,6% των ασθενών που λάμβαναν bosentan και 0,4% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι αυξήσεις των αμινοτρανσφερασών σχετίστηκαν με αυξημένη χολερυθρίνη (≥ 2 × ULN) χωρίς αποδεικτικά στοιχεία απόφραξης των χοληφόρων στο 0,2% (5 ασθενείς) με το bosentan και στο 0,3% (6 ασθενείς) με το εικονικό φάρμακο.

*Αιμοσφαιρίνη*

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς.

**Πρόσκληση για αναφορά εικαζόμενων/πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου.**

Παρακαλείσθε να αναφέρετε οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται στους ασθενείς σας οι οποίοι λαμβάνουν SENTOBA. Κατά την αναφορά, παρακαλείσθε να παρέχετε όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, οποιαδήποτε συγχορήγηση άλλου φαρμάκου, καθώς και τις ημερομηνίες εμφάνισης και θεραπείας. Υπενθυμίζεται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση του SENTOBA μπορούν να αναφέρονται σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, με την υποβολή της Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους:

* Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ <http://www.eof.gr/web/guest/yellowgeneral>
* Έντυπη μορφή αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213-2040380 ή 213-2040337

Υποβολή μέσω ΦΑΞ στο 210 6549585.

**4.9 Υπερδοσολογία**

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

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

Σημείωση: το bosentan δεν απομακρύνεται μέσω της αιμοκάθαρσης.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλα αντιυπερτασικά, κωδικός ΑΤC: C02KX01

Μηχανισμός δράσης

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

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

Το bosentan ανταγωνίζεται τη σύνδεση της ET-1 και άλλων πεπτιδίων ET σε αμφότερους υποδοχείς ETA και ETB, με ελαφρώς μεγαλύτερη συγγένεια για τους υποδοχείς ETA (Ki = 4,1-43 nanomolar) παρά για τους υποδοχείς ETB (Ki = 38-730 nanomolar). Το bosentan ανταγωνίζεται ειδικά τους υποδοχείς ET και δεν δεσμεύει άλλους υποδοχείς.

Αποτελεσματικότητα

*Ζωικά μοντέλα*

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

*Αποτελεσματικότητα σε ενήλικες ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση*

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

Το bosentan προστέθηκε στην τρέχουσα θεραπεία των ασθενών, η οποία μπορούσε να περιλαμβάνει συνδυασμό αντιπηκτικών, αγγειοδιασταλτικών (π.χ. ανταγωνιστές ασβεστίου), διουρητικών, οξυγόνου και διγοξίνης, αλλά όχι εποπροστενόλης. Η ομάδα των ασθενών ελέγχου έλαβε εικονικό φάρμακο επιπλέον της τρέχουσας θεραπείας.

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

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

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

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

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

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **PVR (dyn.sec/cm5)** | | **Απόσταση βάδισης 6 λεπτών (m)** | |
|  | Εικονικό φάρμακο (n=88) | Bosentan (n=80) | Εικονικό φάρμακο (n=91) | Bosentan (n=86) |
| Έναρξη (BL); Μέση (SD) | 802 (365) | 851 (535) | 431 (92) | 443 (83) |
| Μεταβολή από έναρξη; Μέση (SD) | 128 (465) | −69 (475) | −8 (79) | 11 (74) |
| Επίδραση θεραπείας | −22.6% | | 19 | |
| 95% CL | −34, −10 | | −4, 42 | |
| P-value | < 0.0001 | | 0.0758 | |

PVR = πνευμονική αγγειακή αντίσταση

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

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

Σε μία προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (AC-052-405 [BREATHE-5]), ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση Κατηγορίας ΙΙΙ κατά την WHO και φυσιολογία Eisenmenger σχετιζόμενη με συγγενή καρδιοπάθεια έλαβαν το bosentan 62,5 mg δύο φορές την ημέρα για 4 εβδομάδες, στη συνέχεια έλαβαν 125 mg δύο φορές την ημέρα για άλλες 12 εβδομάδες (n = 37, 31 εκ των οποίων είχαν αμφίδρομη αναστόμωση, κυρίως από δεξιά προς αριστερά). Ο κύριος σκοπός ήταν να καταδειχθεί ότι το Bosentan δεν επιδείνωνε την υποξαιμία. Μετά από 16 εβδομάδες, ο μέσος κορεσμός του οξυγόνου αυξήθηκε στην ομάδα του bosentan κατά 1,0% (95% CI –0,7, 2,8%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (n= 17 ασθενείς), καταδεικνύοντας ότι το bosentan δεν επιδείνωνε την υποξαιμία. Η μέση πνευμονική αγγειακή αντίσταση ελαττώθηκε σημαντικά στην ομάδα του bosentan (με μια κυρίαρχη δράση η οποία παρατηρήθηκε στην υποομάδα ασθενών με αμφίδρομη ενδοκαρδιακή αναστόμωση). Μετά από 16 εβδομάδες, η μέση διορθωμένη ως προς το εικονικό φάρμακο αύξηση στην απόσταση βάδισης 6 λεπτών ήταν 53 μέτρα (p = 0,0079), αντικατοπτρίζοντας βελτίωση της ανοχής στην κόπωση. Είκοσι έξι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν bosentan κατά τη φάση παράτασης ανοιχτής ετικέτας διάρκειας 24 εβδομάδων (AC-052-409) της μελέτης BREATHE-5 (μέση διάρκεια θεραπείας = 24,4 ± 2,0 εβδομάδες) και σε γενικές γραμμές διατηρήθηκε η αποτελεσματικότητα.

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

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

*Μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε παιδιά με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση*

Μία μελέτη έχει πραγματοποιηθεί σε παιδιά με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία bosentan αξιολογήθηκαν σε μια ανοικτή, μη-ελεγχόμενη μελέτη σε 19 παιδιατρικούς ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (AC-052-356 [BREATHE-3]: 10 από αυτούς τους ασθενείς είχαν πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση, ενώ οι 9 είχαν δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση σχετιζόμενη με συγγενείς καρδιοπάθειες). Αυτή η μελέτη αρχικά σχεδιάστηκε ως φαρμακοκινητική μελέτη (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες και έλαβαν δόσεις ανάλογα με το σωματικό τους βάρος επί 12 εβδομάδες. Οι μισοί από τους ασθενείς κάθε ομάδας ελάμβαναν ήδη εποπροστενόλη ενδοφλεβίως και η δόση της εποπροστενόλης παρέμεινε σταθερή καθόλη τη διάρκεια της μελέτης. Το εύρος των ηλικιών ήταν 3–15 έτη. Οι ασθενείς ανήκαν αρχικά είτε στη λειτουργική κατηγορία ΙΙ (n =15 ασθενείς, 79%) είτε στην κατηγορία ΙΙΙ (n=4 ασθενείς, 21%) κατά WHO.

Οι αιμοδυναμικές παράμετροι μετρήθηκαν σε 17 ασθενείς. Η μέση αύξηση του καρδιακού δείκτη, σε σχέση με την αρχική κατάσταση, ήταν 0,5 L/min/m2, η μέση ελάττωση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης ήταν 8 mmHg και η μέση ελάττωση της PVR ήταν 389 dyn·sec·cm-5. Αυτές οι αιμοδυναμικές βελτιώσεις σε σχέση με την αρχική κατάσταση ήταν παρόμοιες είτε με, είτε χωρίς συγχορήγηση εποπροστενόλης. Οι μεταβολές στις παραμέτρους των δοκιμασιών άσκησης στην εβδομάδα 12, σε σχέση με την αρχική κατάσταση, ήταν ευρέως μεταβλητές και καμία δεν ήταν σημαντική.

*Συνδυασμός με εποπροστενόλη*

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

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

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

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

Απορρόφηση

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

Κατανομή

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

Προσδιορίστηκε ένας όγκος κατανομής (Vss) περίπου 18 λίτρων, μετά από μία ενδοφλέβια δόση 250 mg.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Μετά από μία ενδοφλέβια δόση των 250 mg, η κάθαρση ήταν 8,2 L/h. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής (t½) είναι 5,4 ώρες.

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

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

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

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

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

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Με βάση το διερευνηθέν εύρος κάθε μεταβλητής, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του bosentan δεν αναμένεται να επηρεάζονται σε σημαντικό βαθμό από το φύλο, το σωματικό βάρος, τη φυλή ή την ηλικία στον ενήλικο πληθυσμό. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία φαρμακοκινητικής στα παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 χρόνων.

*Παιδιά*

Οι φαρμακοκινητικες ιδιότητες μονήρων και πολλαπλών δόσεων από στόματος της σύνθεσης με επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία bosentan μελετήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, οι οποίοι έλαβαν δόσεις ανάλογες με το σωματικό τους βάρος (βλ. παράγραφο 5.1, AC-052-356 [BREATHE-3]). Η έκθεση στο bosentan μειώθηκε με το χρόνο, με τρόπο συμβατό με τις γνωστές αυτοεπαγωγικές ιδιότητες του bosentan. Οι μέσες τιμές AUC (CV%) του bosentan σε παιδιατρικούς ασθενείς υπό θεραπεία με 31,25, 62,5 ή 125 mg δύο φορές ημερησίως, ήταν 3496 (49), 5428 (79) και 6124 (27) ng**.**h/mL, αντίστοιχα, και ήσαν χαμηλότερες από την τιμή των 8149 (47) ng**.**h/mL, που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση που ελάμβαναν 125 mg δύο φορές ημερησίως. Σε σταθερή κατάσταση η συστηματική έκθεση παιδιατρικών ασθενών με σωματικό βάρος 10-20 kg, 20-40 kg και > 40 kg ήταν 43%, 67% και 75%, αντίστοιχα, σε σχέση με τη συστηματική έκθεση των ενηλίκων.

Σε μια δεύτερη φαρμακοκινητική μελέτη (AC-052-365 [FUTURE 1]) 36 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 2-11 ετών με ΠΑΥ έλαβαν θεραπεία με δόσεις 2 και 4 mg/kg δύο φορές την ημέρα με διασπειρόμενο δισκίο. Δεν παρατηρήθηκε αναλογικότητα των δόσεων. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα του bosentan σε σταθερή κατάσταση ήταν παρόμοιες για τις από του στόματος δόσεις των 2 και 4 mg/kg. Η AUCτ ήταν 3.577 ng·h/mL για τα 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως και 3.371 ng·h/mL για τα 4 mg/kg δύο φορές ημερησίως. Η μέση έκθεση στο bosentan για τους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν περίπου στο ήμισυ της έκθεσης για τους ενήλικες ασθενείς στη δόση συντήρησης των 125 mg δύο φορές ημερησίως αλλά υπήρξε μεγάλη σύμπτωση με την έκθεση στους ενήλικες. Βάσει των ευρημάτων των μελετών BREATHE-3 και FUTURE 1, φαίνεται ότι η έκθεση στο bosentan φθάνει σε ένα μέγιστο στους παιδιατρικούς ασθενείς σε χαμηλότερες δόσεις από ότι στους ενήλικες και ότι δόσεις υψηλότερες των 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως δεν θα επιφέρουν μεγαλύτερη έκθεση στο bosentan για τους παιδιατρικούς ασθενείς.

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

*Ηπατική δυσλειτουργία*

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

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

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

*Νεφρική δυσλειτουργία*

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

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

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

Η επίδραση του bosentan στη λειτουργία των μιτοχονδρίων είναι άγνωστη.

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

Σε μελέτες γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες με συγκεντρώσεις πλάσματος 21 και 43 φορές, αντίστοιχα, μεγαλύτερες από τις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται με τα αναμενόμενα ανθρώπινα θεραπευτικά επίπεδα, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στον αριθμό, την κινητικότητα και τη βιωσιμότητα των σπερματοζωαρίων, στην απόδοση κατά το ζευγάρωμα ή στη γονιμότητα, και δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου πριν την εμφύτευση ή κατά την εμφύτευση.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας του δισκίου:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Αμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο (τύπου Α)

Ποβιδόνη

Μαγνήσιο στεατικό

Υμένιο επικάλυψης:

Υπρομελλόζη

Τριακετίνη

Τάλκης

Τιτανίου διοξείδιο (Ε171)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (Ε172)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (Ε172)

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

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

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες PVC-PE-PVdC / Aluminium (triplex system)

Συσκευασίες: 14, 28, 56 και 112 δισκίων

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης <και άλλος χειρισμός>**

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

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Pharmaswiss Česká republika s.r.o.

Jankovcova 1569/2c

170 00 Praha 7

Czech Republic

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

<To be completed nationally>

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

<To be completed nationally>

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

<To be completed nationally>