

Allegato: sezioni aggiornate del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Tracleer (i cambiamenti sono evidenziati in grassetto)

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

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 26 settimane del trattamento **però potrebbe anche verificarsi più tardi nel 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 **durante il trattamento con Tracleer**. 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 $\leq 5 \times$ 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 $\leq 8 \times$ 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 \times 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)

4.8 Effetti indesiderati

Anomalie negli esami epatici

Il bosentan è stato associato ad aumenti dell'aminotransferasi epatica, cioè aspartato aminotransferasi e alanina aminotransferasi. **Nel programma clinico**, le variazioni dei livelli enzimatici epatici si sono generalmente verificate nelle prime 26 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. **Nel periodo post-marketing sono stati riportati rari casi di cirrosi ed insufficienza epatiche (vedere fine del paragrafo 4.8)**

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 paragrafo 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.

Esperienza Post-Marketing

In base all'esposizione a Tracleer di circa **31.000** 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.

Raro: cirrosi epatica, insufficienza epatica

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.

Durante il periodo post-marketing, dopo terapie prolungate con Tracleer sono stati riportati rari casi di inspiegate cirrosi epatiche in pazienti con molteplici comorbidità e terapie farmacologiche. Ci sono stati rari rapporti di insufficienza epatica. Questi casi rafforzano l'importanza della stretta aderenza al programma mensile di monitoraggio della funzione epatica per tutta la durata del trattamento con Tracleer (vedere paragrafo 4.4).