

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Trocordis 62,5 mg filmsko obložene tablete

Trocordis 125 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 62,5 mg bosentana (v obliki monohidrata).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 125 mg bosentana (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

[62,5 mg]

Bledorumene barve, (6 mm), okrogla, bikonveksna, z vtisnjeno oznako "111" na eni strani in "A" na drugi strani.

[125 mg]

Bledorumene barve, (10,7 mm x 5,1 mm), kapsulaste oblike, bikonveksna, z vtisnjeno oznako "117" na eni strani in "A" na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) za izboljšanje obremenitvene zmogljivosti in simptomov pri bolnikih v III. funkcijskem razredu po SZO. Učinkovitost je dokazana pri:

- primarni (idiopatski in dedni) pljučni arterijski hipertenziji,
- pljučni arterijski hipertenziji zaradi skleroderme in brez pomembne intersticijske pljučne bolezni,
- pljučni arterijski hipertenziji, povezani s prirojenimi sistemsko-pljučnimi šanti in Eisenmengerjevo fiziologijo.

Določeno izboljšanje so ugotovili tudi pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo v II. funkcijskem razredu po SZO (glejte poglavje 5.1).

Bosentan je indiciran tudi za zmanjšanje števila novih razjed na prstih pri bolnikih s sistemsko sklerozo in trenutno prisotno boleznijo razjed prstov (glejte poglavje 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pljučna arterijska hipertenzija

Zdravljenje sme uvesti in nadzorovati le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem pljučne arterijske hipertenzije.

*Odrasli*

Pri odraslih bolnikih je treba zdravljenje z zdravilom Trocordis začeti z odmerkom 62,5 mg dvakrat na dan 4 tedne, nato pa odmerek povečati na vzdrževalni odmerek 125 mg dvakrat na dan. Enaka priporočila

veljajo ob ponovni uvedbi zdravila Trocordis po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

### *Pediatrična populacija*

Pediatrični farmakokinetični podatki so pokazali, da je koncentracija bosentana v plazmi pri otrocih s PAH, starih od 1 do 15 let, v povprečju nižja kot pri odraslih bolnikih ter se ni zvišala s povečanjem odmerka bosentana nad 2 mg/kg telesne mase ali s povečanjem pogostnosti uporabe z dvakrat na trikrat na dan (glejte poglavje 5.2). Povečanje odmerka ali pogostnosti uporabe verjetno ne prinese dodatne klinične koristi.

Glede na te farmakokinetične rezultate je pri otrocih s PAH, starih 1 leto ali več, priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek 2 mg/kg zjutraj in zvečer.

S tem zdravilom ni mogoče doseči odmerka 2 mg bosentana/kg pri otrocih lažjih od 31 kg in pri določenih drugih razponih telesne mase. Takšni bolniki potrebujejo tablete z manjšo jakostjo bosentana. Na voljo so druge blagovne znamke zdravil z bosentanom, ki jih je mogoče uporabiti.

Pri novorojenčkih s perzistentno pljučno hipertenzijo novorojenčkov (PPHN) korist bosentana v okviru standardnega zdravljenja ni dokazana. Priporočil za odmerjanje ni mogoče dati (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

### *Vodenje kliničnega poslabšanja PAH*

V primeru kliničnega poslabšanja (npr. zmanjšanja prehojene razdalje v 6-minutnem testu hoje za vsaj 10 % v primerjavi z meritvijo pred zdravljenjem) kljub vsaj 8-tedenski uporabi bosentana (vsaj 4 tedne s ciljnim odmerkom) je treba razmisliti o drugačnem zdravljenju. Toda nekateri bolniki, ki po 8 tednih zdravljenja z bosentanom ne pokažejo nobenega odziva, se lahko ugodno odzovejo po dodatnih 4 ali 8 tednih zdravljenja.

V primeru poznega kliničnega poslabšanja kljub zdravljenju z bosentanom (tj. po nekaj mesecih zdravljenja) je treba zdravljenje ponovno oceniti. Nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo dobro na odmerek 125 mg bosentana dvakrat na dan, se lahko obremenitvena zmogljivost nekoliko izboljša po povečanju odmerka na 250 mg dvakrat na dan. Natančno je treba oceniti korist in tveganje, upoštevaje, da je toksičnost za jetra odvisna od odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

### *Prenehanje zdravljenja*

Z nenadnim prenehanjem uporabe bosentana pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo je izkušenj malo. Znakov akutnega preobrata ("rebound") niso opažali. A da bi preprečili morebitno škodljivo klinično poslabšanje zaradi možnega preobratnega učinka, je treba odmerek zmanjševati postopoma (razpolavljanje odmerka od 3 do 7 dni). Med obdobjem zmanjševanja odmerka je priporočljivo intenzivnejše spremljanje.

V primeru odločitve za opustitev zdravila Trocordis jo je treba izvesti postopoma in med hkratnim uvajanjem drugega zdravljenja.

### Sistemska skleroza s potekajočo boleznijo razjed prstov

Zdravljenje sme uvesti in nadzirati le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem sistemske skleroze.

### *Odrasli*

Zdravljenje z zdravilom Trocordis je treba začeti z odmerkom 62,5 mg dvakrat na dan 4 tedne in odmerek nato povečati na vzdrževalni odmerek 125 mg dvakrat na dan. Enaka priporočila veljajo ob ponovni uvedbi zdravila Trocordis po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Izkušnje iz kontrolirane klinične študije pri tej indikaciji so omejene na 6 mesecev (glejte poglavje 5.1).

Redno je treba ponovno ocenjevati bolnikov odziv na zdravilo in potrebo po nadaljevanju

zdravljenja. Skrbno je treba oceniti razmerje med koristjo in tveganjem, upoštevaje hepatotoksičnost bosentana (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

#### *Pediatrična populacija*

Podatkov o varnosti in učinkovitosti pri bolnikih do 18. leta starosti ni. Farmakokinetičnih podatkov o zdravlilu Trocordis pri majhnih otrocih s to boleznijo ni.

#### Posebne populacije

##### *Bolniki z okvaro jeter*

Zdravilo Trocordis je kontraindicirano pri bolnikih z zmerno do hudo motenim delovanjem jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Bolnikom z blago okvaro jeter (tj. Child-Pugh A) odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

##### *Bolniki z okvaro ledvic*

Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Bolnikom na dializi odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

##### *Starejša populacija*

Bolnikom, starejšim od 65 let, odmerka ni treba prilagoditi.

#### Način uporabe

Tablete je treba zaužiti zjutraj in zvečer, s hrano ali brez nje. Filmsko obložene tablete je treba zaužiti z vodo.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Zmerna do huda okvara jeter, tj. Child-Pugh B ali C (glejte poglavje 5.2).
- Izhodiščne vrednosti jetrnih aminotransferaz, tj. aspartat-aminotransferaze (AST) in/ali alanin-aminotransferaze (ALT), nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (glejte poglavje 4.4).
- Sočasna uporaba ciklosporina A (glejte poglavje 4.5).
- Nosečnost: (glejte poglavje 4.4 in 4.6).
- Ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcije (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.6).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Učinkovitost bosentana pri bolnikih s hudo pljučno arterijsko hipertenzijo ni ugotovljena. Če se klinično stanje poslabša (glejte poglavje 4.2), je treba razmisliti o prehodu na zdravljenje, priporočeno v hudem stadiju bolezni (npr. epoprostenol).

Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo v I. funkcijskem razredu po SZO razmerje med koristjo in tveganjem zdravljenja z bosentanom ni ugotovljeno.

Zdravljenje z bosentanom se sme uvesti le, če je sistemski sistolični krvni tlak višji od 85 mmHg. Ni dokazano, da bi bosentan ugodno vplival na celjenje obstoječih razjed na prstih.

#### Delovanje jeter

Z bosentanom povezano zvišanje jetrnih aminotransferaz, tj. aspartat-aminotransferaze in alanin-aminotransferaze (AST in/ali ALT), je odvisno od odmerka. Spremembe jetrnih encimov se po navadi pojavijo v prvih 26 tednih zdravljenja, a se lahko pojavijo tudi pozneje med zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Ta zvišanja so delno lahko posledica kompetitivnega zavrtja izločanja žolčnih soli iz jetrnih celic, a verjetno so v pojav motenega delovanja jeter vpleteni še drugi mehanizmi, ki še niso

povsem razjasnjeni. Ni izključeno, da je vpleteno kopičenje bosentana v jetrnih celicah, ki lahko povzroči citolizo s potencialno hudo okvaro jeter, ali imunski mehanizem. Tveganje za moteno delovanje jeter je lahko večje, če so sočasno z bosentanom uporabljena zdravila, ki zavirajo iztočno črpalko žolčnih soli, npr. rifampicin, glibenklamid in ciklosporin A (glejte poglavji 4.3 in 4.5), a podatkov o tem je malo.

**Jetrne aminotransferaze je treba kontrolirati pred začetkom zdravljenja in nato v mesečnih presledkih med celotnim obdobjem zdravljenja z zdravilom Trocordis. Poleg tega je treba jetrne aminotransferaze kontrolirati 2 tedna po vsakem povečanju odmerka.**

#### **Priporočila v primeru zvišanja ALT/AST**

##### **Raven ALT/AST**

$> 3 \text{ in } \leq 5 \times \text{ZMN}$

##### **Priporočila za zdravljenje in nadzor**

Rezultat je treba potrditi s ponovnim jetrnim testom; če je potrjen, se je treba individualno odločiti ali za nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Trocordis ali za zmanjšanje odmerka ali za prenehanje uporabe zdravila Trocordis (glejte poglavje 4.2). Aminotransferaze je treba še naprej kontrolirati vsaj vsaka 2 tedna. Če se aminotransferaze vrnejo na vrednosti pred zdravljenjem, pride v poštev nadaljevanje zdravljenja oz. ponovna uvedba zdravila Trocordis v skladu s spodaj opisanimi pogoji.

$> 5 \text{ in } \leq 8 \times \text{ZMN}$

Rezultat je treba potrditi s ponovnim jetrnim testom; če je potrjen, je treba zdravljenje prekiniti in vrednosti aminotransferaz kontrolirati vsaj na 2 tedna. Če se aminotransferaze vrnejo na vrednosti pred zdravljenjem, pride v poštev ponovna uvedba zdravila Trocordis v skladu s spodaj opisanimi pogoji.

$> 8 \times \text{ZMN}$

Zdravljenje je treba končati, zdravila Trocordis pa se ne sme ponovno uvesti.

**V primeru spremljajočih kliničnih simptomov okvare jeter, tj. navzee, bruhanja, zvišane telesne temperature, bolečin v trebuhu, zlatenice, neobičajne letargije ali utrujenosti, ali gripi podobnega sindroma (bolečine v sklepih, bolečine v mišicah, zvišana telesna temperatura), je treba zdravljenje končati, zdravila Trocordis pa se ne sme ponovno uvesti.**

#### **Ponovna uvedba zdravljenja**

Ponovna uvedba zdravljenja z zdravilom Trocordis je dovoljena le, če možne koristi zdravljenja z zdravilom Trocordis odtehtajo možna tveganja ter če so vrednosti jetrnih aminotransferaz v okviru vrednosti pred zdravljenjem. Priporočljiv je posvet s hepatologom. Pri ponovni uvedbi zdravljenja je treba upoštevati smernice, opisane v poglavju 4.2. **Vrednosti aminotransferaz je nato treba preveriti v 3 dneh po ponovni uvedbi zdravila, nato čez nadaljnja 2 tedna, pozneje pa v skladu z zgornjimi priporočili.**

ZMN = zgornja meja normalne vrednosti

#### **Koncentracija hemoglobina**

Zdravljenje z bosentanom je bilo povezano z od odmerka odvisnim znižanjem koncentracije hemoglobina (glejte poglavje 4.8). V študijah, kontroliranih s placebom, z bosentanom povezana znižanja koncentracije hemoglobina niso napredovala in so se po prvih 4–12 tednih zdravljenja ustalila. Koncentracijo hemoglobina je priporočljivo izmeriti pred začetkom zdravljenja, nato vsak mesec prve 4 mesece zdravljenja, pozneje pa na tri mesece. V primeru klinično pomembnega znižanja koncentracije hemoglobina je treba opraviti dodatne preiskave, da bi ugotovili vzrok in potrebo po specifičnem zdravljenju. V obdobju po prihodu zdravila na trg so bili opisani primeri anemije, zaradi katere je bila potrebna transfuzija eritrocitov (glejte poglavje 4.8).

## Ženske v rodni dobi

Ker je zaradi jemanja zdravila Trocordis hormonska kontracepcija lahko neučinkovita, in upoštevaje tveganje, da se pljučna arterijska hipertenzija med nosečnostjo poslabša, pa tudi upoštevaje teratogene učinke, opažene pri živalih:

- Se zdravila Trocordis ne sme uvesti ženskam v rodni dobi, razen če uporabljajo zanesljivo kontracepcijo in imajo pred zdravljenjem negativen izvid testa nosečnosti.
- Hormonski kontraceptivi se med zdravljenjem z zdravilom Trocordis ne smejo uporabljati kot edini način kontracepcije.
- Med zdravljenjem je priporočljivo teste nosečnosti izvajati vsak mesec, da bi morebitno nosečnost ugotovili zgodaj.

Za več informacij glejte poglavji 4.5 in 4.6.

## Pljučna venookluzivna bolezen

Pri bolnikih s pljučno venookluzivno boleznijo so bili med uporabo vazodilatatorjev (predvsem prostaciklinov) opisani primeri pljučnega edema. Če se bolniku s PAH med uporabo bosentana pojavijo znaki pljučnega edema, je zato treba upoštevati možnost, da ima bolnik spremljajočo venookluzivno bolezen. V obdobju po prihodu zdravila na trg so bili opisani redki primeri pljučnega edema pri bolnikih, zdravljenih z bosentanom, pri katerih je obstajal sum na pljučno venookluzivno bolezen.

## Bolniki s pljučno arterijsko hipertenzijo in sočasnim popuščanjem levega prekata

Specifičnih študij pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo in sočasnim motenim delovanjem levega prekata niso bile izvedene. Toda v študiji (s placebom kontrolirana študija AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]) so povprečno 1,5 leta zdravili 1.611 bolnikov s hudim kroničnim srčnim popuščanjem (804 so dobivali bosentan, 807 jih je dobivalo placebo). V tej študiji so ugotovili večjo incidenco sprejemov v bolnišnico zaradi kroničnega srčnega popuščanja v prvih 4 do 8 tednih zdravljenja z bosentanom, kar bi lahko bila posledica zastajanja tekočine. V tej študiji se je zastajanje tekočine kazalo z zgodnjim povečanjem telesne mase, znižanjem koncentracije hemoglobina in večjo incidenco edemov nog. Ob koncu te študije med prejemniki bosentana in prejemniki placeba ni bilo razlike ne v skupnem številu sprejemov v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja ne v umrljivosti. Zato je bolnike priporočljivo kontrolirati glede znakov zastajanja tekočine (npr. povečanja telesne mase), še zlasti če imajo hkrati hudo sistolično disfunkcijo. Če se to zgodi, je priporočljivo uvesti zdravljenje z diuretiki ali povečati odmerek že uporabljanega diuretika. Pri bolnikih, ki imajo znake zastajanja tekočine že pred začetkom zdravljenja z zdravilom Trocordis, je treba razmisliti o zdravljenju z diuretiki.

## Pljučna arterijska hipertenzija, povezana z okužbo s HIV

Iz kliničnih študij je malo izkušenj o uporabi bosentana pri bolnikih s PAH, povezano z okužbo s HIV, ki dobivajo protiretrovirusna zdravila (glejte poglavje 5.1). Študija medsebojnega delovanja med bosentanom ter kombinacijo lopinavirja in ritonavirja pri zdravih prostovoljcih je pokazala zvišanje koncentracije bosentana v plazmi z največjo koncentracijo v prvih 4 dneh zdravljenja (glejte poglavje 4.5). V primeru uvedbe zdravljenja z zdravilom Trocordis pri bolnikih, ki potrebujejo z ritonavirjem ojačene zaviralce proteaz, je treba prenašanje zdravila Trocordis skrbno nadzirati in na začetku uvajanja je treba posebno pozornost nameniti tveganju za hipertenzijo in testom delovanja jeter. Med uporabo bosentana v kombinaciji z protiretrovirusnimi zdravili ni mogoče izključiti povečanja dolgoročnega tveganja za hepatotoksične in hematotoksične neželene učinke. Zaradi možnih medsebojnih delovanj, povezanih z indukcijskim učinkom bosentana na CYP450 (glejte poglavje 4.5), ki bi lahko vplivala na učinkovitost protiretrovirusnega zdravljenja, je treba bolnike skrbno kontrolirati tudi glede okužbe s HIV.

## Sekundarna pljučna hipertenzija zaradi kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB)

Varnost in prenašanje bosentana so raziskali v eksplorativni, nekontrolirani 12-tedenski študiji pri 11

bolnikih s sekundarno pljučno hipertenzijo zaradi hude KOPB (III. stadij po razvrstitvi GOLD). Opazili so povečanje minutne ventilacije in zmanjšanje nasičenosti s kisikom, najpogostejši neželeni učinek pa je bila dispneja, ki je minila po prenehanju uporabe bosentana.

#### Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Sočasna uporaba zdravila Trocordis in ciklosporina A je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Sočasna uporaba zdravila Trocordis in glibenklamida, flukonazola in rifampicina ni priporočljiva. Za dodatne podrobnosti glejte poglavje 4.5.

Sočasni uporabi zaviralcev CYP3A4 in CYP2C9 z zdravilom Trocordis se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Bosentan inducira izoencima CYP2C9 in CYP3A4 citokroma P450 (CYP). Podatki *in vitro* nakazujejo tudi indukcijo CYP2C19. Med sočasno uporabo zdravila Trocordis se zato lahko znižajo plazemske koncentracije snovi, ki jih presnavljajo ti izoencimi. Upoštevati je treba možnost spremenjene učinkovitosti zdravil, ki jih presnavljajo ti izoencimi. Ob uvedbi zdravila Trocordis, po spremembi njegovega odmerka ali po prenehanju njegove sočasne uporabe je lahko potrebna prilagoditev odmerjanja teh zdravil.

Bosentan presnavljata izoencima CYP2C9 in CYP3A4. Zavrtje teh izoencimov lahko zviša koncentracijo bosentana v plazmi (glejte ketokonazol). Vpliv zaviralcev CYP2C9 na koncentracijo bosentana ni raziskan. Takšne kombinacije je treba uporabljati previdno.

*Flukonazol in drugi zaviralci CYP2C9 in CYP3A4:* Sočasna uporaba s flukonazolom, ki zavira predvsem CYP2C9, do neke mere pa tudi CYP3A4, lahko močno zviša koncentracijo bosentana v plazmi. Ta kombinacija ni priporočljiva. Iz istega razloga ni priporočljiva sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola, itraconazola ali ritonavirja) ali zaviralcev CYP2C9 (npr. vorikonazola) in zdravila Trocordis.

*Ciklosporin A:* Sočasno dajanje zdravila Trocordis in ciklosporina A (zaviralec kalcinevrina) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Med njuno sočasno uporabo je bila začetna najnižja koncentracija bosentana približno 30-krat višja kot med uporabo bosentana samega. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila koncentracija bosentana v plazmi od 3- do 4-krat višja kot med uporabo bosentana samega. Mehanizem tega medsebojnega delovanja je najverjetneje zavrtje privzema bosentana v jetrne celice s transportno beljakovino, ki ga povzroči ciklosporin. Koncentracija ciklosporina A (substrat CYP3A4) v krvi se je znižala za približno 50 %. To je najverjetneje posledica indukcije CYP3A4 z bosentanom.

*Takrolimus, sirolimus:* Sočasna uporaba takrolimusa in sirolimusa z bosentanom pri človeku ni raziskana. Toda sočasna uporaba takrolimusa ali sirolimusa in zdravila Trocordis lahko zviša koncentracijo bosentana v plazmi, tako kot sočasna uporaba s ciklosporinom A. Sočasna uporaba zdravila Trocordis lahko zniža koncentracijo takrolimusa in sirolimusa v plazmi. Zato sočasna uporaba zdravila Trocordis in takrolimusa ali sirolimusa ni priporočljiva. Bolnike, ki to kombinacijo potrebujejo, je treba skrbno kontrolirati glede neželenih učinkov zdravila Trocordis in glede koncentracije takrolimusa in sirolimusa v krvi.

*Glibenklamid:* 5-dnevna sočasna uporaba 125 mg bosentana dvakrat na dan je znižala koncentracijo glibenklamida (ki je substrat CYP3A4) v plazmi za 40 %; to pomeni možno pomembno zmanjšanje učinka na znižanje glukoze v krvi. Tudi koncentracija bosentana v plazmi se je znižala za 29 %. Poleg tega je bila med bolniki, ki so sočasno jemali obe zdravili, večja incidenca zvišanja aminotransferaz. Glibenklamid in bosentan zavirata iztočno črpalko žolčnih soli in to lahko pojasni zvišanje aminotransferaz. Te kombinacije se ne sme uporabljati. Podatkov o medsebojnem delovanju zdravil za druge sulfonilsečnine ni.

*Rifampicin:* 7-dnevna sočasna uporaba 125 mg bosentana dvakrat na dan in rifampicina (ki je močan induktor CYP2C9 in CYP3A4) je pri 9 zdravih preiskovancih znižala koncentracijo bosentana v plazmi za 58 %, v enem primeru pa je bilo to znižanje skoraj 90 %. Zato je treba med sočasno uporabo z rifampicinom pričakovati bistveno manjši učinek bosentana. Sočasna uporaba rifampicina in bosentana ni priporočljiva. Podatkov o drugih induktorjih CYP3A4, npr. karbamazepinu, fenobarbitalu, fenitoinu in šentjanževki, ni, a pričakovati je treba, da njihova sočasna uporaba zmanjša sistemsko izpostavljenost bosentanu. Klinično pomembnega zmanjšanja učinkovitosti ni mogoče izključiti.

*Kombinacija lopinavirja in ritonavirja (in drugi z ritonavirjem ojačeni zaviralci proteaz):* Sočasna uporaba 125 mg bosentana dvakrat na dan s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja (400 + 100 mg) dvakrat na dan 9,5 dneva je pri zdravih prostovoljcih približno 48-krat zvišala začetno najnižjo koncentracijo bosentana v primerjavi z uporabo bosentana samega. Deveti dan je bila koncentracija bosentana v plazmi približno 5-krat višja kot med uporabo bosentana samega. To medsebojno delovanje je najverjetneje posledica tega, da ritonavir zavre s transportno beljakovino posredovani privzem bosentana v jetrne celice in zavre CYP3A4, s čimer zmanjša očistek bosentana. Med sočasno uporabo kombinacije lopinavirja in ritonavirja ali drugih zaviralcev proteaz, ojačenih z ritonavirjem, je treba nadzirati bolnikovo prenašanje zdravila Trocordis.

Po 9,5-dnevni sočasni uporabi bosentana se je izpostavljenost lopinavirju in ritonavirju v plazmi zmanjšala (izpostavljenost prvemu za približno 14 % in drugemu za približno 17 %); zmanjšanje ni bilo klinično pomembno. Toda popolna indukcija z bosentanom morda še ni bila dosežena in nadaljnje znižanje zaviralcev proteaz ni mogoče izključiti. Priporočljivo je ustrezno nadziranje zdravljenja HIV. Podobne učinke je mogoče pričakovati z drugimi zaviralci proteaz, ojačenimi z ritonavirjem (glejte poglavje 4.4).

*Druga protiretrovirusna zdravila:* Specifičnih priporočil glede drugih razpoložljivih protiretrovirusnih zdravil ni mogoče dati, ker ni podatkov. Zaradi izrazite hepatotoksičnosti nevirapina, ki lahko dodatno poveča hepatotoksičnost bosentana, ta kombinacije ni priporočljiva.

*Hormonski kontraceptivi:* Sočasna 7-dnevna uporaba 125 mg bosentana dvakrat na dan z enim samim odmerkom peroralnega kontraceptiva z 1 mg noretisterona in 35 mcg etinilestradiola je zmanjšala AUC noretisterona za 14 % in etinilestradiola za 31 %. V posameznih primerih se je izpostavljenost noretisteronu zmanjšala celo za 56 % in etinilestradiolu za 66 %. Zato samo hormonska kontracepcija (ne glede na pot uporabe – tj. peroralna, v injekcijah, transdermalna ali v vsadkih) ni zanesljiv način kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

*Varfarin:* Sočasna 6-dnevna uporaba 500 mg bosentana dvakrat na dan je znižala plazemsko koncentracijo S-varfarina (ki je substrat CYP2C9) za 29 % in R-varfarina (ki je substrat CYP3A4) za 38 %. Klinične izkušnje s sočasno uporabo bosentana in varfarina pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo niso pokazale klinično pomembnih sprememb internacionalnega normaliziranega razmerja ali odmerka varfarina (izhodiščni odmerek v primerjavi s končnim odmerkom v kliničnih študijah). Poleg tega je bila v študijah pogostnost sprememb odmerka varfarina zaradi sprememb INR ali neželenih učinkov podobna pri bolnikih, ki so dobivali bosentan, in bolnikih, ki so dobivali placebo. Ob uvedbi zdravljenja z bosentanom odmerka varfarina in podobnih peroralnih antikoagulantov ni treba prilagoditi, priporočljive pa so pogostejše kontrole INR, zlasti med obdobjem uvajanja in povečevanja odmerka bosentana.

*Simvastatin:* Med sočasno 5-dnevno uporabo s 125 mg bosentana dvakrat na dan se je plazemska koncentracija simvastatina (ki je substrat CYP3A4) znižala za 34 %, njegovega aktivnega  $\beta$ -hidroksikislinskega presnovka pa za 46 %. Sočasna uporaba simvastatina ni vplivala na koncentracijo bosentana v plazmi. Razmisliti je treba o kontroliranju koncentracije holesterola in morebitni prilagoditvi odmerka.

*Ketokonazol:* Med 6-dnevno sočasno uporabo 62,5 mg bosentana dvakrat na dan s ketokonazolom (ki je močan zaviralec CYP3A4) se je koncentracija bosentana v plazmi zvišala za približno 2-krat. Odmerka zdravila Trocordis ni treba prilagoditi. Podobno zvišanje koncentracije bosentana v plazmi je mogoče pričakovati z drugimi močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. z itrakonazolom ali ritonavirjem),

čepprav študije *in vivo* tega niso pokazale. Pri osebah, kjer je presnova s CYP2C9 slaba, obstaja v kombinaciji z zaviralcem CYP3A4 tveganje za še večje zvišanje koncentracije bosentana v plazmi; to lahko povzroči potencialno škodljive neželene učinke.

*Epoprostenol*: Maloštevilni podatki iz študije AC-052-356 [BREATHE-3], v kateri je 10 pediatričnih bolnikov dobivalo kombinacijo bosentana in epoprostenola, kažejo, da sta bili  $C_{max}$  in AUC bosentana po enkratnem in večkratnem odmerjanju podobni pri bolnikih s stalno infuzijo epoprostenola in tistih brez nje (glejte poglavje 5.1).

*Sildenafil*: 6-dnevna sočasna uporaba 125 mg bosentana dvakrat na dan (stanje dinamičnega ravnovesja) in sildenafil 80 mg trikrat na dan (v stanju dinamičnega ravnovesja) je pri zdravih prostovoljcih povzročila 63 % zmanjšanje AUC sildenafil in 50 % povečanje AUC bosentana. V primeru sočasne uporabe je priporočljiva previdnost.

*Digoksin*: 7-dnevna sočasna uporaba 500 mg bosentana dvakrat na dan skupaj z digoksinom je zmanjšala AUC digoksina za 12 %, njegovo  $C_{max}$  za 9 % in njegovo  $C_{min}$  za 23 %. Mehanizem tega medsebojnega delovanja je morda indukcija P-glikoproteina. Ni verjetno, da bi bilo to medsebojno delovanje klinično pomembno.

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

V študijah na živalih so ugotovili reproduktivne toksične učinke (teratogenost, embriotoksičnost, glejte poglavje 5.3). Zanesljivih podatkov o uporabi bosentana pri nosečnicah ni. Možno tveganje za človeka še ni znano. Zdravilo Trocorderis je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

#### Uporaba pri ženskah v rodni dobi

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Trocorderis je treba pri ženskah v rodni dobi izključiti nosečnost, jim ustrezno svetovati o zanesljivih načinih kontracepcije in začeti morajo uporabljati zanesljivo kontracepcijo. Bolnica in zdravnik, ki zdravilo predpiše se morata zavedati, da je hormonska kontracepcija lahko neučinkovita zaradi možnih farmakokinetičnih interakcij z zdravilom Trocorderis (glejte poglavje 4.5). Zato ženske v rodni dobi ne smejo uporabljati hormonske kontracepcije (vključno s peroralnimi in transdermalnimi oblikami, injekcijami ali vsadki) kot edinega načina kontracepcije, temveč morajo uporabljati dodatno ali drugo zanesljivo metodo kontracepcije. V primeru dvomov o tem, kakšno kontracepcijo naj uporablja posamezna bolnica, je priporočljiv posvet z ginekologom. Zaradi možne odpovedi hormonske kontracepcije med zdravljenjem z zdravilom Trocorderis in upoštevanje tveganje, da se pljučna hipertenzija med nosečnostjo močno poslabša, je med zdravljenjem z zdravilom priporočljivo izvajati teste nosečnosti vsak mesec, da bi morebitno nosečnost ugotovili zgodaj.

#### Dojenje

Ni znano, ali se bosentan pri človeku izloča v materino mleko. Med zdravljenjem z zdravilom Trocorderis dojenje ni priporočljivo.

#### Plodnost

Študije na živalih so pokazale učinke na moda (glejte poglavje 5.3). V študiji učinkov bosentana na delovanje mod pri moških bolnikih s PAH so po 3 ali 6 mesecih zdravljenja z bosentanom pri 8 od 24 bolnikov ugotovili zmanjšanje koncentracije semenčic za vsaj 42 % v primerjavi z izhodiščem. Na podlagi teh izsledkov in na podlagi predkliničnih podatkov ni mogoče izključiti možnega neugodnega vpliva bosentana na spermatogenezo pri moških. Pri otrocih moškega spola ni mogoče izključiti dolgoročnega vpliva na plodnost po zdravljenju z bosentanom.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Specifičnih študij za oceno neposrednega učinka bosentana na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Toda zdravilo Trocordis lahko povzroči hipotenzijo z omotico ali sinkopo in to lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

V 20 s placebom kontroliranih študijah pri različnih terapevtskih indikacijah so 2.486 bolnikov zdravili z bosentanom v dnevni odmerki od 100 mg do 2000 mg, 1.838 bolnikov pa je dobivalo placebo. Povprečno je zdravljenje trajalo 45 tednov. Neželeni učinki so bili opredeljeni kot dogodki, ki so se pojavili pri vsaj 1 % prejemnikov bosentana in s pogostnostjo, ki je bila vsaj 0,5 % večja kot pri prejemnikih placeba. Najpogostejši neželeni učinki so bili glavobol (11,5 %), edem/zastajanje tekočine (13,2 %), nenormalni testi jetrnega delovanja (10,9 %) in anemija/znižanje hemoglobina (9,9 %).

Zdravljenje z bosentanom je bilo povezano z zvišanjem jetrnih aminotransferaz in znižanjem koncentracije hemoglobina, ki sta bila odvisna od odmerka zdravila (glejte poglavje 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Neželeni učinki, zabeleženi v 20 študijah, kontroliranih s placebom, ter po prihodu bosentana na trg, so razvrščeni po pogostnosti upoštevaje naslednji dogovor: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), ni znano (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Med celotnim naborom podatkov in odobrenimi indikacijami niso opazili klinično pomembnih razlik v neželenih učinkih.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti	anemija, znižanje hemoglobina (glejte poglavje 4.4)
	Ni znano	anemija ali znižanje hemoglobina, ki zahteva transfuzijo eritrocitov <sup>1</sup>
	Občasni	trombocitopenija <sup>1</sup>
	Občasni	nevtropenija, levkopenija <sup>1</sup>
Bolezni imunskega sistema	Pogosti	preobčutljivostne reakcije (vključno z dermatitisom, srbenjem in izpuščajem) <sup>2</sup>
	Redki	anafilaksija in/ali angioedem <sup>1</sup>
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol <sup>3</sup>
	Pogosti	sinkopa <sup>1,4</sup>
Srčne bolezni	Pogosti	palpitacije <sup>1,4</sup>
Žilne bolezni	Pogosti	zardevanje
	Pogosti	hipotenzija <sup>1,4</sup>
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	zamašenost nosu
Bolezni prebavil	Pogosti	gastroezofagealna refluksna bolezen driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zelo pogosti	nenormalni izvidi jetrne funkcije (glejte poglavje 4.4)
	Občasni	zvišanje aminotransferaz, povezano s hepatitisom in/ali zlatenico <sup>1</sup> (glejte poglavje 4.4)
	Redki	ciroza jeter, odpoved jeter <sup>1</sup>
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	eritem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	edemi, zastajanje tekočine <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Podatki, zbrani po prihodu zdravila na trg; pogostnosti temeljijo na statističnem modeliranju podatkov kliničnih preskušanj, kontroliranih s placebo.

<sup>2</sup> Preobčutljivostne reakcije so zabeležili pri 9,9 % prejemnikov bosentana in pri 9,1 % prejemnikov placeba.

<sup>3</sup> Glavobol so zabeležili pri 11,5 % prejemnikov bosentana in 9,8 % prejemnikov placeba.

<sup>4</sup> Te vrste neželenih učinkov so lahko povezane tudi z osnovno boleznijo.

<sup>5</sup> Edeme ali zastajanje tekočine so zabeležili pri 13,2 % prejemnikov bosentana in pri 10,9 % prejemnikov placeba.

V obdobju po prihodu zdravila na trg so po dolgotrajnem zdravljenju z bosentanom pri bolnikih z več sočasnimi boleznimi in sočasno uporabljanimi zdravili zabeležili redke primere nepojasnjene ciroze jeter. Opisani so bili tudi redki primeri odpovedi jeter. Ti primeri še poudarjajo, kako pomembno je strogo upoštevanje mesečne sheme kontrol delovanja jeter med celotnim trajanjem zdravljenja z zdravilom Trocordin (glejte poglavje 4.4).

### Pediatrična populacija

#### *Nekontrolirane klinične študije pri pediatričnih bolnikih:*

Varnostne značilnosti, ugotovljene v prvi izvedeni nekontrolirani pediatrični študiji s filmsko obloženimi tabletami (BREATHE-3: n = 19, mediana starost 10 let [razpon: od 3 do 15 let], odprta študija uporabe bosentana 2 mg/kg dvakrat na dan; trajanje zdravljenja 12 tednov) so bile podobne kot v ključnih študijah pri odraslih bolnikih s PAH. V študiji BREATHE-3 so bili najpogostejši neželeni učinki zardevanje (21 %), glavobol (16 %) in nenormalni izvidi delovanja jeter (16 %).

Kumulativna analiza nekontroliranih pediatričnih študij pri PAH z 32 mg bosentana v obliki disperzibilnih tablet (študije FUTURE 1/2, FUTURE 3/Extension) je zajela skupno 100 otrok, ki so dobivali bosentan v odmerkih 2 mg/kg dvakrat na dan (n = 33), 2 mg/kg trikrat na dan (n = 31 ali 4 mg/kg dvakrat na dan (n = 36). Ob vključitvi je bilo 6 bolnikov starih od 3 mesece do 1 leto, 15 otrok od 1 leto do manj kot 2 leti in 79 otrok od 2 leti do 12 let. Povprečno je zdravljenje trajalo 71,8 tednov (razpon: od 0,4 do 258 tednov).

Varnostne značilnosti, ugotovljene v tej kumulativni analizi nekontroliranih pediatričnih študij, so bile podobne kot v ključnih preskušanjih pri odraslih bolnikih s PAH, razen okužb, ki so bile pri otrocih pogostejše kot pri odraslih (69,0 % v prim. z 41,3 %). Razlika v pogostnosti okužb je morda deloma posledica daljše mediane izpostavljenosti zdravilu pri pediatričnih bolnikih (mediana 71,8 tedna) kot pri odraslih bolnikih (mediana 17,4 tedna). Najpogostejši neželeni učinki so bile okužbe zgornjih dihal (25 %), pljučna (arterijska) hipertenzija (20 %), nazofaringitis (17 %), zvišana telesna temperatura (15 %), bruhanje (13 %), bronhitis (10 %), bolečine v trebuhu (10 %) in driska (10 %). Med bolniki, mlajšimi od 2 let, in bolniki, starejšimi od 2 let, ni bilo pomembnih razlik v pogostnosti neželenih učinkov, vendar pa ta ugotovitev temelji le na podatkih za 21 otrok, mlajših od 2 let, vključno s 6 bolniki, starimi od 3 mesece do 1 leto. Neželeni učinek jetrnih nepravilnosti se je pojavil pri 9 % bolnikov, anemija/znižanje hemoglobina pa pri 5 % bolnikov.

V randomizirani, s placebo kontrolirani študiji pri bolnikih s PPHN (FUTURE-4) so skupno 13 novorojenčkov zdravili z bosentanom v obliki disperzibilnih tablet v odmerku 2 mg/kg dvakrat na dan (8 bolnikov je dobivalo placebo). Mediano je uporaba bosentana trajala 4,5 dneva (razpon: od 0,5 do 10,0 dni) in uporaba placeba 4,0 dni (razpon: od 2,5 do 6,5 dneva). Najpogostejši neželeni učinki v skupini z bosentanom oziroma s placebo so bili anemija in znižanje hemoglobina (7 oziroma 2 bolnika), splošni edemi (3 oziroma 0 bolnikov) in bruhanje (2 oziroma 0 bolnikov).

### Nenormalni rezultati laboratorijskih preiskav

#### *Nenormalni rezultati jetrnih testov*

V kliničnem programu so se od odmerka odvisna zvišanja jetrnih aminotransferaz na splošno pojavila v prvih 26 tednih zdravljenja; po navadi so se razvila postopoma in so bila v glavnem asimptomatska. Po prihodu zdravila na trg so zabeležili redke primere ciroze jeter in odpovedi jeter.

Mehanizem tega neželenega učinka ni pojasnjen. Zvišanje aminotransferaz lahko spontano izgine med nadaljevanjem zdravljenja z vzdrževalnim odmerkom bosentana ali po znižanju odmerka, lahko pa je potrebna prekinitve ali prenehanje zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

V 20 integriranih s placebom kontroliranih študijah so zvišanje jetrnih aminotransferaz na  $\geq 3$ -kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ZMN) zabeležili pri 11,2 % prejemnikov bosentana in pri 2,4 % prejemnikov placeba. Zvišanja do  $\geq 8 \times$  ZMN so zabeležili pri 3,6 % prejemnikov bosentana in pri 0,4 % prejemnikov placeba. Zvišanja aminotransferaz so bila povezana z zvišanjem bilirubina ( $\geq 2 \times$  ZMN) brez znakov biliarne obstrukcije pri 0,2 % (5 bolnikih) z bosentanom in 0,3 % (6 bolnikov) s placebom.

V kumulativni analizi nekontroliranih pediatričnih študij FUTURE 1/2 in FUTURE 3/Extension pri 100 bolnikih s PAH so zvišanje jetrnih aminotransferaz na  $\geq 3 \times$  ZMN zabeležili pri 2 % bolnikov.

V študiji FUTURE-4, ki je zajela 13 novorojenčkov s PPHN, zdravljenih z bosentanom v odmerku 2 mg/kg dvakrat na dan manj kot 10 dni (razpon: od 0,5 do 10,0 dni), med zdravljenjem ni bilo zvišanj jetrnih aminotransferaz na  $\geq 3 \times$  ZMN, pojavil pa se je en primer hepatitisa, in sicer 3 dni po koncu zdravljenja z bosentanom.

### *Hemoglobin*

V s placebom kontrolirani študiji pri odraslih so poročali o znižanju koncentracije hemoglobina na manj kot 10 g/dl od izhodišča pri 8,0 % prejemnikov bosentana in pri 3,9 % prejemnikov placeba (glejte poglavje 4.4).

V kumulativni analizi nekontroliranih pediatričnih študij FUTURE 1/2 in FUTURE 3/Extension pri 100 bolnikih s PAH so znižanje koncentracije hemoglobina na manj kot 10 g/dl od izhodišča zabeležili pri 10,0 % bolnikov. Znižanj pod 8 g/dl ni bilo.

V študiji FUTURE-4 se je hemoglobin z izhodiščne vrednosti, ki je bila v mejah referenčnega območja, med zdravljenjem znižal pod spodnjo mejo normale pri 6 od 13 novorojenčkov s PPHN, zdravljenih z bosentanom.

### **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih**

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Bosentan so uporabljali v enkratnem odmerku do 2.400 mg pri zdravih osebah in do 2.000 mg/dan 2 meseca pri bolnikih, ki so imeli druge bolezni, ne pljučne hipertenzije. Najpogostejši neželeni učinek je bil blag do zmeren glavobol.

Zelo močno preveliko odmerjanje lahko povzroči izrazito hipotenzijo, ki zahteva aktivno kardiovaskularno podporo. Med obdobjem po prihodu zdravila na trg je bil opisan en primer prevelikega odmerjanja z 10.000 mg bosentana pri moškem bolniku-mladostniku. Bolnik je imel navzeo, bruhanje, hipotenzijo, omotico, znojenje in zamegljen vid. Ob podpori krvnemu tlaku je v 24 urah povsem okreval. Upoštevajte, da se bosentan z dializo ne odstrani.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi antihipertenzivi. Oznaka ATC: C02KX01

#### Mehanizem delovanja

Bosentan je dvojni antagonist endotelinskih receptorjev (ERA – *endothelin receptor antagonist*) z afiniteto za endotelinske receptorje A in B (ET<sub>A</sub> in ET<sub>B</sub>). Bosentan zmanjša pljučni in sistemski žilni upor in tako poveča minutni volumen srca brez zvišanja srčne frekvenca.

Nevrohormon endotelin-1 (ET-1) je eden najmočnejših znanih vazokonstriktorjev in lahko tudi pospešuje fibrozo, proliferacijo celic, hipertrofijo in preoblikovanje srca ter deluje proinflatorno. Te učinke povzroči vezava endotelina na receptorje ET<sub>A</sub> in ET<sub>B</sub>, ki se nahajajo v endoteliju in gladkih mišičnih celicah žil. Koncentracija ET-1 v tkivih in plazmi je zvišana pri različnih kardiovaskularnih boleznih in boleznih vezivnega tkiva, med drugim pri pljučni arterijski hipertenziji, sklerodermi, akutnem in kroničnem srčnem popuščanju, ishemiji miokarda, sistemski hipertenziji in aterosklerozi; to kaže na patogenetsko vlogo ET-1 pri teh boleznih. Pri pljučni arterijski hipertenziji in srčnem popuščanju zvišana koncentracija ET-1, če ni zaviranja endotelinskih receptorjev, močno korelira z izrazitostjo in prognozo bolezni.

Bosentan tekmuje z ET-1 in drugimi ET peptidi za vezavo na receptorje ET<sub>A</sub> in ET<sub>B</sub>; za receptorje ET<sub>A</sub> (K<sub>i</sub> = 4,1 nanomolov/l) ima nekoliko večjo afiniteto kot za receptorje ET<sub>B</sub> (K<sub>i</sub> = 43-38 nanomolov/l). Bosentan je specifičen antagonist receptorjev ET in se ne veže na druge receptorje.

#### Učinkovitost

##### *Živalski modeli*

Kronična peroralna uporaba bosentana je v živalskih modelih pljučne hipertenzije zmanjšala pljučni žilni upor ter hipertrofijo pljučnega žilja in desnega prekata. V živalskih modelih pljučne fibroze je bosentan zmanjšal odlaganje kolagena v pljučih.

##### *Učinkovitost pri odraslih bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo*

Opravljene sta bili dve randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, s placebom kontrolirani študiji pri 32 (študija AC-052-351) oziroma 213 (študija AC-052-352 [BREATHE-1]) odraslih bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo v III. ali IV. funkcijskem razred po SZO (primarna pljučna hipertenzija ali sekundarna pljučna hipertenzija, v glavnem zaradi skleroderme). Po 4 tednih jemanja 62,5 mg bosentana dvakrat na dan so bili vzdrževalni odmerki v teh študijah 125 mg dvakrat na dan v AC-052-351 ter 125 mg dvakrat na dan in 250 mg dvakrat na dan v AC-052-352.

Bosentan so dodali bolnikovemu trenutnemu zdravljenju, ki je lahko vključevalo kombinacijo antikoagulantov, vazodilatatorjev (npr. zaviralcev kalcijevih kanalčkov), diuretikov, kisika in digoksina, ne pa epoprostenola. Kontrolna skupina je prejela placebo in svoje redno zdravljenje.

Primarni opazovani dogodek v obeh študijah je bila sprememba v 6 minutah prehojene razdalje po 12 tednih (v prvi študiji) oziroma po 16 tednih (v drugi študiji). V obeh študijah je zdravljenje z bosentanom značilno povečalo obremenitveno zmogljivost. Za placebo korigirano podaljšanje prehojene razdalje v primerjavi z izhodiščem je bilo 76 metrov (p = 0,02, t-test) v prvi študiji in 44 metrov (p = 0,0002, Mann-Whitneyev U test) v drugi študiji. Razlike med skupinama z odmerkom 125 mg dvakrat na dan in 250 mg dvakrat na dan sicer niso bile statistično značilne, a v skupini z odmerkom 250 mg dvakrat na dan je bil opazen trend k boljši obremenitveni zmogljivosti.

Podaljšanje prehojene razdalje je bilo opazno po 4 tednih zdravljenja, očitno po 8 tednih zdravljenja in se je ohranilo do 28 tednov dvojno slepega zdravljenja v podskupini populacije bolnikov.

Retrospektivna analiza odzivnih bolnikov na podlagi spremembe prehojene razdalje, funkcijskega razreda po SZO in dispneje pri 95 bolnikih, randomiziranih na 125 mg bosentana dvakrat na dan v študijah,

kontroliranih s placebom, je pokazala, da se je po 8 tednih 66 bolnikom stanje izboljšalo, pri 22 je ostalo stabilno, pri 7 pa se je poslabšalo. Od 22 bolnikov, katerih stanje je bilo 8. teden stabilno, se je stanje 12./14. teden v primerjavi z izhodiščem izboljšalo pri 6, pri 2 pa se je poslabšalo. Od 7 bolnikov, ki se jim je stanje 8. teden poslabšalo, se je stanje 12./14. teden v primerjavi z izhodiščem pri 3 bolnikih izboljšalo, pri 4 pa se je poslabšalo.

Invazivne hemodinamske parametre so ocenjevali samo v prvi študiji. Zdravljenje z bosentanom je bistveno povečalo srčni indeks in je bilo povezano z bistvenim zmanjšanjem pljučnega arterijskega tlaka, pljučnega žilnega upora in srednjega tlaka v desnem preddvoru.

Med zdravljenjem z bosentanom so opazili zmanjšanje simptomov pljučne arterijske hipertenzije. Meritve dispneje med testi hoje so pokazale izboljšanje pri bolnikih, zdravljenih z bosentanom. V študiji AC-052-352 je bilo izhodiščno 92 % od 213 bolnikov v III., 8 % pa v IV. funkcijskem razredu po SZO. Zdravljenje z bosentanom je pri 42,4 % bolnikov izboljšalo funkcijski razred po SZO (placebo 30,4 %). Skupna sprememba funkcijskega razreda po SZO je bila v obeh študijah značilno boljša med prejemniki bosentana kot med prejemniki placeba. Zdravljenje z bosentanom je 28. teden spremljalo značilno zmanjšanje deleža kliničnih poslabšanj v primerjavi s placebom (10,7 % z bosentanom, 37,1 % s placebom,  $p = 0,0015$ ).

V randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, s placebom kontrolirani študiji (AC-052-364 [EARLY]) je 185 bolnikov s PAH v II. funkcijskem razredu po SZO (povprečna izhodiščno prehojena razdalja v 6 minutah 435 metrov) dobivalo 62,5 mg bosentana dvakrat na dan 4 tedne in nato 125 mg dvakrat na dan ( $n = 93$ ) ali placebo ( $n = 92$ ) 6 mesecev. Vključeni bolniki še niso bili zdravljeni zaradi PAH ( $n = 156$ ) ali pa so prejeli stalen odmerek sildenafilila ( $n = 29$ ). Soprimarna opazovana dogodka sta bila odstotna sprememba pljučnega žilnega upora (PŽU) in sprememba prehojene razdalje v 6 minutah od izhodišča do 6. meseca v primerjavi s placebom. Spodnja preglednica prikazuje po protokolu vnaprej predvidene analize.

	PŽU (dyn.s/cm <sup>5</sup> )		Prehojena razdalja v 6 minutah (m)	
	Placebo (n = 88)	Bosentan (n = 80)	Placebo (n = 91)	Bosentan (n = 86)
Izhodišče (Izh), povprečje ( $\sigma$ )	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Sprememba od Izh, povprečje ( $\sigma$ )	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Učinek zdravljenja	-22,6 %		19	
95 % IVr	-34, -10		-4, 42	
Vrednost p	< 0,0001		0,0758	

PŽU = pljučni žilni upor

Zdravljenje z bosentanom je spremljalo zmanjšanje deleža kliničnih poslabšanj, opredeljenih kot sestavljeni dogodek napredovanja simptomov, sprejema v bolnišnico zaradi PAH in smrti, v primerjavi s placebom (sorazmerno zmanjšanje tveganja 77 %, 95 % IZ: 20 do 94 %,  $p = 0,0114$ ). Glavnino je k učinku zdravljenja prispeval element napredovanja simptomov. V skupini z bosentanom so zabeležili en sprejem v bolnišnico zaradi poslabšanja PAH, v skupin s placebom pa tri. Med 6-mesečnim obdobjem dvojno slepe študije so zabeležili po eno smrt v vsaki skupini, zato o preživetju ni mogoče sklepati.

Dolgoročni podatki so pridobljeni na podlagi vseh 173 bolnikov, zdravljenih z bosentanom v kontrolirani fazi in/ali ki so prešli s placeba na bosentan v fazi odprtega podaljšanja študije EARLY. Povprečno je zdravljenje z bosentanom trajalo  $3,6 \pm 1,8$  leta (do 6,1 leta), pri čemer je bilo 73 % bolnikov zdravljenih vsaj 3 leta in 62 % vsaj 4 leta. Bolniki so lahko v odprtem podaljšanju po potrebi prejeli dodatno zdravljenje za PAH. Večina bolnikov je imela idiopatsko ali dedno pljučno arterijsko hipertenzijo (61 %). V celoti je 78 % bolnikov ostalo v II. funkcijskem razredu po SZO. Kaplan-Meierjeva ocena preživetja je bila 3 leta po začetku zdravljenja 90 % in 4 leta po začetku zdravljenja 85 %. Na teh časovnih točkah se PAH ni poslabšala pri 88 % oz. 79 % bolnikov (poslabšanje je bilo opredeljeno kot smrt zaradi vseh vzrokov, presaditev pljuč, atrijska septostomija ali začetek intravenskega ali subkutanega prostanoidnega zdravljenja). Relativni prispevek predhodnega zdravljenja s placebom v dvojno slepi fazi in drugih zdravil, uvedenih v obdobju odprtega

podaljšanja, ni znan.

V prospektivni, multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji (AC-052- 405 [BREATHE-5]) so bolniki s PAH v III. funkcijskem razredu po SZO in z Eisenmengerjevo fiziologijo zaradi prirojene srčne bolezni dobivali 62,5 mg bosentana dvakrat na dan 4 tedne in nato 125 mg dvakrat na dan nadaljnjih 12 tednov (n = 37; 31 od teh je imelo pretežno desno-levi dvosmerni šant). Primarni cilj je bil dokazati, da bosentan ne poslabša hipoksemije. Po 16 tednih je bila v skupini z bosentanom povprečna nasičenost s kisikom za 1,0 % (95 % IZ: od -0,7 do 2,8 %) večja kot pri skupini, ki je prejela placebo (n = 17 bolnikov); to kaže, da bosentan ne poslabša hipoksemije. V skupini z bosentanom je bil povprečni pljučni žilni upor bistveno manjši (pretežni učinek so opazili v podskupini bolnikov z dvosmernim intrakardialnim šantom). Po 16 tednih je bilo povprečno za placebo korigirano podaljšanje prehojene razdalje v 6 minutah 53 metrov (p = 0,0079); to odraža izboljšanje obremenitvene zmogljivosti. Med 24-tedenskim odprtim podaljšanjem študije BREATHE-5 (AC-052-409) je 26 bolnikov še naprej prejelo bosentan (povprečno trajanje zdravljenja = 24,4 ± 2.0 tedna) in učinkovitost se je na splošno ohranila.

Odprta neprimerjalna študija (AC-052- 362 [BREATHE-4]) je zajela 16 bolnikov, ki so imeli z okužbo s HIV povezano PAH v III. funkcijskem razredu po SZO. Bolniki so 4 tedne dobivali 62,5 mg bosentana dvakrat na dan in nato nadaljnjih 12 tednov 125 mg dvakrat na dan. Po 16 tednih zdravljenja se je obremenitvena zmogljivost v primerjavi z izhodiščem značilno izboljšala: povprečna prehojena razdalja v 6 minutah se je podaljšala za 91,4 metra od izhodiščne povprečne razdalje 332,6 metra (p < 0,001). O vplivu bosentana na učinkovitost protiretrovirusnega zdravljenja ni mogoče zanesljivo sklepati (glejte tudi poglavje 4.4).

Študij, ki bi dokazovale ugodne učinke bosentana na preživetje, ni. Toda v dveh ključnih s placebom kontroliranih študijah (AC-052-351 in AC-052-352) in/ali njunih nekontroliranih odprtih podaljšanjih so dolgoročno spremljali vitalno stanje vseh 235 bolnikov, zdravljenih z bosentanom. Povprečno trajanje izpostavljenosti bosentanu je bilo 1,9 ± 0,7 leta (najmanj 0,1 leta, največ 3,3 leta), bolnike pa so spremljali povprečno 2,0 ± 0,6 leta. Večina bolnikov je imela primarno pljučno hipertenzijo (72 %) in so bili v III. funkcijskem razredu po SZO (84 %). V tej populaciji je bila Kaplan-Meierjeva ocena preživetja 1 leto po začetku zdravljenja z bosentanom 93 % in 2 leti po začetku zdravljenja 84 %. V podskupini bolnikov s PAH zaradi sistemske skleroze je bilo ocenjeno preživetje krajše. Pri 43 od 235 bolnikov je na oceno morda vplivala uvedba zdravljenja z epoprostenolom.

#### *Študije pri otrocih s pljučno arterijsko hipertenzijo*

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

Filmsko obložene tablete bosentana so ocenili v odprti, nekontrolirani študiji 19 pediatričnih bolnikov s pljučno arterijsko hipertenzijo, starih od 3 do 15 let. Študija je bila načrtovana v prvi vrsti kot farmakokinetična študija (glejte poglavje 5.2). Bolniki so imeli primarno pljučno hipertenzijo (10 bolnikov) ali pljučno arterijsko hipertenzijo zaradi prirojenih srčnih bolezni (9 bolnikov) in so bili izhodiščno v II. (n = 15 bolnikov, 79 %) ali III. (n = 4 bolniki, 21 %) funkcijskem razredu po SZO. Bolnike so glede na telesno maso razdelili v tri skupine in so 12 tednov dobivali bosentan v odmerku približno 2 mg/kg dvakrat na dan. Polovica bolnikov v vsaki skupini je že prejela epoprostenol intravensko, odmerek epoprostenola je med trajanjem študije ostal nespremenjen.

Hemodinamiko so merili pri 17 bolnikih. Srčni indeks se je od izhodišča povečal za povprečno 0,5 l/min/m<sup>2</sup>, povprečni pljučni arterijski tlak se je povprečno znižal za 8 mmHg in povprečni PŽU se je zmanjšali za 389 dyn·sec·cm<sup>-5</sup>. Ta izboljšanja hemodinamskih kazalcev v primerjavi z izhodiščem so bila podobna, ne glede na to, ali so bolniki sočasno prejeli epoprostenol ali ne. Spremembe parametrov v testu obremenitve 12. teden v primerjavi z izhodiščem so bile zelo variabilne in nobena ni bila značilna.

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

Študija FUTURE 1 je bila odprta nekontrolirana študija, ki so jo pri 36 bolnikih, starih od 2 do 11 let, izvedli z disperzibilnimi tabletami bosentana v vzdrževalnem odmerku 4 mg/kg dvakrat na dan. Študija je bila načrtovana v prvi vrsti kot farmakokinetična študija (glejte poglavje 5.2). Izhodiščno so

imeli bolniki idiopatsko (31 bolnikov [86 %]) ali družinsko (5 bolnikov [14 %]) PAH in so bili v II. (n = 23 bolnikov, 64 %) ali III. (n = 13 bolnikov, 36 %) funkcijskem razredu po SZO. V študiji FUTURE 1 je mediana izpostavljenost raziskovanemu zdravilu trajala 13,1 tedna (razpon: od 8,4 do 21,1). Triinširideset (33) od teh bolnikov je nadaljevalo zdravljenje z disperzibilnimi tabletami bosentana v odmerku 4 mg/kg dvakrat na dan v nekontrolirani podaljšani fazi FUTURE 2; skupno je zdravljenje trajalo mediano 2,3 leta (razpon: 0,2 do 5,0 leta). Epoprostenol je v študiji FUTURE 1 izhodiščno dobivalo 9 bolnikov. Pri 9 bolnikih so med študijo na novo uvedli za PAH specifično zdravilo. Kaplan-Meierjeva ocena deleža brez dogodka v zvezi s poslabšanjem PAH (smrt, presaditev pljuč ali sprejem v bolnišnico zaradi poslabšanja PAH) je bila po 2 letih 78,9 %. Kaplan-Meierjeva ocena celokupnega preživetja po 2 letih je bila 91,2 %.

#### FUTURE 3 (AC-052-373)

V tej odprti randomizirani študiji z 32-mg disperzibilnimi tabletami bosentana so 64 otrok s stabilno PAH, starih od 3 mesece do 11 let, za 24 tednov randomizirali na zdravljenje z bosentanom 2 mg/kg dvakrat na dan (n = 33) ali 2 mg/kg trikrat na dan (n = 31). Triinširideset (43 oz. 67,2 %) bolnikov je bilo starih od  $\geq 2$  do 11 let, 15 (23,4 %) od 1 do 2 let in 6 (9,4 %) od 3 mesece do 1 leta. Študija je bila načrtovana v prvi vrsti kot farmakokinetična študija (glejte poglavje 5.2) in opazovanje učinkovitosti je bilo namenjeno le raziskovanju. Po razvrstitvi Dana Point je bila etiologija PAH naslednja: idiopatska PAH (46 %), dedna PAH (3 %), PAH po korektivni srčni operaciji (38 %) in PAH-kongestivno srčno popuščanje, povezano s sistemsko-pljučnimi šanti, vključno z Eisenmengerjevim sindromom (13 %). Bolniki so bili na začetku študije v I. (n = 19 bolnikov, 29 %), II. (n = 27 bolnikov, 42 %) ali III. (n = 18 bolnikov, 28 %) funkcijskem razredu po SZO. Ob vstopu v študijo so se bolniki zdravili za PAH (najpogosteje, v 35,9 % so prejeli zaviralec PDE-5 [sildenafil], v 10,9 % bosentan in v 10,9 % kombinacijo bosentana, iloprosta in sildenafil ter so tudi med študijo nadaljevali svoje zdravljenje PAH.

Na začetku študije je samo bosentan, brez kombinacije z drugimi zdravili za PAH, dobivala manj kot polovica vključenih bolnikov (45,3 % = 29/64). 40,6 % (26/64) jih je v 24 tednih zdravljenja v študiji ostalo na monoterapiji z bosentanom, ne da bi se jim PAH poslabšala. Analiza celotne vključene populacije (64 bolnikov) je pokazala, da je med obdobjem zdravljenja večina bolnikov ostala vsaj stabilna (tj. brez poslabšanja), kar zadeva (za pediatrične bolnike nespecifično) oceno funkcijskega razreda po SZO (97 % pri odmerjanju dvakrat na dan; 100 % trikrat na dan) ter zdravnikov splošni klinični vtis (94 % pri odmerjanju dvakrat na dan; 93 % trikrat na dan). Kaplan-Meierjeva ocena deleža brez dogodka v zvezi s poslabšanjem PAH (smrt, presaditev pljuč ali sprejem v bolnišnico zaradi poslabšanja PAH) je bila po 24 tednih 96,9 % v skupini z odmerjanjem dvakrat na dan in 96,7 % v skupini trikrat na dan.

O klinični koristi odmerka 2 mg/kg trikrat na dan v primerjavi z odmerkom 2 mg/kg dvakrat na dan ni bilo nobenih dokazov.

#### *Študija novorojenčkov s perzistentno pljučno hipertenzijo novorojenčkov (PPHN):*

##### FUTURE 4 (AC-052-391)

To je bila dvojno slepa, s placebom kontrolirana randomizirana študija nedonošenčkov ali ob roku rojenih novorojenčkov (gestacijska starost od 36 do 42 tednov) s PPHN. Bolnike s suboptimalnim odzivom na inhalirani dušikov oksid (iNO) kljub vsaj 4-urnemu stalnemu zdravljenju so zdravili z disperzibilnimi tabletami bosentana v odmerku 2 mg/kg dvakrat na dan (N = 13) ali so dobivali placebo (N = 8) po nazogastrični sondi kot dodatno zdravljenje poleg iNO do popolnega prenehanja iNO ali do neuspeha zdravljenja ter največ 14 dni. Neuspeh zdravljenja je bil opredeljen kot potreba po zunajtelesni membranski oksigenaciji [ECMO – *extra-corporeal membrane oxygenation*] ali uvedba drugega pljučnega vazodilatatorja.

Mediana izpostavljenost raziskovanemu zdravilu je bila 4,5 dneva (razpon: od 0,5 do 10,0 dneva) v skupini z bosentanom in 4,0 dni (razpon: od 2,5 do 6,5 dneva) v skupini s placebom).

Rezultati niso pokazali dodatne koristi bosentana v tej populaciji:

- Mediani čas do popolnega prenehanja iNO je bil 3,7 dneva (95 % IVr: od 1,17 do 6,95) z bosentanom in 2,9 dneva (95 % IVr: od 1,26 do 4,23) s placebom (p = 0,34).

- Mediani čas do popolnega prenehanja mehanične ventilacije je bil 10,8 dneva (95 % IVr: od 3,21 do 12,21 dneva) z bosentanom in 8,6 dneva (95 % IVr: od 3,71 do 9,66 dneva) s placebom ( $p = 0,24$ ).
- Pri enem bolniku v skupini z bosentanom so zabeležili neuspeh zdravljenja (potreba po ECMO po definiciji v protokolu) na podlagi naraščanja vrednosti oksigenacijskega indeksa v 8 urah po prvem odmerku raziskovanega zdravila. Bolnik je med 60-dnevnim obdobjem spremljanja okrevail.

#### *Kombinacija z epoprostenolom*

Kombinacijo bosentana in epoprostenola so raziskali v dveh študijah: AC-052-355 (BREATHE-2) in AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 je bila randomizirana, multicentrična, dvojno slepa študija vzporednih skupin bosentana v primerjavi s placebom pri 33 bolnikih s hudo pljučno arterijsko hipertenzijo, ki so sočasno dobivali epoprostenol. AC-052-356 je bila nekontrolirana odprta študija; 10 od 19 pediatričnih bolnikov je med 12-tedensko študijo sočasno prejelo bosentan in epoprostenol. Varnostne značilnosti kombinacije se niso razlikovale od tistih, ki bi jih pričakovali za vsako posamezno zdravilo, kombinirano zdravljenje pa so otroci in odrasli dobro prenašali. Klinična korist kombinacije ni bila dokazana.

#### *Sistemska skleroza z boleznijo razjed prstov*

Opravljeni sta bili randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, s placebom kontrolirani študiji pri 122 (študija AC-052-401 [RAPIDS-1]) oziroma 190 (študija AC-052-331 [RAPIDS-2]) odraslih bolnikih s sistemsko sklerozo in boleznijo razjed prstov (s trenutno prisotnimi razjedami ali z anamnezo razjed prstov v zadnjem letu). V študiji AC-052-331 so morali imeti bolniki vsaj eno razjedo na prstih, ki je se je pojavila nedavno; v obeh študijah skupaj je imelo v izhodišču razjede prstov 85 % bolnikov. Po 4 tednih jemanja 62,5 mg bosentana dvakrat na dan je bil vzdrževalni odmerek v obeh študijah 125 mg dvakrat na dan. Dvojno slepo zdravljenje je v študiji AC-052-401 trajalo 16 tednov in v študiji AC-052-331 24 tednov.

Dovoljeno je bilo osnovno zdravljenje sistemske skleroze in razjed prstov, če je bilo stalno vsaj 1 mesec pred začetkom zdravljenja in je ostalo stalno med dvojno slepim obdobjem študije.

Primarni opazovani dogodek je bilo v obeh študijah število novih razjed prstov od izhodišča do konca študije. Prejemnikom bosentana se je med zdravljenjem pojavilo manj novih razjed prstov kot prejemnikom placeba. V študiji AC-052-401 se je bolnikom v skupini z bosentanom med 16-tedenskim dvojno slepim zdravljenjem pojavilo povprečno 1,4 nove razjede prstov, bolnikom v skupini s placebom pa 2,7 nove razjede prstov ( $p = 0,0042$ ). V študiji AC-052-331 sta bili ti vrednosti med 24-tedenskim dvojno slepim zdravljenjem 1,9 v primerjavi z 2,7 nove razjede prstov ( $p = 0,0351$ ). V obeh študijah je bila pri prejemnikih bosentana med študijo manjša verjetnost za sočasni pojav več novih razjed prstov, od nastanka ene do nastanka naslednje razjede pa je pri njih minilo več časa kot pri prejemnikih placeba. Vpliv bosentana na zmanjšanje števila novih razjed prstov je bil pri bolnikih s številnimi razjedami izrazitejši.

Ne v eni ne v drugi študiji niso ugotovili, da bi bosentan vplival na čas do ozdravitve razjed prstov.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetiko bosentana so dokumentirali v glavnem pri zdravih preiskovancih. Maloštevilni podatki pri bolnikih kažejo, da je izpostavljenost bosentanu pri odraslih s pljučno arterijsko hipertenzijo približno 2-krat večja kot pri zdravih odraslih.

Pri zdravih osebah je farmakokinetika bosentana odvisna od odmerka in časa. Očistek in volumen porazdelitve se s povečevanjem intravenskih odmerkov zmanjšujeta, s podaljševanjem časa pa povečujeta. Po peroralni uporabi je sistemska izpostavljenost sorazmerna odmerku do odmerka 500 mg. Pri večjih peroralnih odmerkih se  $C_{max}$  in AUC povečujeta manj kot sorazmerno odmerku.

#### Absorpcija

Pri zdravih osebah je absolutna biološka uporabnost bosentana približno 50 % in hrana nanjo ne vpliva.

Največja koncentracija v plazmi je dosežena v 3 do 5 urah.

#### Porazdelitev

Bosentan je v veliki meri (> 98 %) vezan na beljakovine v plazmi, predvsem na albumin. Bosentan ne prehaja v eritrocite.

Po intravenskem odmerku 250 mg je bil ugotovljeni volumen porazdelitve ( $V_{ss}$ ) približno 18 litrov.

#### Biotransformacija in izločanje

Po enkratnem intravenskem odmerku 250 mg je bil očistek 8,2 l/h. Terminalni eliminacijski razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) je 5,4 ure.

Po večkratnem odmerjanju se koncentracija bosentana v plazmi postopoma zniža na 50 do 65 % koncentracije, ugotovljene po uporabi enkratnega odmerka. To znižanje je verjetno posledica samoindukcije presnavljajočih encimov v jetrih. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v 3 do 5 dneh.

Bosentan se v jetrih presnovi z izoenzimoma CYP2C9 in CYP3A4 citokroma P450 in se nato odstrani z izločanjem v žolču. Manj kot 3 % prejetega peroralnega odmerka se pojavi v urinu.

Pri presnovi bosentana nastanejo trije presnovki, a le eden od njih je farmakološko aktiven. Ta presnovek se v glavnem izloči nespremenjeni v žolču. Odrasli bolniki so aktivnemu presnovku izpostavljeni bolj kot zdrave osebe. Pri bolnikih z znaki holestaze je lahko izpostavljenost aktivnemu presnovku večja.

Bosentan inducira izoenzima CYP2C9 in CYP3A4 in morda tudi CYP2C19 in P-glikoprotein. *In vitro* bosentan v jetrnih celicah zavira iztočno črpalko žolčnih soli.

*In vitro* bosentan ni pomembno zavrl testiranih izoenzimov CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Zato ni pričakovati, da bi bosentan zvišal plazemsko koncentracijo zdravil, ki se presnavljajo s temi izoenzimi.

#### Farmakokinetika v posebnih populacijah

Na podlagi raziskanega razpona vsake od spremenljivk ni pričakovati, da bi v odrasli populaciji na farmakokinetiko bosentana v pomembni meri vplivali spol, telesna masa, rasa ali starost.

#### *Otroci*

Farmakokinetiko pri pediatričnih bolnikih so proučili v 4 kliničnih študijah (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 in FUTURE-4, glejte poglavje 5.1). Zaradi maloštevilnih podatkov pri otrocih, mlajših od 2 let, ostaja farmakokinetika v tej starostni skupini slabo opredeljena.

V študiji AC-052-356 [BREATHE-3]) so ocenili farmakokinetiko enkratnega in večkratnih peroralnih odmerkov filmsko obloženih tablet bosentana pri 19 otrocih v starosti od 3 do 15 let, ki so imeli pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH) in so zdravilo dobivali glede na telesno maso v odmerku 2 mg/kg dvakrat na dan. V tej študiji je izpostavljenost bosentanu upadala s časom skladno z znanimi samoindukcijskimi lastnostmi bosentana. Povprečna vrednost AUC (KV %) bosentana je bila pri pediatričnih bolnikih ob odmerku 31,25 mg 3.496 (49), ob odmerku 62,5 mg 5.428 (79) in ob odmerku 125 mg 6.124 (27) ng·h/ml (vsi odmerki uporabljeni dvakrat na dan) ter je bila manjša od vrednosti 8.149 (47), opažene pri odraslih bolnikih s PAH, ki so dobivali 125 mg dvakrat na dan. V primerjavi s sistemsko izpostavljenostjo pri odraslih je bila sistemska izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja pri pediatričnih bolnikih s telesno maso od 10 do 20 kg 43 %, od 20 do 40 kg 67 % in > 40 kg 75 %.

V študiji AC-052-365 [FUTURE 1] je 36 otrok s PAH, starih od 2 do 11 let, dobivalo disperzibilne tablete. Sorazmernosti odmerku niso opažali, saj sta bili koncentracija bosentana v plazmi in njegova AUC v stanju dinamičnega ravnovesja ob peroralnem odmerku 2 mg/kg podobni kot ob odmerku 4 mg/kg (AUC<sub>τ</sub>: 3.577 ng·h/ml ob odmerku 2 mg/kg dvakrat na dan in 3.371 ng·h/ml ob odmerku 4 mg/kg dvakrat na dan). Povprečna izpostavljenost bosentanu pri teh pediatričnih bolnikih je bila

približno pol tolikšna kot izpostavljenost odraslih bolnikov med uporabo vzdrževalnega odmerka 125 mg dvakrat na dan, vendar je bilo prekrivanje z izpostavljenostjo pri odraslih veliko.

V študiji AC-052-373 [FUTURE 3] je bila med uporabo disperzibilnih tablet izpostavljenost bosentanu pri bolnikih, zdravljenih z 2 mg/kg dvakrat na dan, podobna kot v študiji FUTURE 1. V celotni populaciji (n = 31) je odmerjanje 2 mg/kg dvakrat na dan povzročilo dnevno izpostavljenost 8.535 ng·h/ml,  $AUC_{\tau}$  pa je bila 4.268 ng·h/ml (KV: 61 %). Pri bolnikih v starosti od 3 mesecev do 2 let je bila dnevna izpostavljenost 7.879 ng·h/ml,  $AUC_{\tau}$  pa je bila 3.939 ng·h/ml (KV: 72 %). Pri bolnikih v starosti od 3 mesecev do 1 leta (n = 2) je bila  $AUC_{\tau}$  5.914 ng·h/ml (KV: 85 %), pri bolnikih v starosti od 1 do 2 let (n = 7) pa je bila  $AUC_{\tau}$  3.507 ng·h/ml (KV: 70 %). Pri bolnikih, starejših od 2 let (n = 22), je bila dnevna izpostavljenost 8.820 ng·h/ml,  $AUC_{\tau}$  pa 4.410 ng·h/mL (KV: 58 %). Odmerjanje bosentana 2 mg/kg trikrat na dan izpostavljenosti ni povečalo; dnevna izpostavljenost je bila 7.275 ng·h/ml (KV: 83 %, n = 27).

Na podlagi izsledkov študij BREATHE-3, FUTURE 1 in FUTURE-3 kaže, da doseže izpostavljenost bosentanu pri pediatričnih bolnikih plato ob manjših odmerkih kot pri odraslih ter da odmerki nad 2 mg/kg dvakrat na dan (4 mg/kg dvakrat na dan ali 2 mg/kg trikrat na dan) pri pediatričnih bolnikih ne povečajo izpostavljenosti bosentanu.

V študiji AC-052-391 [FUTURE 4], ki so jo izvedli pri novorojenčkih, se je koncentracija bosentana med prvim odmernim intervalom zviševala počasi in stalno, tako da je bila izpostavljenost majhna ( $AUC_{0-12}$  v polni krvi: 164 ng·h/ml, n = 11). V stanju dinamičnega ravnovesja je bila  $AUC_{\tau}$  6,165 ng·h/ml (KV: 133 %, n = 7); to je podobno izpostavljenosti pri odraslih bolnikih s PAH, ki so dobivali 125 mg dvakrat na dan (in upošteva porazdelitveno razmerje kri/plazma 0.6).

Posledice teh izsledkov, kar zadeva hepatotoksičnost, niso znane. Spol in sočasna uporaba intravenskega epoprostenola nista pomembno vplivala na farmakokinetiko bosentana.

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh A) niso opazili pomembnih sprememb farmakokinetike. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila pri bolnikih z blago okvaro jeter AUC bosentana 9 % večja, AUC aktivnega presnovka Ro 48-5033 pa 33 % večja kot pri zdravih prostovoljcih.

Vpliv zmerne okvare jeter (Child-Pugh B) na farmakokinetiko bosentana in njegovega primarnega presnovka Ro 48-5033 so raziskali v študiji pri 5 bolnikih s pljučno hipertenzijo, povezano s portalno hipertenzijo in okvaro jeter v razredu Child-Pugh B, ter pri 3 bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo zaradi drugih vzrokov in normalnim delovanjem jeter. Pri bolnikih z okvaro jeter v razredu Child-Pugh B je bila povprečna AUC bosentana (95 % IZ) AUC v stanju dinamičnega ravnovesja 360 (212-613) ng·h/ml, tj. 4,7-krat večja, povprečna AUC aktivnega presnovka Ro 48-5033 (95 % IZ) pa je bila 106 (58,4-192) ng·h/ml, tj. 12,4-krat večja, kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter (bosentan: povprečna AUC [95 % IZ]: 76,1 [9,07-638] ng·h/ml, Ro 48-5033: povprečna AUC [95 % IZ] 8,57 [1,28-57,2] ng·h/ml). Čeprav je bilo vključenih malo bolnikov in je bila variabilnost velika, ti podatki kažejo izrazito povečanje izpostavljenosti bosentanu in njegovemu primarnemu presnovku Ro 48-5033 pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B).

Farmakokinetike bosentana niso raziskali pri bolnikih z okvaro jeter v razredu Child-Pugh C. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter, tj. v razredu Child-Pugh B ali C, je bosentan kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15-30 ml/min) se je koncentracija bosentana v plazmi znižala za približno 10 %. Pri teh bolnikih se je koncentracija presnovkov bosentana v plazmi v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic povečala za približno 2-krat. Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Kliničnih izkušenj pri bolnikih na dializi ni. Na podlagi fizikalnokemičnih lastnosti in visoke stopnje vezave na beljakovine ni pričakovati, da bi dializa v pomembni meri odstranila bosentan iz obtoka (glejte poglavje 4.2).

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dveletna študija kancerogenosti pri miših je pokazala večjo incidenco adenomov in karcinomov jetrnih celic pri samcih, ne pa tudi pri samicah, in sicer ob koncentraciji v plazmi, ki je bila približno 2- do 4-tolikšna, kot je koncentracija v plazmi, dosežena s terapevtskim odmerkom pri človeku. Pri podganah je peroralno dajanje bosentana v obdobju 2 let povzročilo majhno, a značilno povečanje skupne incidence adenomov in karcinomov ščitničnih folikularnih celic pri samcih, ne pa tudi pri samicah, in sicer ob koncentraciji v plazmi, ki je bila približno 9- do 14-krat tolikšna, kot je koncentracija v plazmi, dosežena s terapevtskim odmerkom pri človeku. Testi genotoksičnosti bosentana so bili negativni. Pri podganah so ugotovili blago neravnovesje ščitničnih hormonov, ki ga je povzročil bosentan. Niso pa ugotovili, da bi bosentan vplival na delovanje ščitnice (tiroksin, TSH) pri človeku.

Vpliv bosentana na delovanje mitohondrijev ni znan.

Pri podganah je bil bosentan teratogen ob plazemski koncentraciji, ki je bila več kot 1,5 krat večja od koncentracije v plazmi, kakršna je dosežena s terapevtskim odmerkom pri človeku. Teratogeni učinki, npr. malformacije glave in obraza ter velikih žil, so bili odvisni od odmerka. Podobnosti v vzorcu malformacij, opaženih z drugimi antagonisti receptorjev ET in pri miših z genskim izklopom ET ("ET knock-out"), kažejo, da gre za učinek skupine. Pri ženskah v rodni dobi je treba upoštevati ustrezne varnostne ukrepe (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.6).

Pri glodalcih je bila kronična uporaba antagonistov endotelinskih receptorjev povezana s pojavom atrofije tubulov mod in okvaro plodnosti.

V študijah plodnosti na podganjih samcih in samicah pri izpostavljenostih, ki so bile 21-kratnik (samci) in 43-kratnik (samice) pričakovane terapevtske izpostavljenosti pri človeku, niso opazili vpliva na število, gibljivost in viabilnost semenčic ali na zmogljivost za parjenje ali na plodnost; prav tako ni bilo neželenih učinkov na razvoj zarodka pred ugnezdenjem ali na samo ugnezdenje.

Pri podganah so rahlo večjo incidenco atrofije tubulov mod opazili med 2-letno peroralno uporabo odmerkov 125 mg/kg/dan (približno 4-kratni največji priporočeni odmerek za človeka in najmanjši testirani odmerek), ne pa pri tako velikih odmerkih, kot je 6-mesečna uporaba 1500 mg/kg/dan (približno 50-kratni največji priporočeni odmerek za človeka). V študiji toksičnosti pri mladih podganah so živali dobivale zdravilo od 4. dne po skotitvi do odraslosti; po odstavitvi so opazili zmanjšano absolutno maso mod in obmodkov ter zmanjšano število semenčic v obmodkih. Koncentracija brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL) je bila 21-krat (21. dan po skotitvi) in 2,3-krat (69. dan po skotitvi) tolikšna kot terapevtska izpostavljenost pri človeku.

Vendar pa ob izpostavljenosti, ki je 21. dan po skotitvi ustrezala 7-kratni (samci) in 19-kratni (samice) terapevtski izpostavljenosti pri človeku, niso opazili nobenih učinkov na splošni razvoj, rast, senzorično in kognitivno delovanje ali reprodukcijsko zmogljivost. Pri odraslih živalih (69. dan po skotitvi) niso ugotovili učinkov bosentana ob izpostavljenosti, ki je bila 1,3-krat tolikšna (samci) oz. 2,6-krat tolikšna (samice) kot je terapevtska izpostavljenost pri otrocih s PAH.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

koruzni škrob

škrob, predgelirani

natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

povidon

glicerildibehemat

magnezijev stearat

Filmska obloga:

polivinilalkohol (E1203)  
titanov dioksid (E171)  
makrogol (E1521)  
smukec (E553b)  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)

**6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

**6.3 Rok uporabnosti**

18 mesecev

**6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot (PVC/Aclar/Alu)  
Velikosti pakiranj: 10, 14, 30, 56, 60 in 112 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavikurvegur 76-78  
220 Hafnarfjordur  
Islandija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/16/02223/001-012

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 24. 10. 2016

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

28. 7. 2015