

1. IME ZDRAVILA

Bosentan Norameda 62,5 mg filmsko obložene tablete

Bosentan Norameda 125 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Bosentan Norameda 62,5 mg filmsko obložene tablete

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

Bosentan Norameda 125 mg filmsko obložene tablete

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 (tablete):

Bosentan Norameda 62,5 mg filmsko obložene tablete

Svetlo oranžne okrogle filmsko obložene tablete, izbočene na obeh straneh, velikosti 6 mm

Bosentan Norameda 125 mg filmsko obložene tablete

Svetlo oranžne ovalne filmsko obložene tablete, izbočene na obeh straneh, velikosti 11 mm

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) pri bolnikih III. funkcijskega razreda po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) za izboljšanje fizične zmogljivosti in simptomov. Učinkovitost je bila ugotovljena pri:

- primarni (idiopatski in dedni) PAH,
- PAH, ki je posledica skleroderme brez resne intersticijske pljučne bolezni,
- PAH, ki je povezana s kongenitalnimi sistemsko-pljučnimi šanti in Eisenmengerjevimi sindromom.

Določena izboljšanja so se pokazala tudi pri bolnikih s PAH II. funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Bosentan Norameda se uporablja tudi za zmanjševanje števila novih razjed prstov pri bolnikih s sistemsko sklerozo in nastajajočimi razjedami prstov (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pljučna arterijska hipertenzija

Zdravljenje naj začne in vodi zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem pljučne arterijske hipertenzije. Opozorilna kartica za bolnika s pomembnimi varnostnimi informacijami, na katere mora biti bolnik pozoren pred in med zdravljenjem z zdravilom Bosentan Norameda, je priložena pakiranju zdravila.

Odrasli

Zdravljenje odraslih bolnikov z zdravilom Bosentan Norameda naj se začne z odmerkom 62,5 mg dvakrat dnevno štiri tedne, nato pa naj se odmerek poveča na vzdrževalni odmerek 125 mg dvakrat dnevno. Enaka priporočila veljajo za ponovno uvedbo zdravila Bosentan Norameda po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Podatki pediatrične farmakokinetike so pokazali, da so bile povprečne koncentracije bosentana v plazmi pri otrocih s PAH, starih od 1 do 15 let, nižje kot pri odraslih bolnikih in da se z zvišanjem odmerka zdravila Bosentan Norameda nad 2 mg/kg telesne mase ali s povečanjem pogostnosti odmerjanja z dvakrat dnevno na trikrat dnevno niso zvečale (glejte poglavje 5.2). Povečanje odmerka ali pogostnosti odmerjanja verjetno ne bo imelo za posledico dodatnih kliničnih koristi.

Na podlagi teh farmakokinetičnih rezultatov pri uporabi pri otrocih s PAH, starih 1 leto in več, je priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek 2 mg/kg zjutraj in zvečer.

Pri novorojenčkih s trdovratno pljučno hipertenzijo novorojenčka (PPHN) korist bosentana pri zdravljenju s standardno terapijo ni bila dokazana. Priporočil o odmerjanju ni mogoče dati (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Zdravljenje v primeru poslabšanja kliničnega stanja PAH

V primeru poslabšanja kliničnega stanja (denimo zmanjšanje prehojene razdalje v 6-minutnem preizkusu s hojo za vsaj 10 % v primerjavi z rezultatom pred začetkom zdravljenja) kljub vsaj 8-tedenskemu zdravljenju z zdravilom Bosentan Norameda (ciljni odmerek uporabljan vsaj štiri tedne) je treba razmisliti o alternativnih možnostih zdravljenja. Nekateri bolniki, ki po osmih tednih zdravljenja z zdravilom Bosentan Norameda ne pokažejo nobenega odziva, se lahko ugodno odzovejo po dodatnih štirih so osmih tednih zdravljenja.

V primeru kasnejšega poslabšanja kliničnega stanja kljub zdravljenju z zdravilom Bosentan Norameda (tj. po nekaj mesecih zdravljenja) je treba zdravljenje znova oceniti. Pri nekaterih bolnikih, ki ne dosežejo dobrega odziva pri odmerku zdravila Bosentan Norameda 125 mg dvakrat dnevno, je morda mogoče nekoliko izboljšati njihovo fizično zmogljivost s povečanjem odmerka na 250 mg dvakrat dnevno. Skrbno je treba oceniti razmerje med koristjo in tveganjem, pri čemer je treba upoštevati, da odmerek vpliva na toksičnost za jetra (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Prekinitiv zdravljenja

Izkušnje z nenadno prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Bosentan Norameda pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo so omejene. Znakov ponovnega pojava akutnega bolezenskega stanja niso opazili. Za preprečitev morebitnega škodljivega poslabšanja kliničnega stanja zaradi možnega ponovnega pojava bolezenskega stanja odmerek znižujemo postopoma

(razpolovitev odmerka v treh do sedmih dneh). V obdobju prekinjanja zdravljenja se priporoča skrbnejše spremljanje. Če se odločite za prenehanje zdravljenja z zdravilom Bosentan Norameda, to storite postopoma, s hkratnim uvajanjem alternativnega zdravljenja.

Sistemska skleroza z nastajajočimi razjedami prstov

Zdravljenje lahko uvede in nadzoruje le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem sistemske skleroze.

Opozorilna kartica za bolnika s pomembnimi varnostnimi informacijami, na katere mora biti bolnik pozoren pred in med zdravljenjem z zdravilom Bosentan Norameda, je priložena pakiranju zdravila.

Odrasli

Zdravljenje z zdravilom Bosentan Norameda je treba začeti z odmerkom 62,5 mg dvakrat na dan štiri tedne, nato pa odmerek povečati na vzdrževalnega 125 mg dvakrat na dan. Enaka priporočila veljajo ob ponovni uvedbi zdravila Bosentan Norameda po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

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

Odziv bolnika na zdravljenje in potrebo po nadaljnjem zdravljenju moramo redno ponovno ocenjevati. Skrbno je treba oceniti razmerje med koristjo in tveganjem, ob upoštevanju toksičnosti bosentana za jetra (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija

Podatkov o varnosti in učinkovitosti pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni. Farmakokinetični podatki za zdravilo Bosentan Norameda pri majhnih otrocih s to boleznijo niso na voljo.

Posebne skupine bolnikov

Jetrna okvara

Zdravilo Bosentan Norameda je kontraindicirano pri bolnikih z zmerno do hudo okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago okvarjenim jetrnim delovanjem (razred A po klasifikaciji Child-Pugh) ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagajati. Prilaganje odmerka pri dializno odvisnih bolnikih ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Starejša populacija

Prilagajanje odmerka pri bolnikih, starejših od 65 let, ni potrebno.

Način uporabe

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

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- zmerna do huda jetrna okvara, tj. razred B ali C po klasifikaciji Child-Pugh (glejte poglavje 5.2)
- izhodiščne vrednosti jetrnih aminotransferaz, tj. aspartat-aminotransferaze (AST) in/ali alanin-aminotransferaze (ALT), ki so več kot 3-krat višje od zgornje meje normalnih vrednosti (glejte poglavje 4.4)
- sočasna uporaba ciklosporina A (glejte poglavje 4.5)
- nosečnost (glejte poglavji 4.4 in 4.6)
- ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljivih kontracepcijskih metod (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.6)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinkovitost zdravila Bosentan Norameda pri bolnikih s hudo pljučno arterijsko hipertenzijo ni bila ugotovljena. Če se klinično stanje poslabša, je treba preučiti možnosti prehoda na zdravljenje, ki je priporočeno za hudo obliko bolezni (npr. epoprostenol) (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s funkcijskim stanjem pljučne arterijske hipertenzije razreda I po klasifikaciji SZO razmerje med koristjo in tveganjem za bosentan še ni bilo ugotovljeno.

Zdravljenje z zdravilom Bosentan Norameda je dovoljeno uvesti samo, če je sistolični krvni tlak višji od 85 mmHg.

Ugodni učinki zdravila Bosentan Norameda pri zdravljenju obstoječih razjed prstov niso bili ugotovljeni.

Delovanje jeter

Zvišane vrednosti jetrnih aminotransferaz, npr. aspartat-aminotransferaze in alanin-aminotransferaze (AST in/ali ALT), povezane z bosentanom, so odvisne od odmerka. Spremembe koncentracij jetrnih encimov se navadno pojavijo v prvih 26 tednih zdravljenja, lahko pa se pojavijo tudi pozneje med zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Ti porasti so lahko delno posledica kompetitivnega zaviranja izločanja žolčnih soli iz hepatocitov, vendar so v okvarjeno delovanje jeter verjetno vpleteni tudi drugi, še ne povsem opredeljeni mehanizmi. Kopičenje bosentana v hepatocitih, ki lahko povzroči citolizo z morebitnimi hudimi poškodbami jeter, ali imunološki mehanizem nista izključena. Tveganje za okvare delovanja jeter se lahko poveča tudi, kadar hkrati z bosentanom dajemo zdravila, ki so zaviralci črpalke žolčnih soli, npr. rifampicin, glibenklamid in ciklosporin A (glejte poglavji 4.3 in 4.5), vendar so o tem na voljo zgolj omejeni podatki.

Ravni jetrnih aminotransferaz je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja in nato redno enkrat mesečno ves čas zdravljenja z zdravilom Bosentan Norameda. Poleg tega je treba ravni jetrnih aminotransferaz izmeriti dva tedna po vsakem povečanju odmerka.

Priporočila v primeru povišanja vrednosti ALT/AST

Ravni ALT/AST

> 3 in ≤ 5 × ZMN

Priporočila za zdravljenje in spremljanje

Potrdite z dodatno jetrno preiskavo; če je potrjeno, se morate za posamezni primer odločiti ali za nadaljevanje zdravljenja z zdravilom

	Bosentan Norameda, če je mogoče z manjšim odmerkom, ali za prekinitev zdravljenja z zdravilom Bosentan Norameda (glejte poglavje 4.2). Ravni aminotransferaz spremljajte še vsaj na vsaka dva tedna. Če se ravni aminotransferaz vrnejo na vrednosti pred zdravljenjem, je treba presoditi o nadaljevanju ali ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Bosentan Norameda skladno s spodaj opisanimi pogoji.
$> 5 \text{ in } \leq 8 \times \text{ZMN}$	Potrdite z dodatno jetrno preiskavo; če je potrjeno, prekinite zdravljenje in spremljajte ravni aminotransferaz vsaj na vsaka dva tedna. Če se ravni aminotransferaz vrnejo na vrednosti pred zdravljenjem, presodite o ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Bosentan Norameda skladno s spodaj opisanimi pogoji.
$> 8 \times \text{ZMN}$	Zdravljenje je treba prekiniti in ponovna uvedba zdravljenja z zdravilom Bosentan Norameda ni dovoljena.

V primeru kliničnih simptomov, povezanih z okvarjenim delovanjem jeter, npr. slabosti, bruhanja, zvišane telesne temperature, bolečin v trebuhu, zlatenice, nenavadne letargije ali utrujenosti, gripi podobnih simptomov (bolečin v sklepih, bolečin v mišicah, zvišane telesne temperature), je treba zdravljenje prekiniti, ponovna uvedba zdravljenja z zdravilom Bosentan Norameda pa ni dovoljena.

Ponovna uvedba zdravljenja

Ponovna uvedba zdravljenja z zdravilom Bosentan Norameda je dovoljena samo, če so potencialne koristi zdravljenja z zdravilom Bosentan Norameda večje od potencialnih tveganj in so ravni jetrnih aminotransferaz v okviru vrednosti pred zdravljenjem. Priporočljivo je pridobiti mnenje hepatologa. Ponovna uvedba zdravljenja mora biti skladna s smernicami, opisanimi v poglavju 4.2. **Ravni aminotransferaz je treba preveriti v treh dneh po ponovni uvedbi zdravljenja, nato še enkrat po dveh tednih in nato skladno z zgornjimi priporočili.**

ZMN = zgornja meja normalnih vrednosti

Koncentracije hemoglobina

Zdravljenje z bosentanom je povezano z znižanjem koncentracije hemoglobina v odvisnosti od odmerka (glejte poglavje 4.8). V s placebom nadzorovanimi študijami, z bosentanom povezana znižanja koncentracije hemoglobina niso napredovala in so se po prvih 4–12 tednih zdravljenja ustalila. Priporočamo, da koncentracije hemoglobina preverite pred začetkom zdravljenja, vsak mesec v prvih štirih mesecih, nato pa vsako četrtoletje. Če se pojavi klinično pomembno znižanje koncentracije hemoglobina, je treba opraviti dodatna vrednotenja in preiskave z namenom ugotovitve vzroka in potrebe po specifičnem zdravljenju. V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih slabokrvnosti, zaradi katere je bila potrebna transfuzija rdečih krvničk (glejte poglavje 4.8).

Ženske v rodni dobi

Zdravilo Bosentan Norameda lahko povzroči neučinkovitost hormonske kontracepcije, in ob upoštevanju, da se tveganje za pljučno hipertenzijo z nosečnostjo poslabša, ter teratogenih učinkov, opaženih pri živalih:

- se zdravilo Bosentan Norameda ne sme uvesti pri ženskah v rodni dobi, razen če uporabljajo zanesljivo kontracepcijo in je rezultat testa nosečnosti pred zdravljenjem negativen,

- hormonski kontraceptivi ne smejo biti edina metoda kontracepcije med zdravljenjem z zdravilom Bosentan Norameda,
- se med zdravljenjem priporočajo mesečni testi nosečnosti za njeno zgodnje odkrivanje.

Za dodatne informacije glejte poglavji 4.5 in 4.6.

Pljučna venookluzivna bolezen

Pri uporabi vazodilatatorjev (zlasti prostaciklinov) pri bolnikih s pljučno venookluzivno boleznijo so poročali o primerih pljučnega edema. Zato moramo v primeru, ko se pri bolnikih s PAH, ki prejemajo zdravilo Bosentan Norameda, pojavijo znaki pljučnega edema, pomisliti na možnost povezane venookluzivne bolezni. V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Bosentan Norameda, pri katerih so obstajali sumi na pljučno venookluzivno bolezen, redko poročali o pljučnem edemu.

Bolniki s pljučno arterijsko hipertenzijo in sočasnim popuščanjem levega prekata

Posebne študije pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo in sočasno okvaro levega srčnega prekata niso bile izvedene. Vendar pa je v s placebom nadzorovani študiji (študija AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]) s povprečnim trajanjem zdravljenja 1,5 leta sodelovalo 1.611 bolnikov (804 bolniki so jemali bosentan, 807 bolnikov je prejelo placebo) s hudim kroničnim srčnim popuščanjem (CHF – Chronic Heart Failure). V tej študiji je bilo število primerov hospitalizacije zaradi CHF v prvih 4–8 tednih zdravljenja z bosentanom povečano, kar bi lahko bila posledica zadrževanja tekočine. V tej študiji se je zadrževanje tekočine pokazalo kot zgodnje zvečanje telesne mase, znižanje koncentracije hemoglobina in zvišanje števila primerov oteklin spodnjih okončin. Na koncu študije med bolniki, ki so jemali bosentan, in bolniki, ki so prejeli placebo, ni bilo razlike niti v skupnem številu hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja niti v umrljivosti. Zato se priporoča opazovanje bolnikov zaradi pojava zadrževanja tekočine (npr. zvečanje telesne mase), zlasti če je pri njih prisotna sočasna huda sistolična disfunkcija. V takšnem primeru je priporočena uvedba zdravljenja z diuretiki ali povečanja odmerka diuretika, ki ga bolnik že prejema. O zdravljenju z diuretiki je treba pri bolnikih z znaki zadrževanja tekočine razmisliti že pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bosentan Norameda.

Pljučna arterijska hipertenzija, povezana z okužbo s HIV

O uporabi zdravila Bosentan Norameda pri bolnikih s PAH, povezano z okužbo s HIV, ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili, obstajajo zgolj omejene izkušnje iz kliničnih študij (glejte poglavje 5.1). Klinična študija medsebojnega delovanja bosentana in lopinavirja + ritonavirja pri zdravih osebah je pokazala zvišane plazemske koncentracije bosentana, najvišje vrednosti pa so bile zabeležene v prvih štirih dneh zdravljenja (glejte poglavje 4.5). V primeru uvedbe zdravljenja bolnikov, ki jemljejo zaviralce proteaze, okrepljene z ritonavirjem, z zdravilom Bosentan Norameda je treba v začetni fazi zlasti pozorno spremljati bolnikovo prenašanje zdravila Bosentan Norameda, saj obstaja tveganje za pojav hipotenzije, prav tako pa je treba izvajati preiskave delovanja jeter. Pri kombinaciji bosentana s protiretrovirusnimi zdravili ni mogoče izključiti povečanega dolgoročnega tveganja za pojav jetrne toksičnosti in hematoloških neželenih učinkov. Zaradi možnosti medsebojnega delovanja v povezavi z indukcijskim učinkom bosentana na CYP450 (glejte poglavje 4.5), ki bi lahko vplival na učinkovitost protiretrovirusnega zdravljenja, je treba te bolnike pozorno spremljati glede okužbe s HIV.

Pljučna hipertenzija v povezavi s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB)

Varnost in prenašanje bosentana so ocenili v raziskovalni, nenadzorovani 12-tedenski študiji, v katero je bilo vključenih 11 bolnikov s sekundarno pljučno hipertenzijo v povezavi s hudo KOPD (III. stopnja po klasifikaciji GOLD). Zabeleženo je bilo povečanje frekvence vdihov in zmanjšanje nasičenosti s kisikom, najpogostejši neželeni učinek pa je bila dispneja, ki se je prenehala ob prekinitvi zdravljenja z bosentanom.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Sočasna uporaba zdravila Bosentan Norameda in ciklosporina A je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zdravila Bosentan Norameda z glibenklamidom, flukonazolom ali rifampicinom ni priporočljiva. Za dodatne informacije glejte poglavje 4.5.

Izogibati se je treba hkratni uporabi zaviralcev CYP3A4 in CYP2C9 z zdravilom Bosentan Norameda (glejte poglavje 4.5).

Tablete vsebujejo natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Bosentan je induktor izoencimov CYP2C9 in CYP3A4 citokroma P450 (CYP). Podatki *in vitro* kažejo tudi na indukcijo CYP2C19. Zaradi tega se ob hkratni uporabi zdravila Bosentan Norameda znižajo plazemske koncentracije snovi, ki jih presnavljajo ti izoencimi. Upoštevati je treba možnost spremenjene učinkovitosti zdravil, ki jih presnavljajo ti izoencimi. Morda bo po uvedbi zdravljenja, spremembi odmerka ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom Bosentan Norameda treba odmerke teh zdravil prilagoditi.

Bosentan presnavljata CYP2C9 in CYP3A4. Zaviranje teh izoencimov lahko zviša plazemsko koncentracijo bosentana (glejte ketokonazol). Vpliv zaviralcev CYP2C9 na koncentracijo bosentana ni bil raziskan. Pri uporabi te kombinacije bodite previdni.

Flukonazol in ostali inhibitorji CYP2C9 in CYP3A4: Hkratna uporaba s flukonazolom, ki zavira predvsem CYP2C9, do določene mere pa tudi CYP3A4, lahko povzroči močno zvišanje plazemskih koncentracij bosentana. Te kombinacije ne priporočamo. Iz istega razloga odsvetujemo hkratno uporabo zdravila Bosentan Norameda z močnim zaviralcem CYP3A4 (npr. ketokonazolom, itrakonazolom in ritonavirjem) in z zaviralcem CYP2C9 (npr. vorikonazolom).

Ciklosporin A: sočasna uporaba zdravila Bosentan Norameda in ciklosporina A (kalcinevrinski zaviralec) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Ob njuni hkratni uporabi so bile začetne najnižje koncentracije bosentana pred naslednjim odmerkom približno 30-krat višje kot koncentracije, izmerjene pri jemanju samega bosentana. V stanju dinamičnega ravnovesja so bile plazemske koncentracije bosentana 3- do 4-krat višje kot pri jemanju samega bosentana. Mehanizem tega medsebojnega delovanja je verjetno zaviranje vnosa bosentana s pomočjo transportne beljakovine v hepatocite zaradi ciklosporina. Koncentracije ciklosporina A (substrat CYP3A4) v krvi so se znižale za približno 50 %. To je verjetno posledica indukcije CYP3A4 s strani bosentana.

Takrolimus, sirolimus: sočasne uporabe zdravila Bosentan Norameda s takrolimusom in sirolimusom pri človeku sicer niso raziskali, lahko pa sočasno dajanje takrolimusa ali sirolimusa z zdravilom Bosentan Norameda povzroči zvišane plazemske koncentracije bosentana kot pri sočasni uporabi ciklosporina A. Sočasna uporaba zdravila Bosentan Norameda lahko zniža plazemske koncentracije takrolimusa in sirolimusa. Zato je sočasna uporaba zdravila Bosentan Norameda in takrolimusa ali sirolimusa odsvetovana. Bolnike, ki to kombinacijo potrebujejo, je treba pazljivo opazovati zaradi neželenih dogodkov, povezanih z zdravilom Bosentan Norameda, ter spremljati koncentracije takrolimusa in sirolimusa v krvi.

Glibenklamid: pri sočasni uporabi bosentana v odmerku 125 mg dvakrat dnevno pet dni se je plazemska koncentracija glibenklamida (substrat CYP3A4) znižala za 40 %, pri čemer se je morda pomembno zmanjšal hipoglikemični učinek. Tudi plazemske koncentracije bosentana so se znižale za 29 %. Poleg tega so pri bolnikih, ki so hkrati jemali obe zdravili, opazili povečanje pogostosti zvišanih koncentracij aminotransferaz. Glibenklamid in bosentan zavirata črpalko žolčnih soli, kar bi lahko pojasnilo zvišanje koncentracije aminotransferaz. V tem smislu te kombinacije ni dovoljeno uporabljati. Za druge sulfonilsečnine podatkov o medsebojnem delovanju zdravil ni.

Rifampicin: 7-dnevno sočasno dajanje bosentana 125 mg dvakrat dnevno in rifampicina, močnega induktorja CYP2C9 in CYP3A4, devetim zdravim osebam je znižalo plazemske koncentracije bosentana za 58 %, v enem primeru pa je to znižanje doseglo skoraj 90 %. Posledično je ob sočasnem dajanju bosentana z rifampicinom pričakovati močno zmanjšan učinek bosentana. Sočasna uporaba rifampicina in zdravila Bosentan Norameda ni priporočljiva. Podatki o drugih induktorjih CYP3A4, npr. o karbamazepinu, fenobarbitalu, fenitoinu in šentjanževki, so pomanjkljivi, pričakujemo pa, da njihovo sočasno dajanje povzroči zmanjšano sistemsko izpostavljenost bosentanu. Klinično pomembnega zmanjšanja učinkovitosti ni mogoče izključiti.

Lopinavir + ritonavir (in drugi zaviralci proteaze, katerih učinek krepi ritonavir): sočasno dajanje bosentana 125 mg dvakrat dnevno in lopinavirja 400 mg + ritonavirja 100 mg dvakrat dnevno 9,5 dni zdravim prostovoljcem je na začetku odmerjanja povzročilo plazemske koncentracije bosentana pred naslednjim odmerkom, ki so bile približno 48-krat višje kot koncentracije, izmerjene pri uporabi zgolj bosentana. Deveti dan so bile plazemske koncentracije bosentana približno petkrat višje kot pri uporabi samo bosentana. Takšno medsebojno delovanje najverjetneje povzroči zaviranje privzema s transportnimi beljakovinami v hepatocite in zaviranje CYP3A4 zaradi ritonavirja, kar zmanjša očistek bosentana. Pri sočasni uporabi z lopinavirjem + ritonavirjem ali drugim zaviralcem proteaze, okrepljenim z ritonavirjem, je treba spremljati bolnikovo prenašanje zdravila Bosentan Norameda.

Po 9,5-dnevnem sočasnem dajanju bosentana se je plazemska izpostavljenost lopinavirju in ritonavirju zmanjšala na klinično nepomembno raven (za približno 14 % oziroma 17 %). Vendar pa popolna indukcija z bosentanom morda ni bila dosežena, zato nadaljnjega znižanja zaviralcev proteaze ni mogoče izključiti. Priporočljivo je ustrezno spremljanje zdravljenja okužbe s HIV. Podobne učinke je mogoče pričakovati tudi pri uporabi drugih zaviralcev proteaze, okrepljenih z ritonavirjem (glejte poglavje 4.4).

Druga protiretrovirusna zdravila: zaradi pomanjkanja podatkov ni mogoče dati specifičnih priporočil glede uporabe drugih razpoložljivih protiretrovirusnih zdravil. Poudariti pa je treba,

da zaradi izrazite hepatotoksičnosti nevirapina, ki bi se lahko dodatno povečala zaradi toksičnosti za jetra, ki jo povzroča bosentan, ta kombinacija ni priporočljiva.

Hormonski kontraceptivi: pri sočasni uporabi bosentana v odmerku 125 mg dvakrat dnevno sedem dni in peroralnega kontraceptiva v enkratnem odmerku, ki vsebuje 1 mg noretisterona in 35 µg etinilestradiola, se je vrednost AUC noretisterona in etinilestradiola znižala za 14 % oziroma 31 %. Pri posameznicah pa so zmanjšanja pri izpostavljenosti znašala tudi do 56 % oziroma 66 %. Zato zgolj hormonska kontracepcija ni zanesljiv način kontracepcije ne glede na pot uporabe (npr. peroralno, z injiciranjem, transdermalno ali v obliki vsadka) (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Varfarin: pri sočasni uporabi bosentana v odmerku 500 mg dvakrat dnevno šest dni se je plazemska koncentracija S-varfarina (substrat CYP2C9) znižala za 29 % in plazemska koncentracija R-varfarina (substrat CYP3A4) za 38 %. Klinične izkušnje o sočasni uporabi bosentana in varfarina pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo niso pokazale klinično pomembnih sprememb v internacionalnem normaliziranem razmerju (INR) ali odmerku varfarina (izhodiščna vrednost v primerjavi z vrednostjo ob koncu kliničnih študij).

Poleg tega je bila med študijami pogostost sprememb odmerka varfarina zaradi sprememb INR ali zaradi neželenih učinkov podobna pri bolnikih, ki so prejeli bosentan, in pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Prilagajanje odmerka varfarina in podobnih peroralnih antikoagulantov ob začetku zdravljenja z bosentanom ni potrebno, priporoča pa se temeljitejša spremljanje INR, zlasti med uvajanjem zdravljenja z bosentanom in poviševanjem njegovega odmerka.

Simvastatin: pri sočasni uporabi bosentana v odmerku 125 mg dvakrat dnevno pet dni se je plazemska koncentracija simvastatina (substrat CYP3A4) znižala za 34 %, plazemska koncentracija njegovega aktivnega presnovka β-hidroksi kisline pa za 46 %. Sočasna uporaba simvastatina ni vplivala na plazemske koncentracije bosentana. Upoštevati je treba spremljanje ravni holesterola in posledično prilagoditev odmerka.

Ketokonazol: pri sočasni uporabi bosentana v odmerku 62,5 mg dvakrat dnevno šest dni s ketokonazolom, močnim zaviralcem CYP3A4, so se plazemske koncentracije bosentana zvišale za približno dvakrat. Prilagoditev odmerka zdravila Bosentan Norameda ni potrebna. Čeprav študije *in vivo* tega niso pokazale, lahko podobno zvišanje plazemske koncentracije bosentana pričakujemo tudi z drugimi močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. z itrakonazolom in ritonavirjem). V kombinaciji z zaviralcem CYP3A4 obstaja pri bolnikih, ki so počasni presnavljalci CYP2C9, tveganje za izrazitejšo zvišanje plazemske koncentracije bosentana, kar lahko povzroči morebitne škodljive neželene učinke.

Epoprostenol: omejeni podatki, pridobljeni v študiji (AC-052-356, [BREATHE-3]), v kateri je 10 pediatričnih bolnikov prejelo kombinacijo bosentana in epoprostenola, kažejo, da sta bili po enkratnem in večkratnem odmerjanju vrednosti C_{max} in AUC za bosentan podobni pri bolnikih z neprekinjeno infuzijo epoprostenola ali brez nje (glejte poglavje 5.1).

Sildenafil: sočasno dajanje bosentana 125 mg dvakrat dnevno šest dni (stanje dinamičnega ravnovesja) s sildenafilom 80 mg trikrat dnevno (v stanju dinamičnega ravnovesja) zdravim prostovoljcem je povzročilo 63 % znižanje vrednosti AUC sildenafilu in 50 % zvišanje vrednosti AUC bosentana. Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.

Tadalafil: Bosentan (125 mg dvakrat na dan) je po sočasnem dajanju večkratnega odmerka zmanjšal sistemsko izpostavljenost tadalafilu (40 mg enkrat na dan) za 42 % in C_{\max} za 27 %. Tadalafil ni vplival na izpostavljenost (AUC in C_{\max}) bosentanu ali njegovim presnovkom.

Digoksin: pri sočasni uporabi bosentana 500 mg dvakrat dnevno sedem dni z digoksinom se je vrednost AUC digoksina znižala za 12 %, vrednost C_{\max} za 9 % in vrednost C_{\min} za 23 %. Mehanizem tega medsebojnega delovanja bi lahko bila indukcija P-glikoproteina. Malo je 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

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (teratogenost, embriotoksičnost; glejte poglavje 5.3). Ni zanesljivih podatkov o uporabi zdravila Bosentan Norameda pri nosečnicah. Možno tveganje za ljudi še ni znano. Zdravilo Bosentan Norameda je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bosentan Norameda je treba pri ženskah v rodni dobi izključiti nosečnost, jim zagotoviti ustrezne nasvete v zvezi z zanesljivimi načini kontracepcije in začeti z zanesljivo kontracepcijo. Bolnice in zdravniki, ki zdravilo predpišejo, se morajo zavedati, da lahko zaradi možnih farmakokinetičnih interakcij zdravilo Bosentan Norameda povzroči neučinkovitost hormonske kontracepcije (glejte poglavje 4.5). Zato ženske v rodni dobi hormonske kontracepcije (vključno s peroralnimi in transdermalnimi oblikami ter oblikami za injiciranje ali vsadki) ne smejo uporabljati kot edini način kontracepcije, temveč morajo uporabljati dodatno ali drugo zanesljivo metodo kontracepcije. V primeru dvomov o nasvetih glede kontracepcije posamezni pacientki priporočamo posvet z ginekologom. Zaradi možnosti odpovedi hormonske kontracepcije v času zdravljenja z zdravilom Bosentan Norameda in ob upoštevanju tveganja močnega poslabšanja stanja pljučne hipertenzije v nosečnosti se v času zdravljenja z zdravilom Bosentan Norameda priporočajo mesečni testi nosečnosti za njeno zgodnje odkrivanje.

Dojenje

Ni znano, ali se bosentan pri ljudeh izloča v materino mleko. V času zdravljenja z zdravilom Bosentan Norameda dojenje ni priporočljivo.

Plodnost

Študije pri živalih so pokazale učinke na testise (glejte poglavje 5.3). V študiji, ki je preučevala učinke bosentana na funkcijo testisov pri moških bolnikih s PAH, so po 3 ali 6 mesecih zdravljenja z bosentanom pri 8 od 24 bolnikov ugotovili zmanjšano koncentracijo sperme za najmanj 42 % od izhodiščne vrednosti. Na podlagi teh ugotovitev in predkliničnih podatkov, ni mogoče izključiti možnosti, da ima lahko bosentan škodljiv učinek na

spermatogenezo pri moških. Pri otrocih moškega spola dolgoročnega vpliva na plodnost po zdravljenju z bosentanom ni mogoče izključiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Specifičnih raziskav za ocenitev neposrednega vpliva zdravila Bosentan Norameda na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Zdravilo Bosentan Norameda lahko povzroči hipotenzijo s simptomi omotice, zamegljenega vida ali sinkope, ki bi lahko vplivali na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V 20 s placebom nadzorovanih študijah, ki so jih izvedli pri različnih terapevtskih indikacijah, je bilo skupaj 2.486 bolnikov vključenih v zdravljenje z bosentanom z dnevnimi odmerki od 100 mg do 2.000 mg, 1.838 bolnikov pa je prejelo placebo. Zdravljenje je v povprečju trajalo 45 tednov. Neželeni učinki so bili opredeljeni kot dogodki, ki so se pojavili pri vsaj 1 % bolnikov na bosentanu in z vsaj 0,5% večjo pogostnostjo kot pri bolnikih na placebo. Najpogostejši neželeni učinki so bili glavobol (11,5 %), edem/zadrževanje tekočine (13,2 %), nenormalni testi delovanja jeter (10,9 %) in slabokrvnost/znižanje hemoglobina (9,9 %).

Zdravljenje z bosentanom je glede na odmerek vplivalo na zvišanje vrednosti jetrnih aminotransferaz in znižanje koncentracije hemoglobina (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki bosentana, ki so jih opazili v 20 s placebom nadzorovanih študijah in v izkušnjah v obdobju trženja z bosentanom so razvrščeni glede na pogostnost skladno z naslednjim dogovorom: 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 ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Med skupno podatkovno zbirko in odobrenimi indikacijami ni bilo opaziti klinično pomembnih razlik med neželenimi učinki.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	slabokrvnost, znižanje hemoglobina (glejte poglavje 4.4)
	neznana	slabokrvnost ali znižanje hemoglobina, zaradi katere je potrebna transfuzija rdečih krvničk ¹
	občasni	trombocitopenija
	občasni	nevtropenija, levkopenija ¹
Bolezni imunskega sistema	pogosti	preobčutljivostne reakcije (vključno z dermatitisom, pruritusom in izpuščaji) ²
	redki	anafilaksa in/ali angioedem ¹
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol ³
	pogosti	sinkopa ^{1, 4}
Očesne bolezni	neznana	zamegljen vid

Srčne bolezni	pogosti	palpitacije ^{1, 4}
Žilne bolezni	pogosti	zardevanje
	pogosti	hipotenzija ^{1, 4}
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	zamašenost nosu ¹
Bolezni prebavil	pogosti	gastroezofagealna refluksna bolezen, driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	nenormalni testi delovanja jeter (glejte poglavje 4.4)
	občasni	zvišane vrednosti aminotransferaz v povezavi s hepatitisom (vključno z možnim poslabšanjem osnovnega hepatitisa) in/ali zlatenico ¹ (glejte poglavje 4.4)
	redki	ciroza jeter, odpoved jeter ¹
Bolezni kože in podkožja	pogosti	eritem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	edem, zadrževanje tekočine ⁵

¹ Pogostnosti pri podatkih, pridobljenih iz izkušenj v obdobju trženja, temeljijo na statističnem modelu podatkov s placebom kontroliranega kliničnega preskušanja.

² O preobčutljivostnih reakcijah so poročali pri 9,9 % bolnikov, ki so prejeli bosentan, in 9,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

³ O glavobolu so poročali pri 11,5 % bolnikov, ki so prejeli bosentan, in 9,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

⁴ Takšne vrste reakcij je mogoče prav tako povezati z osnovno boleznijo.

⁵ O edemu in zadrževanju tekočine so poročali pri 13,2 % bolnikov, ki so prejeli bosentan, in 10,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

V obdobju trženja so poročali o redkih primerih nepojasnjene jetrne ciroze po podaljšanem zdravljenju z zdravilom Bosentan Norameda pri bolnikih z več hkratnimi obolenji, ki so hkrati jemali več zdravil. Redko so poročali tudi o odpovedi jeter. Takšni primeri poudarjajo pomen doslednega upoštevanja mesečnega urnika spremljanja delovanja jeter med zdravljenjem z zdravilom Bosentan Norameda (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Nenadzorovane klinične študije pri pediatričnih bolnikih

Varnostni profil v prvi nenadzorovani pediatrični študiji s filmsko obloženimi tabletami (BREATHE-3: n = 19, mediana starosti 10 let [razpon 3-15 let], odprta študija z bosentanom 2 mg/kg dvakrat na dan; trajanje zdravljenja 12 tednov) je bil podoben kot v ključnih študijah pri odraslih bolnikih s PAH. V študiji BREATHE-3 so bili najpogostejši neželeni učinki rdečica (21 %), glavobol in nenormalni testi delovanja jeter (po 16 %).

Združena analiza nenadzorovanih pediatričnih študij pri PAH z bosentanom 32 mg v obliki disperzibilne tablete (FUTURE 1/2, FUTURE 3/podaljšanje) je zajela skupno 100 otrok, zdravljenih z bosentanom 2 mg/kg dvakrat dnevno (n = 33), 2 mg/kg trikrat dnevno (n = 31) ali 4 mg/kg dvakrat dnevno (n = 36). Ob vključitvi je bilo šest bolnikov starih od 3 mesecev do 1 leta, 15 otrok je bilo starih od 1 do manj kot 2 leti, 79 pa jih je bilo starih od 2 do 12 let. Mediano trajanje zdravljenja je bilo 71,8 tednov (razpon 0,4 - 258 tednov).

Varnostni profil v tej združeni analizi nenadzorovanih pediatričnih študij je bil podoben kot v ključnih preskušanjih pri odraslih bolnikih s PAH, z izjemo okužb, o katerih so poročali pogosteje kot pri odraslih (69,0 % v primerjavi z 41,3 %). To razliko v pogostnosti okužb bi lahko delno pripisali daljši mediani izpostavljenosti zdravljenju pri pediatričnih preiskovancih (mediana 71,8 tednov) v primerjavi z odraslimi preiskovanci (mediana 17,4 tedne). Med najpogostejšimi neželenimi učinki so bile okužbe zgornjih dihal (25 %), pljučna (arterijska) hipertenzija (20 %), nazofaringitis (17 %), pireksija (15 %), bruhanje (13 %), bronhitis (10 %), bolečine v trebuhu (10 %) in driska (10 %). Ni bilo pomembne razlike v pogostnosti neželenih učinkov med bolniki, starejšimi in mlajšimi od 2 let, vendar ta ugotovitev temelji le na 21 bolnikih, mlajših od 2 let, vključno s 6 bolniki, starimi od 3 mesecev do 1 leta. Neželeni učinki v obliki nenormalnih jetrnih testov in anemije /znižane vrednosti hemoglobina so se pojavili pri 9 % oziroma 5 % bolnikov.

V randomizirani, s placebom kontrolirani študiji pri bolnikih s PPHN (FUTURE-4), je bilo skupno 13 novorojenčkov zdravljenih z bosentanom v obliki disperzibilnih tablet v odmerku 2 mg/kg dvakrat dnevno (8 bolnikov je dobivalo placebo). Mediana trajanja zdravljenja z bosentanom in placebom je bila 4,5 dni (razpon 0,5 - 10,0 dni) oziroma 4,0 dni (razpon 2,5 - 6,5 dni). Najpogostejši neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z bosentanom oziroma placebom, so bili v navedenem zaporedju: anemija ali znižanje vrednosti hemoglobina (7 oz. 2 bolnika), generalizirani edem (3 oz. 0 bolnikov) in bruhanje (2 oz. 0 bolnikov).

Nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav

Nenormalne vrednosti preiskav delovanja jeter

V kliničnem programu se je zvišanje jetrnih aminotransferaz v odvisnosti od odmerka na splošno pojavilo v prvih 26 tednih zdravljenja. Zvišanje se je navadno pojavilo postopoma in brez simptomov. V obdobju trženja so poročali o redkih primerih jetrne ciroze in odpovedi jeter.

Mehanizmi tega neželenega učinki niso znani. Te zvišane vrednosti aminotransferaz se lahko spontano znižajo z nadaljevanjem zdravljenja z vzdrževalnim odmerkom zdravila Bosentan Norameda ali po znižanju odmerka, vendar je zdravljenje morda treba tudi začasno prekiniti ali z njim prenehati (glejte poglavje 4.4).

V 20 integriranih s placebom nadzorovanih študijah so opazili zvišanja vrednosti jetrnih aminotransferaz, ki so ≥ 3 -kratna vrednost zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN), pri 11,2 % bolnikov, ki so prejeli bosentan, in 2,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Zvišanje do ≥ 8 -kratnika vrednosti ZMN so zabeležili pri 3,6 % bolnikov, ki so prejeli bosentan, in 0,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Zvišanje aminotransferaz je bilo povezano z zvišanjem vrednosti bilirubina ($\geq 2 \times$ ZMN), vendar pri 0,2 % bolnikov (petih bolnikih), ki so jemali bosentan, in pri 0,3 % bolnikov (šestih bolnikih), ki so prejeli placebo, ni bilo dokazov o zapori žolčevoda.

V skupni analizi 100 otrok s PAH iz nenadzorovanih pediatričnih študij FUTURE 1/2 in FUTURE 3/podaljšanje, so povišane vrednosti jetrnih aminotransferaz $\geq 3 \times$ ULN opazili pri 2% bolnikov.

V študiji FUTURE-4, ki je vključevala 13 novorojenčkov s PPHN, zdravljenih z bosentanom 2 mg/kg dvakrat dnevno manj kot 10 dni (razpon 0,5 – 10,0 dni), ni bilo primerov povišanja

jetrnih aminotransferaz $\geq 3 \times \text{ULN}$ med zdravljenjem, vendar pa je prišlo do enega primera hepatitisa 3 dni po prenehanju zdravljenja z bosentanom.

Hemoglobin

V s placebom nadzorovani študiji pri odraslih so poročali o znižanju koncentracije hemoglobina na vrednost pod 10 g/dl v primerjavi z izhodiščno vrednostjo pri 8,0 % bolnikov, ki so prejeli bosentan, in pri 3,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.4).

V skupni analizi 100 otrok s PAH iz nenadzorovanih pediatričnih študij FUTURE 1/2 in FUTURE 3/podaljšanje, so o znižanih koncentracijah hemoglobina od izhodiščne vrednosti do manj kot 10 g/dl poročali pri 10,0 % bolnikov. Znižanj pod vrednost 8 g/dl ni bilo.

V študiji FUTURE-4 se je pri 6 od 13 novorojenčkov s PPHN, zdravljenih z bosentanom, hemoglobin znižal od vrednosti znotraj referenčnega razpona ob izhodišču do vrednosti pod spodnjo mejo normale med zdravljenjem.

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Bosentan so zdravim osebam dajali v enkratnem odmerku do 2.400 mg, bolnikom, ki trpijo za boleznijo, ki ni pljučna hipertenzija, pa dva meseca v odmerku do 2.000 mg dnevno. Najpogostejši neželeni učinek je bil blag do srednje močan glavobol.

Občutno prevelik odmerek lahko povzroči izraženo hipotenzijo, ki zahteva aktivno kardiovaskularno podporo. V obdobju trženja so poročali o enem prevelikem odmerku zdravila Bosentan Norameda v velikosti 10.000 mg, ki ga je vzel mladoleten moški bolnik. Simptomi so pri tem vključevali slabost, bruhanje, hipotenzijo, omotico, potenje in zamegljen vid. V 24 urah si je ob uravnavanju krvnega tlaka povsem opomogel. Opomba: bosentana ni mogoče odstraniti z dializo.

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_A in ET_B). Bosentan zmanjšuje pljučni in sistemski žilni upor, kar povzroča povečan minutni volumen srca brez zvišanja srčnega utripa.

Nevrohormon endotelin-1 (ET-1) je eden najmočnejših znanih vazokonstriktorjev in lahko pospeši fibrozo, celično proliferacijo, srčno hipertrofijo in remodeliranje ter pospešuje vnetje. Te učinke posreduje endotelin, ki se veže na receptorje ET_A in ET_B v endoteliju in gladkomišičnih celicah obtočil. Koncentracije ET-1 v tkivih in plazmi so zvišane pri različnih srčnožilnih boleznih in boleznih vezivnega tkiva, vključno s pljučno arterijsko hipertenzijo, sklerodermo, akutnim in kroničnim srčnim popuščanjem, ishemijo miokarda, sistemsko hipertenzijo in aterosklerozo, kar kaže na patogeno vlogo ET-1 pri teh boleznih. Pri pljučni arterijski hipertenziji in srčnem popuščanju (če ni prisoten antagonizem na endotelinskih receptorjih) so zvišane koncentracije ET-1 tesno povezane z resnostjo in prognozo teh bolezni.

Bosentan tekmuje z vezavo ET-1 in drugih peptidov ET na receptorje ET_A in ET_B, z nekoliko večjo afiniteto za receptorje ET_A (K_i = 4,1–43 nM) kot za receptorje ET_B (K_i = 38–730 nM). Bosentan je specifičen antagonist receptorjev ET in se na druge receptorje ne veže.

Učinkovitost

Živalski modeli

Na živalskih modelih pljučne hipertenzije se je po dolgotrajnem peroralnem dajanju bosentana zmanjšal pljučni žilni upor in izboljšala pljučna žilna hipertrofija ter hipertrofija desnega prekata. Na živalskih modelih pljučne fibroze je bosentan zmanjšal kopičenje kolagena v pljučih.

Učinkovitost pri odraslih bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo

Opravljeni sta bili dve randomizirani dvojno slepi multicentrični s placebom nadzorovani študiji, in sicer pri 32 (študija AC-052-351) in 213 (študija AC-052-352, BREATHE-1) odraslih bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo III.–IV. funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO (primarna pljučna hipertenzija ali sekundarna pljučna hipertenzija, predvsem zaradi skleroderme). Po štirih tednih prejemanja bosentana 62,5 mg dvakrat dnevno so bolniki, vključeni v študijo AC-052-351, prejeli vzdrževalni odmerek 125 mg dvakrat dnevno, bolniki, vključeni v študijo AC-052-352, pa odmerka 125 mg dvakrat dnevno in 250 mg dvakrat dnevno.

Bosentan so dodali k obstoječemu zdravljenju bolnikov, ki je lahko vključevalo kombinacijo antikoagulantov, vazodilatatorjev (npr. zaviralcev kalcijevih kanalčkov), diuretikov, kisika in digoksina, ne pa epoprostenola. Kontrolna skupina je prejela placebo in obstoječe zdravljenje.

Primarni cilj obeh študij je bila sprememba v prehojeni razdalji v 6 minutah v 12. tednu v prvi študiji in v 16. tednu v drugi študiji. V obeh študijah je zdravljenje z bosentanom bistveno

izboljšalo fizične zmogljivosti. S placebom izboljšana prehojena razdalja v primerjavi z izhodiščno vrednostjo je ob primarnem cilju študije znašala 76 metrov ($p = 0,02$; t-test) za prvo študijo oziroma 44 metrov ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U-test) za drugo študijo. Razlike med skupinama z odmerkom 125 mg dvakrat dnevno in 250 mg dvakrat dnevno niso bile statistično značilne, čeprav je bil prisoten trend izboljšanja fizičnih zmogljivosti v skupini, ki je prejela odmerek 250 mg dvakrat dnevno.

Podaljšanje prehojene razdalje je bilo opazno po štirih tednih zdravljenja, očitno po osmih tednih zdravljenja, učinek pa se je ohranil do 28 tednov dvojno slepega zdravljenja v podskupini populacije bolnikov.

Retrospektivna analiza odziva na podlagi spremembe prehojene razdalje, funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO in dispneje pri 95 bolnikih, ki so v randomiziranih s placebom nadzorovanih študijah prejeli bosentan v odmerku 125 mg dvakrat dnevno, je pokazala, da se je po osmih tednih pri 66 bolnikih pojavilo izboljšanje stanja, pri 22 bolnikih je bilo stanje stabilno, pri sedmih bolnikih pa se je pojavilo poslabšanje. Od 22 v osmem tednu stabilnih bolnikov se je pri šestih bolnikih stanje izboljšalo v 12./16. tednu, pri štirih bolnikih pa se je stanje v primerjavi z izhodiščnim stanjem poslabšalo. Od sedmih bolnikov, katerih stanje se je v osmem tednu poslabšalo, se je pri treh bolnikih stanje izboljšalo v 12./16. tednu, pri štirih bolnikih pa se je stanje v primerjavi z izhodiščnim stanjem poslabšalo.

Invazivne hemodinamske parametre so ocenjevali samo v prvi študiji. Zdravljenje z bosentanom je povzročilo občutno povečanje srčnega indeksa, povezanega s pomembnim znižanjem pljučnega arterijskega tlaka, pljučnega žilnega upora in srednjega tlaka v desnem preddvoru.

Pri zdravljenju z bosentanom so poročali o zmanjšanih simptomih pljučne arterijske hipertenzije. Meritve dispneje med preizkusi s hojo so pokazale izboljšanje pri bolnikih, ki so prejeli bosentan. V študiji AC-052-352 so 92 % od 213 bolnikov ob začetku raziskave razvrstili v III. funkcijski razred po klasifikaciji SZO, 8 % pa v IV. razred. Zdravljenje z bosentanom je pri 42,4 % bolnikov povzročilo izboljšanje funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO (placebo 30,4 %). Skupna sprememba funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO v obeh študijah je bila bistveno boljša med bolniki, ki so prejeli bosentan, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Zdravljenje z bosentanom je v 28. tednu povezano s pomembnim zmanjšanjem stopnje kliničnega poslabšanja v primerjavi s placebom (10,7 % pri bosentanu v primerjavi s 37,1 % pri placebo, $p = 0,0015$).

V randomizirani dvojno slepi multicentrični s placebom nadzorovani študiji (AC-052-364 [EARLY]) je 185 bolnikov s PAH iz II. funkcijskega razreda po SZO (srednja izhodiščna vrednost 435 metrov, prehojenih v šestih minutah) prejelo bosentan 62,5 mg dvakrat dnevno štiri tedne in nato 125 mg dvakrat dnevno ($n = 93$) ali placebo ($n = 92$) šest mesecev. Vključeni bolniki še niso bili zdravljeni zaradi PAH ($n = 156$) ali pa so prejeli stalni odmerek sildenafil (n = 29). Hkratna primarna cilja študije so bile spremembe upora pljučnih žil (PVR) od izhodiščne vrednosti v odstotkih in sprememba prehojene razdalje v šestih minutah od izhodiščne vrednosti do šestega meseca v primerjavi s placebom. V spodnji preglednici so prikazane vnaprej opredeljene analize protokola.

	PŽU (din.s/cm⁵)		Razdalja, prehojena v 6 minutah (m)	
	Placebo (n = 88)	Bosentan (n = 80)	Placebo (n = 91)	Bosentan (n = 86)

Izhodiščna vrednost (BL); srednja vrednost (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Sprememba od izhodiščne vrednosti (BL); srednja vrednost (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Učinek zdravljenja	-22,6 %		19	
95 % IZ	-34, -10		-4, 42	
P-vrednost	< 0,0001		0,0758	

IZ = interval zaupanja; PŽU = pljučno žilni upor; SD = standradna deviacija

Zdravljenje z bosentanom so povezali z zmanjšanjem stopnje kliničnega poslabšanja, ki je opredeljeno kot kombinacija napredovanja simptomov, hospitalizacije zaradi PAH in smrti v primerjavi s placebom (77 % sorazmerno zmanjšanje tveganja, 95-odstotni IZ – 20 %–94 %, $p = 0,0114$). Učinki zdravljenja so temeljili na izboljšanju napredovanja posameznih simptomov. Zaradi poslabšanja PAH je bila hospitalizirana ena oseba iz skupine z bosentanom in tri osebe iz skupine s placebom. V vsaki skupini je v času 6-mesečne dvojno slepe študije umrla po ena oseba, zato o preživetju ni mogoče sklepati.

Dolgoročni podatki so bili pridobljeni na podlagi vseh 173 bolnikov, ki so prejeli bosentan v nadzorovani fazi in/ali so v odprti podaljšani fazi študije EARLY s prejetjem placeba prešli na bosentan. Povprečno trajanje zdravljenja z bosentanom je znašalo 3,6 leta \pm 1,8 leta (do 6,1 leta) – 73 % bolnikov se je zdravilo vsaj tri leta, 62 % pa vsaj štiri leta. Bolniki so lahko prejeli dodatno zdravljenje za PAH, kot je bilo potrebno v odprti podaljšani fazi. Pri večini bolnikov so diagnosticirali idiopatsko ali dedno pljučno arterijsko hipertenzijo (61 %). Skupaj je tako v II. funkcijskem razredu po klasifikaciji SZO ostalo 78 % bolnikov. Kaplan-Meierjeva ocena preživetja znaša 90 % pri treh letih zdravljenja oz. 85 % pri štirih letih zdravljenja. V enakih obdobjih opazovanja se pri 88 % oz. 79 % bolnikov PAH ni poslabšala (opredeljeno kot smrt iz kakršnega koli razloga, presaditev pljuč, atrijska septostomija ali začetek intravenskega ali subkutanega zdravljenja s prostanoidi). Sorazmerni prispevki preteklih zdravljenj s placebom v dvojno slepi fazi in drugih zdravil, ki so jih bolniki jemali med odprto podaljšano fazo, niso znani.

V prospektivni multicentrični randomizirani dvojno slepi s placebom nadzorovani študiji (AC-052-405 [BREATHE-5]) so bolniki s PAH III. funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO in Eisenmengerjevem sindromom, povezano s prirojeno srčno boleznijo, štiri tedne prejeli bosentan 62,5 mg dvakrat dnevno, nato pa nadaljnjih 12 tednov 125 mg dvakrat dnevno ($n = 37$, od tega jih je imelo 31 predvsem desno-levi obojesmerni šant). Primarni cilj je bil dokazati, da bosentan ni poslabšal hipoksemije. Po 16 tednih se je v skupini, ki je prejela bosentan, povprečna nasičenost s kisikom zvišala za 1,0 % (95-odstotni IZ – 0,7 %–2,8 %) v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo ($n = 17$ bolnikov), kar je dokaz, da bosentan ni poslabšal hipoksemije. V skupini, ki je prejela bosentan, je bil povprečen upor pljučnih žil bistveno manjši (pri čemer so največji učinek opazili pri podskupini bolnikov z obojesmernim intrakardialnim šantom). Po 16 tednih je bilo povprečje s placebom izboljšane podaljšanja razdalje, prehojene v šestih minutah, 53 metrov ($p = 0,0079$), kar odraža izboljšanje telesnih zmogljivosti. V fazi odprtega podaljška je šestindvajset bolnikov še naprej prejelo bosentan v nadaljnjem 24-tedenskem obdobju zdravljenja (AC-052-409) študije BREATHE-5 (povprečno trajanje zdravljenja $24,4 \pm 2,0$ tedna), pri čemer se je učinek na splošno ohranil.

V odprti neprimerjalni študiji (AC-052-362 [BREATHE-4]) je sodelovalo 16 bolnikov s PAH (III. funkcijski razred po klasifikaciji SZO), povezano z okužbo s HIV. Bolniki so prejeli bosentan 62,5 mg dvakrat dnevno štiri tedne, nato pa bosentan 125 mg dvakrat dnevno naslednjih 12 tednov. Po 16 tednih je bilo moč opaziti pomembno izboljšanje telesnih

zmogljivosti glede na izhodiščne vrednosti: povprečno povečanje razdalje, prehojene v šestih minutah, je znašalo 91,4 metra glede na povprečno izhodiščno razdaljo, ki je znašala 332,6 metra ($p < 0,001$). Uradnih zaključkov o učinkih bosentana na učinkovitost protiretrovirusnih zdravil ni mogoče sprejeti (glejte tudi poglavje 4.4).

Študije o koristnih učinkih zdravljenja z zdravilom Bosentan Norameda na preživetje bolnikov niso bile izvedene. Vendar so v dveh ključnih s placebom nadzorovanih študijah (AC-052-351 in AC-052-352) in/ali njunih dveh odprtih nekontroliranih podaljšanjih pri vseh 235 bolnikih, ki so prejeli bosentan, zabeležili dolgoročno vitalno stanje. Povprečno trajanje izpostavljenosti bosentanu je znašalo 1,9 leta $\pm 0,7$ leta (vsaj 0,1 leta, največ 3,3 leta), bolnike pa so opazovali povprečno 2,0 $\pm 0,6$ leta. Pri večini bolnikov so diagnosticirali primarno pljučno hipertenzijo (72 %), razvrščeni pa so bili v III. funkcijski razred po klasifikaciji SZO (84 %). V tej skupni populaciji je bila po enem letu zdravljenja z bosentanom ocena preživetja po metodi Kaplan-Meier 93 %, po dveh letih zdravljenja pa 84 %. Ocenjeno preživetje je bilo manjše v podskupini bolnikov s PAH v povezavi s sistemsko sklerozo. 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 z bosentanom so ocenili v nenadzorovani študiji z znanim zdravilom pri 19 pediatričnih bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo, starih od 3 do 15 let. Ta študija je bila zasnovana predvsem kot farmakokinetična študija (glejte poglavje 5.2). Bolniki so imeli primarno pljučno hipertenzijo (10 bolnikov) ali pljučno arterijsko hipertenzijo, povezano s prirojenimi boleznimi srca (9 bolnikov) in so bili po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije ob izhodišču razvrščeni v funkcijski razred II ($n = 15$ bolnikov, 79 %) ali razred III ($n = 4$ bolniki, 21%). Bolnike so razvrstili v tri skupine glede na telesno maso in jim določili odmerek bosentana približno 2 mg/kg dvakrat dnevno, ki so ga prejeli 12 tednov. Polovica bolnikov v vsaki skupini je že prejela epoprostenol intravensko, odmerek epoprostenola je med trajanjem študije ostal nespremenjen.

Hemodinamske kazalce so merili pri 17 bolnikih. Povprečno povečanje srčnega indeksa od izhodiščne vrednosti je bilo 0,5 l/min/m², povprečno znižanje povprečnega pljučnega arterijskega tlaka je bilo 8 mm Hg in povprečno zmanjšanje PŽU 389 din·s·cm⁻⁵. Ta izboljšanja hemodinamskih kazalcev glede na izhodiščno vrednost so bila podobna, ne glede na to, ali so bolniki sočasno prejeli epoprostenol ali ne. Spremembe parametrov za vadbeni preskus so bile v 12. tednu glede na izhodiščne vrednosti zelo spremenljive in nobena ni bila značilna.

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

FUTURE 1 je bila odprta, nenadzorovana študija, ki so jo izvajali z bosentanom v obliki disperzibilnih tablet v vzdrževalnem odmerku 4mg/kg dvakrat dnevno, ki so ga dajali 36 bolnikom, starih od 2 do 11 let. Zasnovana je bila predvsem kot farmakokinetična študija (glejte poglavje 5.2). V izhodišču so bolniki imeli idiopatsko (31 bolnikov [86 %]) ali družinsko (5 bolnikov [14 %]) PAH, in so bili po klasifikaciji SZO v funkcijskem razredu II ($n = 23$ bolnikov, 64 %) ali razredu III ($n = 13$ bolnikov, 36%). V študiji FUTURE 1 je bila mediana izpostavljenost raziskovanemu zdravljenju 13,1 tednov (razpon: 8,4 do 21,1). 33 od teh bolnikov je nadaljevalo zdravljenje z disperzibilnimi tabletami bosentana v odmerku 4 mg/kg dvakrat dnevno v nenadzorovani podaljšani fazi študije FUTURE 2, kjer je skupno mediano trajanje zdravljenja bilo 2,3 leta (razpon: 0,2 do 5,0 let). Ob izhodišču je v študiji

FUTURE 1,9 bolnikov jemalo epoprostenol. 9 bolnikov je na novo začelo dobivati za PAH specifično zdravilo med trajanjem študije. Po Kaplan-Meierjevem izračunu je bilo po 2 letih brez dogodkov poslabšanja PAH (smrt, presaditev pljuč ali hospitalizacija zaradi poslabšanja PAH) 78,9 % bolnikov. Po Kaplan-Meierjevem izračunu je bilo skupno preživetje po 2 letih 91.2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)

V tej odprti, randomizirani študiji z bosentanom v obliki 32 mg disperzibilnih tablet je bilo 64 otrok s stabilno PAH, starih od 3 mesecev do 11 let, randomiziranih v 24-tedensko zdravljenje z bosentanom 2 mg/kg dvakrat dnevno (n = 33) ali 2 mg/kg trikrat dnevno (n = 31). 43 (67,2 %) jih je bilo starih od ≥ 2 leti do 11 let, 15 (23,4 %) je bilo starih od 1 do 2 leti, 6 (9,4 %) pa je bilo starih od 3 mesece do 1 leta. Študija je bila zasnovana predvsem kot farmakokinetična študija (glejte poglavje 5.2) in opazovani dogodki so bili zgolj raziskovalni. Etiologija PAH po klasifikaciji Dana Point je vključevala idiopatsko PAH (46 %), dedno PAH (3 %), PAH po korektivni srčni operaciji (38 %) in PAH-CHD, povezano s sistemsko pljučnim obvodom, vključno z Eisenmengerjevim sindromom (13 %). Bolniki so bili ob začetku zdravljenja po klasifikaciji SZO v funkcijskem razredu I (n = 19 bolnikov, 29 %), razredu II (n = 27 bolnikov, 42 %) ali razredu III (n = 18 bolnikov, 28 %). Ob vstopu v študijo so bili bolniki zdravljeni z zdravili za PAH (najpogosteje samo z zaviralcem PDE-5 [sildenafilil] [35,9 %], samo bosentanom [10,9 %] in s kombinacijo bosentana, iloprosta in sildenafilila pri 10,9 % bolnikov) ter so nadaljevali s svojim zdravljenjem PAH med trajanjem študije.

Ob začetku študije je več kot polovica vključenih bolnikov (45,3 % = 29/64) bila zdravljena samo z bosentanom, brez kombinacije z drugim zdravilom za PAH. 40,6 % (26/64) jih je ostalo na monoterapiji z bosentanom med 24-tedenskim študijskim zdravljenjem, ne da bi doživeli poslabšanje PAH. Analiza celotne vključene populacije (64 bolnikov) je pokazala, da jih je na podlagi ocenjene razvrstitve v funkcijske razrede po pediatrično nespecifični klasifikaciji SZO (97 % ob zdravljenju dvakrat dnevno, 100 % trikrat dnevno) ter na podlagi splošne klinične ocene zdravnika (94% dvakrat dnevno, 93% trikrat dnevno) v času zdravljenja večina ostala vsaj stabilnih (to je, brez poslabšanja). Po Kaplan-Meierjevem izračunu je bilo po 24 tednih brez dogodkov poslabšanja PAH (smrt, presaditev pljuč ali hospitalizacija zaradi poslabšanja PAH) 96,9 % bolnikov izmed tistih, ki so prejeli zdravilo dvakrat dnevno, in 96,7 % tistih, ki so prejeli zdravilo trikrat dnevno.

Ni dokazov o klinični koristi odmerjanja 2 mg/kg trikrat dnevno v primerjavi z odmerjanjem 2 mg/kg dvakrat dnevno.

Študija opravljena pri novorojenčkih s trdovratno pljučno hipertenzijo novorojenčkov (PPHN):

FUTURE 4 (ac-052-391)

To je bila dvojno-slepa, s placebom nadzorovana, randomizirana študija pri nedonošenih in donošenih novorojenčkih (gestacijska starost 36 - 42 tednov) s PPHN. Bolniki s suboptimalnim odzivom na vdihavanje duškovnega oksida (iNO) kljub vsaj 4 ure trajajoči neprekinjeni terapiji so prejeli disperzibilne tabletame bosentana 2 mg/kg dvakrat dnevno (N = 13) ali placebo (N = 8) po nazogastrični sondi kot dodatno terapijo poleg iNO do popolne ukinitve iNO ali do neuspeha zdravljenja (opredeljen kot potreba po izventelesni membranski oksigenaciji [ECMO] ali uvedba alternativnega pljučnega vazodilatatorja) in to največ 14 dni.

Mediana izpostavljenost študijskemu zdravljenju je bila v skupini z bosentanom 4,5 (razpon 0,5 - 10,0) dni, v skupini s placebom pa 4,0 (razpon 2,5 - 6,5) dni.

Rezultati ne kažejo na dodatno korist bosentana pri tej populaciji:

- mediana časa do popolne ukinitve iNO je bila pri bosentanu 3,7 dni (95 % CLs 1,17, 6,95), pri placebu pa 2,9 dni (95% CLs 1,26, 4,23) ($p = 0,34$).
- mediana časa do popolne ukinitve mehanske ventilacije je bila pri bosentanu 10,8 dni (95% CLs 3,21, 12,21 dni), pri placebu pa 8,6 dni (95% CLs 3,71, 9,66 dni) ($p = 0,24$).
- Pri enem bolniku v skupini z bosentanom zdravljenje ni bilo uspešno (potreba po ECMO po opredelitvi v protokolu), kar je bilo ugotovljeno na podlagi naraščajočih vrednosti oksigenacijskega indeksa v 8 urah po prvem odmerku študijskega zdravila. Ta bolnik je v 60-dnevnem obdobju spremljanja okreval.

Kombinacija z epoprostenolom

Kombinacijo bosentana in epoprostenola so raziskovali v dveh študijah: AC-052-355 (BREATHE-2) in AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 je bila randomizirana multicentrična dvojno slepa študija z vzporednima skupinama, v kateri so primerjali bosentan s placebom pri 33 bolnikih s hudo pljučno arterijsko hipertenzijo, ki so hkrati prejeli epoprostenol. AC-052-356 je bila odprta nenadzorovana študija; 10 od 19 pediatričnih bolnikov je med 12-tedensko študijo hkrati prejelo bosentan in epoprostenol. Varnostni profil kombinacije se ni razlikoval od profila, pričakovanega za vsako posamezno zdravilo, kombinirano zdravljenje pa so dobro prenašali otroci in odrasli. Klinične koristi kombinacije niso bile dokazane.

Sistemska skleroza z boleznijo razjed prstov

Opravili so dve randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani multicentrični študiji, in sicer pri 122 (študija AC-052-401 [RAPIDS-1]) in 190 (študija AC-052-331 [RAPIDS-2]) odraslih bolnikih s sistemsko sklerozo in boleznijo razjed prstov (bodisi nastajajočimi razjedami prstov ali z anamnezo razjed prstov v prejšnjem letu). V študiji AC-052-331 so bolniki morali imeti vsaj eno nedavno razjedo prstov, v obeh študijah pa je 85% bolnikov imelo nastajajoče razjede prstov. Po 4 tednih jemanja bosentana v odmerku 62,5 mg dvakrat na dan je bil vzdrževalni odmerek, preučevan v obeh študijah, 125 mg dvakrat na dan. Dvojno slepa terapija je v študiji AC-052-401 trajala 16 tednov in 24 tednov v študiji AC-052-331.

Osnovna zdravljenja za sistemsko sklerozo in razjede prstov so bila dovoljena, če so ostala nespremenjena vsaj en mesec pred začetkom zdravljenja in med dvojno slepo študijo.

Primarni opazovani dogodek obeh študij je bil število novih razjed prstov od začetka do konca študije. Zdravljenje z bosentanom je v primerjavi s placebom pripeljalo do manj novih razjed prstov med trajanjem terapije. V študiji AC-052-401 so bolniki v skupini, zdravljeni z bosentanom, med 16-tedensko dvojno slepo terapijo razvili povprečno 1,4 nove razjede prstov v primerjavi s pojavom 2,7 novih razjed prstov v skupini, zdravljeni s placebom ($p = 0,0042$). V študiji AC-052-331 so bolniki v skupini, zdravljeni z bosentanom, med 24-tedensko dvojno slepo terapijo razvili 1,9 nove razjede prstov v primerjavi s pojavom 2,7 novih razjed prstov v skupini, zdravljeni s placebom ($p = 0,0351$). V obeh študijah se je izkazalo, da so bolniki na terapiji z bosentanom imeli manj možnosti za pojav novih razjed prstov med študijo in so potrebovali dlje časa za razvoj vsake naslednje razjede prstov kot bolniki, zdravljeni s placebom. Učinek bosentana na zmanjšanje števila novih razjed prstov je bil izrazitejši pri bolnikih z več razjedami prstov.

Učinek bosetana na čas zdravljenja razjed prstov ni bil opažen v nobeni študiji.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko bosetana so večinoma preučevali pri zdravih osebah. Omejeni podatki za bolnike kažejo, da je izpostavljenost bosentanu pri odraslih bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo približno dvakrat večja kot pri zdravih odraslih osebah.

Pri zdravih osebah je farmakokinetika bosetana odvisna od odmerka in časa. Očistek in volumen porazdelitve se zmanjšujeta s povečevanjem intravenskega odmerka in večata s časom. Po peroralnem dajanju je sistemska izpostavljenost sorazmerna odmerku do 500 mg. Pri večjih peroralnih odmerkih se vrednosti C_{max} in AUC ne zvišujeta sorazmerno z odmerkom, ampak manj.

Absorpcija

Pri zdravih osebah je absolutna biološka uporabnost bosetana približno 50 % in ni odvisna od prehrane. Najvišje plazemske koncentracije se doseže v 3–5 urah.

Porazdelitev

Bosentan se možno veže (> 98 %) na plazemske beljakovine, zlasti na albumin, vendar ne prodre v eritrocite.

Volumen porazdelitve (V_d) je bil ugotovljen po intravenskem odmerku 250 mg in je znašal približno 18 litrov.

Biotransformacija in izločanje

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

Po večkratnem odmerjanju se plazemske koncentracije bosetana postopoma znižajo na 50–65 % koncentracije, dosežene z enkratnim odmerkom. Zmanjšanje je verjetno posledica avtoindukcije presnovnih jetrnih encimov. Stanje dinamičnega ravnovesja se vzpostavi v 3–5 dneh.

Bosentan se presnavlja v jetrih z izoencimoma citokroma P450 (CYP2C9 in CYP3A4) ter se nato izloči z žolčem. Manj kot 3 % prejetega peroralnega odmerka se izloči z urinom.

Pri presnovi bosetana nastanejo trije presnovki in samo eden med njimi je farmakološko aktiven. Ta presnovek se večinoma v nespremenjeni obliki izloči z žolčem. Odrasli bolniki so močnejše izpostavljeni aktivnemu presnovku kot zdrave osebe. Pri bolnikih z znaki holestaze je lahko izpostavljenost aktivnemu presnovku povečana.

Bosentan je induktor izoencimov CYP2C9 in CYP3A4 ter morda tudi CYP2C19 in P-glikoproteina. *In vitro* bosentan v hepatocitnih kulturah zavira črpalko žolčnih soli.

Podatki *in vitro* so pokazali, da bosentan ni imel pomembnega zaviralnega učinka na raziskane izoencime CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Zato ni

pričakovati, da bi bosentan povzročil zvišanje plazemske koncentracije zdravil, ki jih presnavljajo ti izoencimi.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Na podlagi raziskanega razpona vsake spremenljivke ni pričakovati, da bi na farmakokinetiko bosentana pomembno vplival spol, telesna masa, rasa ali starost odrasle populacije.

Pediatrična populacija

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

V študiji AC-052-356 [BREATHE-3]) so ocenjevali farmakokinetiko enkratnega in večkratnih peroralnih odmerkov bosentana v obliki filmsko obloženih tablet pri 19 otrocih, starih od 3 do 15 let, s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH), katerih odmerke so določili na podlagi telesne mase in so znašali 2 mg/kg dvakrat dnevno. V tej študiji se je izpostavljenost bosentanu manjšala s časom na način, ki se je ujemal z znanimi samoindukcijskimi lastnostmi bosentana. Srednja vrednost AUC_{τ} (CV %) bosentana pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli 31,25 mg bosentana dvakrat na dan, je bila 3496 (49) ng·h/ml, pri 62,5 mg dvakrat na dan 5.428 (79) ng·h/ml ter pri 125 mg dvakrat na dan 6.124 (27) ng·h/ml, in so bile nižje kot vrednost 8.149 (47) ng·h/ml, izmerjena pri odraslih bolnikih sPAH, ki so jemali 125 mg dvakrat na dan. Sistemska izpostavljenost pri pediatričnih bolnikih, ki so tehtali 10–20 kg, 20–40 kg in > 40 kg, je bila v stanju dinamičnega ravnovesja 43 %, 67 % oziroma 75 % sistemske izpostavljenosti pri odraslih.

V študiji AC-052-365 [FUTURE 1] je 36 otrok s PAH, starih 2–11 let prejelo disperzibilne tablete. Sorazmernosti odmerka niso opazili, saj so bile koncentracije bosentana v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja in AUC_{τ} pri peroralnih odmerkih 2 in 4 mg/kg podobne (AUC_{τ} : 3,577 ng·h/ml pri 2 mg/kg dvakrat dnevno in 3,371 ng·h/ml pri 4 mg/kg dvakrat dnevno). Povprečna izpostavljenost bosentanu pri teh bolnikih je bila približno polovica izpostavljenosti odraslih bolnikov z vzdrževalnim odmerkom 125 mg dvakrat na dan, vendar je kazala veliko prekrivanje z izpostavljenostjo pri odraslih.

V študiji AC-052-373 [FUTURE 3] z disperzibilnimi tabletami je bila izpostavljenost bosentanu pri bolnikih, zdravljenih z 2 mg/kg dvakrat dnevno primerljiva s to v študiji FUTURE 1. Pri celotni populaciji (n = 31) z odmerkom 2 mg/kg dvakrat dnevno je bila dnevna izpostavljenost 8,535 ng h/ml, AUC_{τ} pa 4,268 ng h/ml (CV: 61 %). Pri bolnikih, starih od 3 mesece do 2 leti, je bila dnevna izpostavljenost 7,879 ng h/ml, AUC_{τ} pa 3,939 ng h/ml (CV: 72 %). Pri bolnikih, starih od 3 mesece do 1 leto (n = 2), je bila AUC_{τ} 5,914 ng h/ml (CV: 85 %), pri bolnikih, starih od 1 do 2 leti (n = 7) pa 3,507 ng h/ml (CV: 70 %). Pri bolnikih, starejših od 2 let (n = 22) je bila dnevna izpostavljenost 8,820 ng h/ml, AUC_{τ} pa 4,410 ng h/ml (CV: 58 %). Odmerjanje bosentana 2 mg/kg trikrat dnevno ni povečalo izpostavljenosti, dnevna izpostavljenost je bila 7,275 ng/ml (CV: 83 %, n = 27).

Na podlagi izsledkov študij BREATHE-3, FUTURE 1 in FUTURE-3 kaže, da doseže izpostavljenost bosentanu vrhunec pri pediatričnih bolnikih z nižjimi odmerki kot pri odraslih in da odmerki višji od 2 mg/kg dvakrat na dan (4 mg/kg dvakrat dnevno ali 2 mg/kg trikrat dnevno) ne bodo povzročili večje izpostavljenosti bosentanu pri pediatričnih bolnikih.

V študiji AC-052-391 [FUTURE 4], ki so jo izvedli pri novorojenčkih, so koncentracije bosentana v prvem intervalu odmerjanja počasi in stalno naraščale, kar je imelo za posledico nizko izpostavljenost (AUC_{0-12} v celi krvi: 164 ng·h/ml, n = 11). V stanju dinamičnega ravnovesja je bila AUC_{τ} 6,165 ng h/ml (CV: 133 %, n = 7), kar je podobno izpostavljenosti, ki so jo opazili pri odraslih bolnikih s PAH, ki so prejeli 125 mg dvakrat dnevno, in upoštevaje razmerje porazdelitve v krvi/plazmi 0.6.

Posledice teh ugotovitev glede toksičnosti za jetra niso znane. Spol in sočasna uporaba intravenskega epoprostenola nista pomembno vplivala na farmakokinetiko bosentana.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago okvarjenim delovanjem jeter (Child-Pugh razred A) niso opazili pomembnih sprememb v farmakokinetiki. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila vrednost AUC bosentana za 9 % višja in vrednost AUC za aktivni presnovek Ro 48-5033 za 33 % višja pri bolnikih z blago okvarjenim delovanjem jeter kot pri zdravih prostovoljcih.

Vpliva zmerno okvarjenega delovanja ledvic (razred B po klasifikaciji Child-Pugh) na farmakokinetiko bosentana in njegov primarni presnovek Ro 48-5033 so raziskali v študiji, v katero je bilo vključenih 5 bolnikov s pljučno hipertenzijo, povezano s portalno hipertenzijo in okvarjenim delovanjem jeter razreda B po klasifikaciji Child-Pugh, in 3 bolniki s pljučno arterijsko hipertenzijo zaradi drugih razlogov in normalnim delovanjem jeter. Pri bolnikih z okvaro jeter razreda B po klasifikaciji Child-Pugh je bil povprečni (95-% IZ) AUC_{τ} v stanju dinamičnega ravnovesja za bosentan 360 (212–613) ng.h/ml, tj., 4,7-krat višji, povprečni (95-% IZ) AUC_{τ} aktivnega presnovka Ro 48-5033 pa je bil 106 (58,4–192) ng.h/ml, tj. 12,4-krat višji kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter (bosentan: povprečje [95-% IZ] AUC_{τ} : 76,1 [9,07-638] ng.h/ml; Ro 48–5033: povprečje [95-% IZ] AUC_{τ} 8,57 [1,28–57,2] ng.h/ml). Čeprav je bilo število vključenih bolnikov omejeno in so se med seboj močno razlikovali, nakazujejo ti podatki na veliko povešanje izpostavljenosti bosentanu in njegovemu primarnemu presnovku Ro 48-5033 pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja jeter (razred B po klasifikaciji Child-Pugh).

Farmakokinetike bosentana pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter razreda C po klasifikaciji Child-Pugh niso raziskali, zato je zdravilo Bosentan Norameda kontraindicirano pri bolnikih z zmerno do hudo okvarjenim delovanjem jeter razreda B ali C po klasifikaciji Child-Pugh (glejte poglavje 4.3).

Ledvična okvara

Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina 15–30 ml/min) so se plazemske koncentracije bosentana znižale za približno 10 %. Plazemske koncentracije presnovkov bosentana so se pri teh bolnikih v primerjavi z bolniki z normalno ledvično funkcijo zvišale za približno dvakrat. Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Specifične klinične izkušnje z bolniki, ki se zdravijo z dializo, niso na voljo. Na podlagi fizikalno-kemičnih lastnosti in visoke stopnje vezave na proteine ni pričakovati bistvenega odstranjevanja bosentana iz krvnega obtoka zaradi zdravljenja z dializo (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dvoletna študija kancerogenosti pri miših je pokazala povečanje kombinirane pogostosti hepatocelularnih adenomov in karcinomov pri samcih, ne pa pri samicah, pri plazemskih koncentracijah, približno dva- do štirikrat višjih od plazemskih koncentracij, doseženih pri ljudeh pri terapevtskih odmerkih. Pri podganah je peroralno dajanje bosentana v dvoletnem obdobju povzročilo majhno, a pomembno povečanje pogostosti adenomov in karcinomov folikularnih ščitničnih celic pri samcih, ne pa pri samicah, pri plazemskih koncentracijah, približno 9- do 14-krat višjih od plazemskih koncentracij, doseženih pri ljudeh pri terapevtskih odmerkih. Test genotoksičnosti bosentana je bil negativen. Pri podganah je bilo ugotovljeno, da bosentan povzroča blago hormonsko neravnovesje v ščitnici. Ni pa dokazov, da bi bosentan vplival na delovanje ščitnice (tiroksin, TSH) pri ljudeh.

Učinek bosentana na delovanje mitohondrijev ni znan.

Za bosentan so ugotovili, da je teratogen pri podganah pri plazemskih koncentracijah, ki so vsaj 1,5-krat višje od plazemskih koncentracij, doseženih pri ljudeh pri terapevtskih odmerkih. Teratogeni učinki, npr. malformacije glave, obraza in velikih žil, so bili odvisni od odmerka. Podobnosti v vzorcu malformacij, ki so jih opazili pri drugih antagonistih receptorjev ET in pri miših ET z izbitim genom, kažejo, da gre za učinek zdravil iz te skupine. Pri ženskah v rodni dobi je treba upoštevati ustrezne varnostne ukrepe (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.6).

Razvoj tubularne atrofije testisov in zmanjšana plodnost sta bila pri glodalcih povezana s kroničnim dajanjem antagonistov endotelinskih receptorjev.

V študijah plodnosti na podganjih samcih in samicah niso opazili nobenih učinkov na število, gibljivost in preživetje spermijev ali na uspešnost parjenja ali plodnost, pri izpostavljenostih, ki so bile 21-krat in 43-krat višje od pričakovane terapevtske ravni pri ljudeh, niti ni bilo nobenega neželenega učinka na razvoj zarodka pred ugnezditev ali na ugnezditev samo.

Rahlo povečano pojavnost tubularne atrofije testisov so opazili pri podganah, ki so jim dajali bosentan peroralno v odmerkih, ki niso presegali 125 mg/kg/dan (približno 4-kratni najvišji priporočeni odmerek pri ljudeh [MRHD] in najnižji preskušani odmerek) skozi dve leti, ne pa tudi pri tako visokih odmerkih kot je 1500 mg/kg/dan (približno 50-krat MRHD), ki so jih dajali skozi 6 mesecev. V študiji toksičnosti pri podganjih mladičih, kjer so podgane tretirali od 4. dne po skotitvi do odraslosti, so po ukinitvi dajanja opazili zmanjšano absolutno težo testisov in obmodkov ter zmanjšano število spermijev v obmodkih. Raven brez neželenih učinkov (NOAEL) je bila na 21. dan po skotitvi 21-krat višja, na 69. dan po skotitvi pa 2,3-krat višja od terapevtske izpostavljenosti pri ljudeh.

Kljub temu pa na 21. dan po skotitvi niso opazili nobenih učinkov na splošni razvoj, rast, senzorne in kognitivne funkcije ter na reproduktivno sposobnost pri 7-kratni (samci) in 19-kratni (samice) terapevtski izpostavljenosti pri ljudeh. Pri odrasli starosti (69. dan po skotitvi) niso opazili učinkov bosentana pri 1,3-kratni (samci) in 2,6-kratni (samice) izpostavljenosti pri otrocih z PAH.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

koruzni škrob
predgelirani koruzni škrob
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
povidon K-30
poloksamer 188
koloidni silicijev dioksid
glicerildibehenat
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
etilceluloza
triacetin (E1518)
smukec
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Neprozoren pretisni omot iz PVC/PVdC s folijo iz aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.

Škatle vsebujejo po 14, 56 ali 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

UAB Norameda
Meistru 8a, LT-02189 Vilna
Litva

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/14/00303/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11.02.2014

Datum zadnjega podaljšanja: 05.03.2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.07.2020