

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bopaho 62,5 mg filmsko obložene tablete
Bopaho 125 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 62,5 mg bosentana (ki ustreza 64,54 mg bosentana monohidrata).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 125 mg bosentana (ki ustreza 129,08 mg bosentana monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Opis:

Bopaho 62,5 mg: okrogle, bikonveksne oblike, svetlo oranžno filmsko obložene tablete, premera približno 6,1 mm.

Bopaho 125 mg: ovalne, bikonveksne oblike, svetlo oranžno filmsko obložene tablete, dolžine približno 11,1 mm in širine približno 5,1 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH-*Pulmonary Arterial Hypertension*), da bi se izboljšala fizična zmogljivost in simptomi pri bolnikih s III. funkcijskim razredom po SZO. Učinkovitost je bila ugotovljena pri:

- primarni (idiopatski in podedovani) PAH,
- PAH, ki je posledica skleroderme brez resne intersticijske pljučne bolezni,
- PAH, povezan s kongenitalnimi sistemsko-pulmonalnimi šanti in Eisenmengerjevo fiziologijo.

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

Zdravilo Bopaho 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 PAH.

Odrasli

Pri odraslih bolnikih začnemo zdravljenje z zdravilom Bopaho z odmerkom 62,5 mg dvakrat na dan štiri tedne, nato pa odmerek povišamo na vzdrževalnega 125 mg dvakrat na dan. Enaka priporočila

veljajo ob ponovni uvedbi zdravila Bopaho 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 bosentana 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 je priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek pri uporabi pri otrocih s PAH, starih 1 leto in več, 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).

Zdravila Bopaho se ne sme uporabljati pri otrocih s telesno maso, manjšo od 31 kg. Uporabiti je treba alternativno zdravilo, ki vsebuje bosentan.

Zdravljenje v primeru kliničnega poslabšanja PAH

V primeru poslabšanja kliničnega stanja (denimo, zmanjšanje prehojene razdalje v 6-minutnem preskusu s hojo za vsaj 10 % v primerjavi z rezultatom pred začetkom zdravljenja) kljub 8-tedenskem zdravljenju z zdravilom Bopaho (ciljni odmerek uporabljan vsaj 4 tedne) razmislimo o drugačnih možnostih zdravljenja. Nekateri bolniki, ki po 8 tednih zdravljenja z zdravilom Bopaho ne pokažejo nobenega odziva, se lahko ugodno odzovejo po dodatnih 4 ali 8 tednih zdravljenja.

V primeru kasnejšega poslabšanja kliničnega stanja kljub zdravljenju z zdravilom Bopaho (tj. po nekaj mesecih zdravljenja) je treba zdravljenje ponovno oceniti. Nekateri bolniki, ki se ne odzovejo dobro pri odmerku 125 mg zdravila Bopaho dvakrat na dan, bi lahko nekoliko izboljšali svojo fizično zmogljivost, če odmerek povišamo na 250 mg dvakrat na dan. Skrbno moramo oceniti razmerje med koristjo in tveganjem, pri čemer upoštevamo, da odmerek vpliva na toksičnost za jetra (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Prekinitev zdravljenja

Z nenadno prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Bopaho pri bolnikih s PAH je le malo izkušenj. Kakih znakov ponovnega pojava akutnega bolezenskega stanja niso opažali. Da preprečimo možno škodljivo poslabšanje kliničnega stanja zaradi možnega učinka ponovnega pojava bolezenskega stanja, odmerek nižamo postopoma (razpolavljanje odmerka 3 do 7 dni). V obdobju nižanja odmerka zdravila priporočamo skrbnejše spremljanje.

Če se odločite za ukinitve zdravljenja z zdravilom Bopaho, je treba to izvesti postopoma, medtem ko sočasno uvajate drugo zdravljenje.

Sistemska skleroza z nastajajočimi razjedami prstov

Zdravljenje naj začne in vodi zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem sistemske skleroze.

Odrasli

Zdravljenje z zdravilom Bopaho začnemo z odmerkom 62,5 mg dvakrat na dan štiri tedne, nato pa odmerek povišamo na vzdrževalnega 125 mg dvakrat na dan. Enaka priporočila veljajo ob ponovni uvedbi zdravila Bopaho 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 nadaljnji terapiji moramo redno ponovno ocenjevati.

Skrbno moramo oceniti razmerje med koristjo in tveganjem, pri čemer upoštevamo toksičen vpliv bosentana za jetra (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija

Podatkov o varnosti in učinkovitosti pri bolnikih pod 18 let ni. Farmakokinetični podatki za bosentan pri majhnih otrocih s to boleznijo niso na voljo.

Posebne skupine

Okvarjeno delovanje jeter

Zdravilo Bopaho je pri bolnikih s srednje in hudo okvarjenim delovanjem jeter kontraindicirano (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Prilaganje odmerka pri bolnikih z blago okvarjenim delovanjem jeter (po klasifikaciji Child-Pugh razred A) ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvarjeno delovanje ledvic

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

Starejši

Prilaganje 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 se zaužijejo z vodo.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- srednje do hudo okvarjeno delovanje jeter, npr. razred B ali C po Child-Pughu (glejte poglavje 5.2),
- izhodiščne vrednosti jetrnih aminotransferaz, tj. aspartat-aminotransferaze (AST) in/ali alanin-aminotransferaze (ALT), več kot 3-krat višje od zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN; 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 metod kontracepcije (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.6)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinkovitost bosentana pri bolnikih s hudo PAH ni bila ugotovljena. Če pride do poslabšanja kliničnega stanja (glejte poglavje 4.2), premislite o prevedbi na zdravljenje, priporočeno za hudo obliko bolezni (npr. epoprostenol).

Pri bolnikih s funkcijskim stanjem PAH razreda I po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije razmerja med koristjo in tveganjem za bosentan še niso ugotovili.

Zdravljenje z zdravilom Bopaho lahko uvedemo le, če je sistolični krvni tlak višji od 85 mm Hg.

Ugodni učinki bosentana pri zdravljenju obstoječih razjed prstov niso bili ugotovljeni.

Delovanje jeter

Zvišane vrednosti jetrnih aminotransferaz, tj. aspartat-aminotransferaze in alanin-aminotransferaze (AST in/ali ALT), povezane z bosentanom, so odvisne od odmerka. Spremembe koncentracij jetrnih encimov se običajno pojavijo v prvih 26 tednih zdravljenja, lahko pa se pojavijo tudi pozneje med zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Ta povišanja so delno lahko posledica kompetitivne inhibicije izločanja žolčnih soli iz hepatocitov, vendar so v pojav okvare delovanja jeter verjetno vpleteni tudi

drugi, za sedaj še ne popolnoma razjasnjeni mehanizmi. Kopičenje bosentana v hepatocitih, kar lahko povzroči razpad celic s potencialno hudimi poškodbami jeter, ali imunološki mehanizem nista izključena. Tveganje okvare delovanja jeter se lahko poveča tudi, kadar sočasno z bosentanom dajemo zdravila, ki so zaviralci črpalke žolčnih soli, denimo, rifampicin, glibenklamid in ciklosporin A (glejte poglavji 4.3 in 4.5), vendar so o tem na voljo le omejeni podatki.

Ravni jetrnih aminotransferaz moramo izmeriti pred začetkom zdravljenja in nato redno enkrat na mesec ves čas zdravljenja z zdravilom Bopaho. Poleg tega moramo ravni jetrnih aminotransferaz izmeriti 2 tedna po vsakem povišanju odmerka.

Priporočila, če so vrednosti ALT/AST povišane

Ravni ALT/AST	Priporočila za zdravljenje in spremljanje
> 3 in $\leq 5 \times \text{ZMN}$	Rezultat je treba potrditi še z drugo preiskavo jetrnih encimov; če je potrjeno, se za vsakega posameznega bolnika odločite, ali boste z zdravljenjem z zdravilom Bopaho nadaljevali, morebiti znižali odmerek ali dajanje zdravila Bopaho prekinili (glejte poglavje 4.2). Spremljanje ravni aminotransferaz naj se nadaljuje vsaj na vsaka 2 tedna. Če se ravni aminotransferaz vrnejo na vrednosti pred zdravljenjem, je treba presoditi o nadaljevanju ali ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Bopaho v skladu s spodaj opisanimi pogoji.
> 5 in $\leq 8 \times \text{ZMN}$	Rezultat je treba potrditi še z drugo preiskavo jetrnih encimov; če je potrjen, je treba zdravljenje prekiniti in spremljati ravni aminotransferaz vsaj na vsaka 2 tedna. Če se ravni aminotransferaz vrnejo na vrednosti pred zdravljenjem, je treba presoditi o ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Bopaho v skladu s spodaj opisanimi pogoji.
$> 8 \times \text{ZMN}$	Zdravljenje moramo prekiniti in ponovna uvedba zdravljenja z zdravilom Bopaho ni dovoljena.

V primeru kliničnih simptomov, povezanih z okvarjenim delovanjem jeter, npr. navzea, bruhanje, povišana telesna temperatura, bolečine v trebuhu, zlatenica, nenavadna letargija ali utrujenost, gripi podobni simptomi (bolečine v sklepih, bolečine v mišicah, povišana telesna temperatura), moramo zdravljenje prekiniti in ponovna uvedba zdravljenja z zdravilom Bopaho ni dovoljena.

Ponovna uvedba zdravljenja

Ponovna uvedba zdravljenja z zdravilom Bopaho pride v poštev le, če so potencialne koristi zdravljenja z zdravilom Bopaho večje kot potencialno tveganje in so ravni jetrnih aminotransferaz v okviru vrednosti pred zdravljenjem. Priporočamo posvet s hepatologom. Pri ponovni uvedbi zdravljenja se ravnamo po smernicah, opisanih v poglavju 4.2.

Ravni aminotransferaz moramo preveriti v 3 dneh po ponovni uvedbi zdravljenja, nato še enkrat po dveh tednih in kasneje v skladu z zgornjimi priporočili.

ZMN = Zgornja meja normalnih vrednosti

Koncentracija hemoglobina

Zdravljenje z bosentanom je bilo povezano z znižanjem koncentracije hemoglobina v odvisnosti od odmerka (glejte poglavje 4.8). V študijah, nadziranih s placebom, 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, zatem pa vsako četrletje. Če pride do klinično pomembnega znižanja koncentracije hemoglobina, opravimo dodatna vrednotenja in preiskave, da ugotovimo vzrok in potrebo po specifičnem zdravljenju. V obdobju po uvedbi zdravila na trg so poročali o primerih anemije, zaradi katere je bila potrebna transfuzija eritrocitov (glejte poglavje 4.8).

Ženske v rodni dobi

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

- Zdravljenja z zdravilom Bopaho ne uvajamo pri ženskah v rodni dobi, če ne uporabljajo zanesljive kontracepcije in če test nosečnosti pred začetkom zdravljenja ni negativen.
- Hormonski kontraceptivi ne morejo biti edini način kontracepcije med zdravljenjem z zdravilom Bopaho.
- Se med zdravljenjem zaradi zgodnjega ugotavljanja nosečnosti priporočajo mesečni testi nosečnosti.

Za več informacij glejte poglavji 4.5 in 4.6.

Pljučna veno-okluzivna bolezen

Pri uporabi vazodilatatorjev (zlasti prostaciklinov) pri bolnikih s pljučno veno-okluzivno boleznijo so poročali o primerih pljučnega edema. Zato moramo v primeru, da se pri bolnikih s PAH, ko prejemajo bosentan, pojavijo znaki pljučnega edema, pomisliti na možnost povezane venske okluzivne bolezni. V obdobju po uvedbi zdravila na trg so pri bolnikih, zdravljenih z bosentanom, pri katerih so sumili na pljučno veno-okluzivno bolezen, o pljučnem edemu poročali redko.

Bolniki s pljučno arterijsko hipertenzijo in sočasnim popuščanjem levega prekata

Posebni študiji pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo in sočasnim motenim delovanjem levega prekata niso opravili. Je pa v s placebom nadzorovani študiji (študija AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]) s povprečnim trajanjem zdravljenja 1,5 let sodelovalo 1611 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 je lahko bila posledica zadrževanja tekočine. V tej študiji se je zadrževanje tekočine pokazalo kot zgodnje povečanje telesne mase, znižanje koncentracije hemoglobina in povečanje števila primerov oteklina 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 popuščenja niti v umrljivosti. Zato priporočamo, da bolnike opazujemo glede pojava znakov zadrževanja tekočine (denimo, povečanje telesne mase) in to še zlasti, če imajo sočasno hudo sistolično disfunkcijo. Če pride do tega, priporočamo uvedbo zdravljenja z diuretiki ali povišanje odmerka diuretika, ki ga bolnik že uporablja. O zdravljenju z diuretiki razmislimo pri bolnikih z znaki zadrževanja tekočine že pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bopaho.

Pljučna arterijska hipertenzija, povezana z okužbo s HIV

O uporabi bosentana pri bolnikih s PAH, povezanim z okužbo s HIV, ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili, imamo omejene izkušnje iz kliničnih študij (glejte poglavje 5.1). Študija medsebojnega delovanja med bosentanom in lopinavirom+ritonavirovom pri zdravih prostovoljcih je pokazala zvišane koncentracije bosentana v plazmi z največjo ravni v prvih 4 dneh zdravljenja (glejte poglavje 4.5). Ko se zdravljenje z zdravilom Bopaho uvede pri bolnikih, ki potrebujejo zaviralce proteaze, pospešene z ritonavirovom, je treba prenašanje zdravila Bopaho pri teh bolnikih skrbno nadzirati s posebno pozornostjo na začetku faze uvajanja v zvezi s tveganjem hipotenzije in preiskavami delovanja jeter. Zvišanja dolgoročnih tveganj jetrne toksičnosti in neželenih hematoloških učinkov ni mogoče izključiti, ko se bosentan uporablja v kombinaciji z antiretrovirusnimi zdravili. Zaradi možnosti medsebojnega delovanja v povezavi z učinkom bosentana na indukcijo encima CYP450 (glejte poglavje 4.5), ki bi lahko vplivalo na učinkovitost protiretrovirusnega zdravljenja, moramo te bolnike skrbno spremljati tudi v smislu njihove okužbe s HIV.

Sekundarna pljučna hipertenzija zaradi kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB)

Varnost in prenašanje bosentana so raziskali v raziskovalni, nekontrolirani 12-tedenski študiji z 11 bolniki s sekundarno pljučno hipertenzijo zaradi hude KOPB (stopnja III po razvrstitvi GOLD). Opazili so zvišanje vdihov na minuto in zmanjšanje zasičenosti s kisikom, pri čemer je bil najpogostejši neželeni učinek dispneja, ki je izginila s prekinitvijo uporabe bosentana.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

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

Sočasna uporaba zdravila Bopaho z glibenklamidom, flukonazolom in rifampicinom se ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

Izogibati se moramo sočasni uporabi zaviralcev CYP3A4 in CYP2C9 z zdravilom Bopaho (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Bosentan je induktor izoenzimov CYP2C9 in CYP3A4 citokroma P450 (CYP). Podatki *in vitro* kažejo tudi indukcijo CYP2C19. Zaradi tega se ob sočasni uporabi zdravila Bopaho v plazmi znižajo koncentracije snovi, ki jih presnavljajo ti izoenzimi. Upoštevajte možnost spremenjene učinkovitosti zdravil, ki jih presnavljajo ti izoenzimi. Morebiti bo po uvedbi zdravljenja, spremembi odmerka ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom Bopaho treba odmerke teh zdravil prilagoditi.

Bosentan presnavljata CYP2C9 in CYP3A4. Inhibicija teh izoenzimov lahko poviša koncentracijo bosentana v plazmi (glejte ketokonazol). Vpliva zaviralcev CYP2C9 na koncentracijo bosentana niso preučili. Bodite previdni pri uporabi te kombinacije.

Flukonazol in drugi zaviralci CYP2C9 in CYP3A4

Sočasno dajanje s flukonazolom, ki zavira predvsem CYP2C9, do določene mere pa tudi CYP3A4, lahko povzroči veliko povišanje plazemskih koncentracij bosentana. Te kombinacije ne priporočamo. Iz istega razloga odsvetujemo sočasno uporabo zdravila Bopaho tako z močnim zaviralcem CYP3A4 (denimo, ketokonazolom, itrakonazolom ali ritonavirjem) in tudi zaviralcem CYP2C9 (denimo, vorikonazolom).

Ciklosporin A

Sočasna uporaba zdravila Bopaho in ciklosporina A (kalcinevrinski inhibitor) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Kadar so ju uporabljali sočasno, so bile izhodiščne koncentracije bosentana tik pred naslednjim odmerkom približno 30-krat višje kot koncentracije, izmerjene pri jemanju bosentana samega. V stanju dinamičnega ravnovesja so bile plazemske koncentracije bosentana 3- do 4-krat višje kot pri jemanju bosentana samega. Mehanizem tega medsebojnega delovanja je najverjetneje zaviranje transportne beljakovine za privzem bosentana v hepatocite, ki ga povzroči ciklosporin. Koncentracije ciklosporina A (substrat CYP3A4) v krvi so se znižale za približno 50 %. To je najverjetneje posledica indukcije CYP3A4 z bosentanom.

Takrolimus, sirolimus

Sočasne uporabe bosentana s takrolimusom ali sirolimusom pri človeku sicer niso preučili, lahko pa sočasno dajanje takrolimusa ali sirolimusa z bosentanom povzroči povišane plazemske koncentracije bosentana po analogiji sočasnega dajanja ciklosporina A. Sočasno dajanje bosentana lahko zniža plazemske koncentracije takrolimusa in sirolimusa. Zato sočasno uporabo zdravila Bopaho in takrolimusa ali sirolimusa odsvetujemo. Bolnike, ki to kombinacijo potrebujejo, je treba pazljivo opazovati zaradi neželenih dogodkov, povezanih z bosentanom, in zaradi koncentracij takrolimusa in sirolimusa v krvi.

Glibenklamid

Pri sočasni uporabi bosentana v odmerku 125 mg dvakrat na dan 5 dni se je plazemska koncentracija glibenklamida (substrat CYP3A4) znižala za 40 % in potencialno pomembno zmanjšala hipoglikemični učinek. Plazemske koncentracije bosentana so se tudi znižale za 29 %. Poleg tega so pri bolnikih, ki so sočasno jemali obe zdravili, opazili povečanje incidence povišanih koncentracij aminotransferaz. Tako glibenklamid kot bosentan zavirata črpalko žolčnih soli, kar bi lahko razložilo povišanje aminotransferaz. Te kombinacije ne smemo uporabljati. Za druge sulfonilsečnine podatkov o medsebojnem delovanju zdravil ni.

Rifampicin

7-dnevno sočasno dajanje bosentana 125 mg dvakrat na dan in rifampicina, močnega induktorja CYP2C9 in CYP3A4, 9 zdravim osebam je zmanjšalo plazemske koncentracije bosentana za 58 %, v enem primeru je to zmanjšanje doseglo 90 %. Posledično se pričakuje ob sočasnem dajanju bosentana z rifampicinom značilno manjši učinek bosentana. Sočasna uporaba rifampicina in zdravila Bopaho ni priporočljiva. Podatki o drugih induktorjih CYP3A4, npr. karbamazepinu, fenobarbitalu, fenitoinu in šentjanževki, so pomanjkljivi, pričakujemo pa, da njihovo sočasno dajanje povzroči zmanjšano sistemsko izpostavljenost bosentanu. Klinično pomembnega zmanjšanja učinkovitosti ne moremo izključiti.

Lopinavir in ritonavir (in drugi zaviralci proteaze, katerih učinek krepi ritonavir)

Dajanje bosentana 125 mg dvakrat na dan skupaj z lopinavirjem 400 mg, ter ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan, ki je trajalo 9,5 dni, je pri zdravih prostovoljcih povzročilo začetne koncentracije bosentana v plazmi, ki so bile približno 48-krat višje od koncentracij, izmerjenih pri zdravljenju samo z bosentanom. 9. dan so bile koncentracije bosentana v plazmi približno 5-krat višje kot pri dajanju samega bosentana. Zaviranje privzema s transportnimi beljakovinami v hepatocite in CYP3A4, ki ga povzroči ritonavir, kar zmanjša očistek bosentana, najverjetneje povzroči to medsebojno delovanje. Pri sočasnem dajanju lopinavirja in ritonavirja ali drugih zaviralcev proteaze, ki jih pospešuje ritonavir, je treba nadzirati prenašanje bosentana pri bolniku.

Po 9,5-dnevnem sočasnem dajanju bosentana se je izpostavljenost lopinaviru in ritonaviru v plazmi zmanjšala na klinično neznačilno raven (za približno 14 % oz. 17 %). Vendar pa popolna indukcija z bosentanom morda ni bila dosežena, zato nadaljnega zmanjševanja zaviralcev proteaze ni mogoče izključiti. Priporoča se ustrezno nadziranje zdravljenja HIV. Podobni učinki se pričakujejo z drugimi zaviralci proteaze, ki jih pospešuje ritonavir (glejte poglavje 4.4).

Druga antiretrovirusna zdravila

Zaradi pomanjkanja podatkov ni specifičnih priporočil glede drugih antiretrovirusnih zdravil, ki so na voljo. Ta kombinacija se ne priporoča zaradi izrazite hepatotoksičnosti nevirapina, ki bi lahko dodatno povečala toksičnost za jetra, ki jo povzroči bosentan.

Hormonska kontracepcija

Sočasno dajanje bosentana 125 mg dvakrat na dan 7 dni s peroralnim kontraceptivom v enem odmerku, vsebujočim noretisteron 1 mg in etinilestradiol 35 µg, je zmanjšalo AUC noretisterona in etinilestradiola za 14 % oziroma 31 %. Pri posameznicah pa so bila zmanjšanja izpostavljenosti tudi do 56 % oziroma 66 %. Zato kontracepcija, ki temelji samo na hormonih, ni zanesljiv način kontracepcije, ne glede na način apliciranja (npr. peroralno, parenteralno, transdermalno ali v obliki vsadka) (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Varfarin

Pri sočasni uporabi bosentana v odmerku 500 mg dvakrat na dan 6 dni se je plazemska koncentracija S-varfarina (substrat CYP2C9) znižala za 29 % in plazemska koncentracija R-varfarina (substrat CYP3A4) za 38 %. Klinične izkušnje za sočasno uporabo bosentana in varfarina pri bolnikih s PAH niso pokazale klinično pomembnih sprememb v mednarodnem normaliziranem razmerju (INR – *International Normalized Ratio*) ali odmerku varfarina (izhodiščna vrednost v primerjavi z vrednostjo na koncu kliničnih študij).

Poleg tega je bila med študijami pogostnost sprememb odmerka varfarina zaradi sprememb INR ali zaradi neželenih dogodkov podobna pri bolnikih, ki so jemali bosentan, in pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Za varfarin in podobne peroralne antikoagulate ob začetku zdravljenja z bosentanom prilagajanje odmerka ni potrebno, priporočamo pa pogostejše spremljanje INR, še zlasti med uvajanjem in višanjem odmerka bosentana.

Simvastatin

Pri sočasni uporabi bosentana v odmerku 125 mg dvakrat na dan 5 dni se je plazemska koncentracija simvastatina (substrat CYP3A4) znižala za 34 %, plazemska koncentracija njegovega aktivnega presnovka beta-hidroksi kisline pa za 46 %. Sočasna uporaba simvastatina ni vplivala na plazemske koncentracije bosentana. Upoštevamo spremljanje ravni holesterola in posledično prilagoditev odmerka.

Ketokonazol

Pri 6-dnevni sočasni uporabi bosentana v odmerku 62,5 mg dvakrat na dan in ketokonazola, močnega zaviralca CYP3A4, se je plazemska koncentracija bosentana zvišala približno za dvakrat. Prilagoditev odmerka zdravila Bopaho ni potrebna. Čeprav študije *in vivo* tega niso pokazale, lahko podobno povišanje plazemske koncentracije bosentana pričakujemo tudi z drugimi močnimi zaviralci CYP3A4 (denimo, itrakonazolom ali ritonavirjem). V kombinaciji z zaviralcem CYP3A4 obstaja pri bolnikih, ki slabo presnavljajo CYP2C9, tveganje še večjega povišanja plazemske koncentracije bosentana, kar lahko povzroči potencialno škodljive neželene dogodke.

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, tako po enkratnem kot tudi po večkratnem odmerjanju, vrednosti C_{max} in AUC za bosentan podobni pri bolnikih s kontinuirno infuzijo epoprostenola ali brez nje (glejte poglavje 5.1).

Sildenafil

Šestdnevno sočasno dajanje bosentana 125 mg dvakrat na dan (ravnovesno stanje) s sildenafilom 80 mg trikrat na dan (v ravnovesnem stanju) zdravim prostovoljcem je povzročilo 63 % zmanjšanje AUC sildenafila in 50 % povečanje AUC bosentana. V primeru sočasnega dajanja 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 7-dnevni sočasni uporabi bosentana v odmerku 500 mg dvakrat na dan z digoksinom so se za digoksin znižale vrednosti AUC za 12 %, C_{max} za 9 % in C_{min} za 23 %. Mehanizem tega medsebojnega delovanja je lahko indukcija P-glikoproteina. Malo verjetno je, 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). Na voljo ni zanesljivih podatkov o uporabi bosentana pri nosečnicah. Možno tveganje za ljudi še ni znano. Zdravilo Bopaho je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3) med nosečnostjo.

Uporaba pri ženskah v rodni dobi

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bopaho je treba pri ženskah v rodni dobi izključiti nosečnost, jim nuditi ustrezen nasvet v zvezi z zanesljivimi načini kontracepcije in začeti z zanesljivo kontracepcijo. Bolnica in zdravnik, ki zdravilo predpiše, se morata zavedati, da lahko zaradi možnih farmakokinetičnih interakcij bosentan povzroči neučinkovitost hormonske kontracepcije (glejte poglavje 4.5). Zato ženske v rodni dobi ne smejo uporabljati hormonske kontracepcije (vključno s peroralnimi, injekcijskimi, transdermalnimi oblikami ali vsadki) kot edinega načina kontracepcije,

temveč morajo uporabljati dodatno ali drugo zanesljivo metodo kontracepcije. V primeru dvoma v zvezi z načinom kontracepcije, ki se svetuje posamični bolnici, se priporoča posvetovanje z ginekologom. Zaradi možne odpovedi hormonske kontracepcije v času zdravljenja z zdravilom Bopaho in ob upoštevanju tveganja, da se pljučna hipertenzija z nosečnostjo hudo poslabša, se v času zdravljenja z zdravilom Bopaho priporočajo mesečni testi nosečnosti za zgodnje odkrivanje nosečnosti.

Dojenje

Ni znano, ali se bosentan izloča v materino mleko. V času jemanja zdravila Bopaho se dojenje odsvetuje.

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 s stroji

Specifičnih študij za ocenitev neposrednega učinka zdravila Bopaho na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Zdravilo Bopaho lahko povzroči hipotenzijo s simptomi omotice, zamegljenega vida ali sinkope, ki bi lahko vplivala na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V 20 s placebom kontroliranih študijah, ki so se izvajale za številne terapevtske indikacije, je bilo skupaj 2.486 bolnikov zdravljenih z bosentanom v dnevni odmerki v razponu od 100 - 2.000 mg in 1.838 bolnikov s placebom. Povprečno je zdravljenje trajalo 45 tednov. Neželeni učinek 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/zastajanje vode (13,2 %), nenormalne vrednosti preiskav jetrnega delovanja (10,9 %) in anemija/zmanjšanje ravni hemoglobina (9,9 %).

Zdravljenje z bosentanom so povezovali z zvišanjem vrednosti jetrnih aminotransferaz, odvisnih od odmerka, in znižanjem koncentracije hemoglobina (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki, ki so jih opazili v 20 s placebo kontroliranih študijah in v izkušnjah v obdobju trženja z bosentanom so razvrščeni po pogostnosti po naslednjem dogovoru: 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 ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Klinično pomembnih razlik v neželenih učinkih med vsemi podatki in odobrenimi indikacijami niso opazili.

Organski sistem	Pogostnost	Neželni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	anemija, znižane koncentracije hemoglobina (glejte poglavje 4.4)
	občasni	trombocitopenija ¹ , nevtropenija, levkopenija ¹
	neznana	anemija ali zmanjšanje ravni hemoglobina, zaradi katere je bila potrebna transfuzija

		eritrocitov ¹
Bolezni imunskega sistema	pogosti	preobčutljivostne reakcije (vključno z dermatitisom, pruritusom in izpuščajem) ²
	redki	anafilaksa in/ali angioedem ¹
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol ³
	pogosti	sinkopa ^{1,4}
Srčne bolezni	pogosti	palpitacije ^{1,4}
Očesne bolezni	neznana	zamegljen vid
Žilne bolezni	pogosti	rdečica, hipotenzija ^{1,4}
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	nazalna kongestija ¹
Bolezni prebavil	pogosti	gastroezofagealna refluksna bolezen, driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	nenormalne vrednosti preiskav jetrnega delovanja (glejte poglavje 4.4)
	občasni	zvišanje aminotferaz, povezano s hepatitisom (vključno z morebitnim poslabšanjem osnovnega hepatitisa) in/ali zlatenico ¹ (glejte poglavje 4.4)
	redki	ciroza jeter, jetrna odpoved ¹
Bolezni kože in podkožja	pogosti	eritem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	edem, zastajanje tekočine ⁵

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

² O preobčutljivostni reakciji so poročali pri 9,9 % bolnikov na bosentanu in 9,1 % bolnikov na placebo.

³ O glavobolu so poročali pri 11,5% bolnikov na bosentanu in 9,8% bolnikov na placebo.

⁴ Te vrste reakcij so lahko tudi posledica osnovne bolezni.

⁵ O edemu ali zastajanju tekočine so poročali pri 13,2% bolnikov na bosentanu in pri 10,9% bolnikov na placebo.

V obdobju trženja so poročali o redkih primerih nerazložene jetrne ciroze po dolgotrajnem zdravljenju z bosentanom pri bolnikih s številnimi drugimi sočasnimi boleznimi in zdravljenji z zdravili. Obstajajo tudi redka poročila o jetrni odpovedi. Ti primeri še poudarjajo pomen doslednosti upoštevanja mesečnega režima nadziranja delovanja jeter v času trajanja zdravljenja z zdravilom Bopaho (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, stari 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).

Nenormalne laboratorijske vrednosti

Nenormalne vrednosti preiskav jetrnega delovanja

V kliničnem programu so se od odmerka odvisna zvišanja jetrnih aminotransferaz na splošno pojavila v prvih 26 tednih zdravljenja, običajno so se razvijale postopoma in so bile večinoma brez simptomov. V obdobju trženja so poročali o redkih primerih jetrne ciroze in jetrne odpovedi.

Mehanizem tega neželenega učinka ni jasen. Povišane vrednosti aminotransferaz se lahko spontano znižajo z nadaljevanjem zdravljenja z vzdrževalnim odmerkom bosentana ali po znižanju odmerka, vendar je možno, da je treba zdravljenje prekiniti ali z njim prenehati (glejte poglavje 4.4).

V 20 integriranih s placebom nadzorovanih študijah so opazili povišanja vrednosti jetrnih aminotransferaz za ≥ 3 -kratno vrednost ZMN, in to pri 11,2 % bolnikov, ki so jemali bosentan, in 2,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Zvišanja do $\geq 8 \times$ ZMN so opazili pri 3,6 % otrok, ki so jemali bosentan, in 0,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Zvišanja aminotransferaz so bila povezana z zvišanjem bilirubina ($\geq 2 \times$ ZMN) brez znakov biliarne obstrukcije pri 0,2 % (5 bolnikov) z bosentanom in 0,3 % (6 bolnikov) na placebo.

V skupni analizi 100 bolnikov 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 $\geq 3 \times$ 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 manj kot 10 g/dl od izhodiščne vrednosti za 8,0% bolnikov, ki so jemali bosentan, in 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

Simptomi

Bosentan so dajali v enkratnem odmerku do 2400 mg zdravim osebam in do 2000 mg na dan 2 meseca bolnikom, ki niso imeli pljučne hipertenzije pač pa drugo bolezen. Najpogostejši neželeni učinek je bil blag do srednje močan glavobol.

Zdravljenje

Zelo veliko preveliko odmerjanje lahko povzroči izrazito hipotenzijo, pri kateri so potrebni aktivni srčnožilni podporni ukrepi. V obdobju po začetku trženja so poročali o enem primeru prevelikega odmerjanja bosentana (10.000 mg) pri mladoletnem moškem. Imel je simptome navzee, bruhanja, hipotenzije, omotičnosti, potenja in zamegljenega vida. V 24 urah si je ob podpori krvnemu tlaku povsem opomogel. Opomba: bosentan se z dializo ne odstrani.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihipertenzivi, 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 tako pljučni kot sistemski žilni upor, kar povzroči povečan minutni volumen srca brez povišanja srčne frekvence.

Nevrohormon endotelin-1 (ET-1) je eden najmočnejših znanih vazokonstriktorjev in lahko pospeši fibrozo, razraščanje celic, srčno hipertrofijo in preoblikovanje ter pospešuje vnetna dogajanja. Te učinke posreduje endotelin, ki se veže na receptorje ET_A in ET_B, ki se nahajajo v endoteliju in gladko-mišičnih celicah ožilja. Koncentracije ET-1 v tkivih in plazmi so povišane pri različnih srčnožilnih boleznih in boleznih vezivnega tkiva, vključno s PAH, sklerodermo, akutnim in kroničnim srčnim popuščanjem, ishemijsko miokarda, sistemsko hipertenzijo in aterosklerozo, kar kaže na patogeno vlogo ET-1 pri teh boleznih. Pri PAH in srčnem popuščanju, če ni antagonizma na endotelinskih receptorjih, so povišane koncentracije ET-1 močno povezane z resnostjo in prognozo teh boleznih.

Bosentan tekmuje z vezavo ET-1 in drugih peptidov ET na receptorje ET_A in ET_B, z malo večjo afiniteto za receptorje ET_A (K_i = 4,1–43 nanomolarna) kot za receptorje ET_B (K_i = 38-730 nanomolarna). Bosentan je specifični 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 in hipertrofija desnega prekata. Na živalskih modelih pljučne fibroze je bosentan zmanjšal kopičenje kolagena v pljučih.

Učinkovitost pri odraslih bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo

Opravili so 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 PAH funkcijskega razreda III-IV po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije (primarna pljučna hipertenzija ali sekundarna pljučna hipertenzija predvsem zaradi skleroderme). Po 4 tednih jemanja bosentana v odmerku 62,5 mg dvakrat na dan so bili vzdrževalni odmerki, preučevani v teh študijah, 125 mg dvakrat na dan v AC-052-351 ter odmerek 125 mg dvakrat na dan in 250 mg dvakrat na dan v AC-052-352.

Bosentan so dodali k tedanji terapiji bolnikov, ki je lahko vključevala kombinacijo antikoagulantov, vazodilatatorjev (denimo, zaviralcev kalcijevih kanalčkov), diuretike, kisik in digoksin, ne pa epoprostenola. Kontrolna skupina je prejela placebo in redno terapijo.

Primarni cilj obeh študij je bila sprememba v prehojeni razdalji v 6 minutah hoje v 12. tednu v prvi študiji in v 16. tednu v drugi študiji. V obeh študijah je zdravljenje z bosentanom pripeljalo do pomembnega povečanja fizične zmogljivosti. Za placebo popravljeno podaljšanje prehojene razdalje v primerjavi z izhodiščno vrednostjo je bilo 76 metrov ($p = 0,02$; t-test) pri primarnem cilju za prvo študijo oziroma 44 metrov ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U test) za drugo študijo. Razlike med skupinama z odmerkom 125 mg dvakrat na dan in 250 mg dvakrat na dan niso bile statistično značilne, čeprav je bil prisoten trend izboljšanja fizične zmogljivosti v skupini, ki je jemala odmerek 250 mg dvakrat na dan.

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

Za bolnike, ki so se odzvali na zdravljenje, je kasnejša retrospektivna analiza na podlagi spremembe prehojene razdalje, funkcijskega razreda po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije in dispneje pri 95 bolnikih, ki so v randomiziranih s placebom nadzorovanih preskušanih jemali bosentan v odmerku 125 mg dvakrat na dan, pokazala, da je po 8 tednih pri 66 bolnikih prišlo do izboljšanja stanja, pri 22 bolnikih je bilo stanje stabilno, pri 7 bolnikih pa je prišlo do poslabšanja. Od 22 v 8. tednu stabilnih bolnikov se je pri 6 bolnikih stanje izboljšalo v 12./16. tednu, pri 4 bolnikih pa se je stanje v primerjavi z izhodišnim stanjem poslabšalo. Od 7 bolnikov s poslabšanjem stanja v 8. tednu, se je pri 3 bolnikih stanje izboljšalo v 12./16. tednu, pri 4 bolnikih pa se je stanje v primerjavi z izhodišnim stanjem poslabšalo.

Invazivne hemodinamske parametre so ocenjevali samo v prvi študiji. Zdravljenje z bosentanom je povzročilo značilno 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 manj pogostih simptomih PAH. Meritve dispneje med preskusi s hojo so pokazale izboljšanje pri bolnikih, ki so jemali bosentan. V študiji AC-052-352 so 92 % od 213 bolnikov izhodiščno opredelili v funkcijski razred III po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije, 8 % pa v razred IV. Zdravljenje z bosentanom je pri 42,4 % bolnikov povzročilo izboljšanje funkcijskega razreda po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije (placebo 30,4 %).

Skupna sprememba funkcijskega razreda po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije v obeh študijah je bila značilno boljša med bolniki, ki so jemali bosentan, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Zdravljenje z bosentanom so v 28. tednu povezovali z značilnim zmanjšanjem stopnje kliničnega poslabšanja v primerjavi s placebom (10,7 % pri bosentanu proti 37,1 % pri placebu, $p = 0,0015$).

V randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, s placebom nadzorovani študiji (AC-052-364; [EARLY]) je 185 bolnikov s PAH II. funkcijskega razreda po SZO (srednja izhodiščna vrednost 435 metrov prehojenih v 6 minutah) prejelo bosentan 62,5 mg dvakrat na dan 4 tedne in nato 125 mg dvakrat na teden ($n = 93$), ali placebo ($n = 92$) 6 mesecev. Vključeni bolniki še niso bili zdravljeni zaradi PAH ($n = 156$) ali so prejeli stalni odmerek sildenafilu ($n = 29$). Dodatna primarna cilja sta bili sprememba od izhodiščne vrednosti pri pljučno-žilnem uporu (PŽU) v odstotkih in sprememba prehojene razdalje v 6 minutah hoje od izhodiščne vrednosti do 6. meseca proti placebu. Spodnja preglednica kaže predspecificirane analize protokola.

	PŽU (din.s/cm ⁵)		Razdalja, prehojena v 6 minutah (m)	
	Placebo (n = 88)	Bosentan (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Izhodiščna vrednost (IV); srednja vrednost (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Sprememba od izhodiščne vrednosti; povprečje (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Učinki zdravljenja	-22.6%		19	
95-% IZ	-34, -10		-4, 42	
Vrednost p	< 0.0001		0.0758	

IZ = interval zaupanja; PŽU = pljučno-žilni upor; SD = standardna deviacija

Zdravljenje z bosentanom so povezali z zmanjšanjem stopnje kliničnega poslabšanja, opredeljeno kot sklop simptomatičnega napredovanja, hospitalizacije zaradi PAH in smrti v primerjavi s placebom (sorazmerno zmanjšanje tveganja 77 %, 95-% interval zaupanja [IZ] 20 %–94 %, $p = 0,0114$). Vodilo učinkov zdravljenja je bilo izboljšanje napredovanja posameznih simptomov. V zvezi s poslabšanjem PAH je bila hospitalizirana ena oseba iz skupine z bosentanom in tri osebe iz skupine s placebom. V vsaki skupini je v času 6-mesečnega obdobja dvojno slepe študije umrla po ena oseba, zato o preživetju ni mogoče sklepati.

Dolgoročni podatki so pridobljeni na podlagi vseh 173 bolnikov, zdravljenih z bosentanom v kontrolirani fazi in/ali tistih, ki so prešli s placeba na bosentan v fazi odprtega podaljšanja študije EARLY. Povprečno trajanje zdravljenja z bosentanom je bilo $3,6 \pm 1,8$ let (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 prejeli dodatno zdravljenje za PAH, kot je bilo potrebno. Večina bolnikov je imela diagnosticirano idiopatsko ali podedovano PAH (61 %). V celoti je 78 % bolnikov ostalo v II. funkcijskem razredu po merilih SZO. Kaplan-Meierjeva ocena preživetja je bila 3 leta po začetku zdravljenja 90 % in 4 leta po začetku zdravljenja 85 %. Na istih časovnih točkah se PAH ni poslabšala pri 88 % in 79 % bolnikov (poslabšanje je bilo opredeljeno kot smrt zaradi katerega koli vzroka, 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 nadzorovani študiji (AC-052-405 [BREATHE-5]) so bolniki s PAH razreda III po klasifikaciji WHO in Eisenmengerjevo fiziologijo, povezano s kongenitalno srčno boleznijo, 4 tedne prejeli bosentan 62,5 mg dvakrat na dan, nato pa

nadaljnjih 12 tednov 125 mg dvakrat na dan (n = 37 od katerih jih je 31 imelo pretežno desno-levi dvosmerni spoj (šant)). Primarni cilj je bil pokazati, da bosentan ni poslabšal hipoksemije. Po 16 tednih je bila v skupini, ki je prejela bosentan, povprečna saturacija s kisikom za 1,0 % (95-% IZ–0,7 %–2,8 %) večja kot pri skupini, ki je prejela placebo (n = 17), kar je dokazalo, da bosentan ni poslabšal hipoksemije. V skupini, ki je prejela bosentan, je bil povprečni upor pljučnih žil pomembno manjši (pri čemer so največji učinek opazili pri podskupini bolnikov z dvosmernim intrakardialnim šantom). Po 16 tednih je bilo povprečje s placebom korigiranega podaljšanja razdalje, prehojene v 6 minutah, 53 metrov (p = 0,0079), kar je kazalo izboljšanje zmogljivosti bolnikov za telesno vadbo. V fazi odprtega podaljška je 26 bolnikov še naprej prejelo bosentan v nadaljnjem 24-tedenskem obdobju zdravljenja (AC-052-409) študije BREATHE-5 (povprečno trajanje zdravljenja = 24,4 ± 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 razreda III po klasifikaciji WHO, povezanim z okužbo HIV. Štiri tedne so prejeli bosentan 62,5 mg dvakrat na dan, nato pa nadaljnjih 12 tednov 125 mg dvakrat na dan. Po 16 tednih so opazili pomembna izboljšanja od izhodiščne zmogljivosti vadbe: povprečno povečanje razdalje, prehojene v 6-minutnem preizkusu s hojo: 91,4 metra s povprečne izhodiščne razdalje 332,6 metra (p < 0,001). Ni bilo mogoče sklepati o učinkih bosentana na učinkovitost protiretrovirusnih zdravil (glejte tudi poglavje 4.4).

Raziskav, s katerimi bi pokazali koristne učinke zdravljenja z bosentanom na preživetje bolnikov, ni. Vendar so v dveh ključnih s placebom nadzorovanih študijah (AC-052-351 in AC-052-352) in/ali njunih dveh nekontroliranih odprtih podaljšanjih pri vseh 235 bolnikih, ki so jih zdravili z bosentanom, dolgoročno spremljali vitalno stanje. Povprečno trajanje izpostavljenosti bosentanu je bilo 1,9 ± 0,7 let; (najmanj 0,1 let, največ 3,3 leta), bolnike pa so opazovali povprečno 2,0 ± 0,6 let. Pri večini bolnikov so ugotovili primarno pljučno hipertenzijo (72 %), bili pa so v III. funkcijskem razredu po merilih SZO (84 %). V tej skupni populaciji je bila po 1 letu zdravljenja z bosentanom ocena preživetja po metodi Kaplan-Meier 93-odstotna, po 2 letih zdravljenja pa 84-odstotna. Ocenjeno preživetje je bilo manjše v podskupini bolnikov s PAH, ki se je razvila zaradi sistemske skleroze. Pri 43/235 bolnikih 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 odprti nenadzorovani študiji 19 pediatričnih bolnikov s PAH, 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 PAH, povezano s prirojenimi boleznimi srca (9 bolnikov) in so bili po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije ob izhodišču razvrščeni v funkcijski razred II (n = 15, 79 %) ali razred III (n = 4, 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, starim 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, 64 %) ali razredu III (n = 13, 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 skupo 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 - povezana s prirojeno boleznijo srca, povezano s sistemsko pljučnim šantom, vključno z Eisenmengerjevim sindromom (13 %). Bolniki so bili ob začetku zdravljenja po klasifikaciji SZO v funkcijskem razredu I (n = 19, 29 %), razredu II (n = 27, 42 %) ali razredu III (n = 18, 28 %). Ob vstopu v študijo so bili bolniki zdravljeni z zdravili za PAH (najpogosteje samo z zaviralcem fosfodiesteraz tipa 5 [sildenafil] [35,9 %], samo bosentanom [10,9 %] in s kombinacijo bosentana, iloprosta in sildenafilila [10,9] ter so nadaljevali s svojim zdravljenjem PAH med trajanjem študije.

Ob začetku študije je bila manj kot polovica vključenih bolnikov (45,3 % = [29/64]) 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 razvrstive 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 tablete 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 zunajtelesni 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-% interval zaupanja [IZ] 1,17, 6,95), pri placebu pa 2,9 dni (95-% IZ 1,26, 4,23) ($p = 0,34$).
- mediana časa do popolne ukinitve mehanske ventilacije je bila pri bosentanu 10,8 dni (95-% IZ 3,21, 12,21 dni), pri placebu pa 8,6 dni (95-% IZ 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-dnevem 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, v kateri so s pomočjo vzoredne skupine primerjali bosentan s placebom pri 33 bolnikih s hudo PAH, ki so sočasno prejeli epoprostenol. AC-052-356 je bila odprta nenadzorovana študija; 10 od 19 pediatričnih bolnikov je v času 12-tedenske študije sočasno jemalo bosentan in epoprostenol. Varnostni profil kombinacije se ni razlikoval od profila, ki bi ga pričakovali za vsako posamezno zdravilo, kombinirano zdravljenje pa so dobro prenašali tako otroci kot odrasli. Klinične koristi kombinacije niso dokazali.

Sistemska skleroza z boleznijo razjed prstov

Opravili so dve randomizirani dvojno slepi multicentrični s placebom nadzorovani 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 razjedo na prstih, ki je nastopila nedavno in v obeh študijah 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 teh dveh študijah, 125 mg dvakrat na dan. Dvojno slepa terapija je v študiji AC-052-401 trajala 16 tednov in v študiji AC-052-331 24 tednov.

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 izhodišča 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 na prstih nasproti 2,7 novim razjedam v skupini, zdravljeni s placebom ($p = 0,0042$). V študiji AC-052-331 so bile ustrezne številke med 24-tedensko dvojno slepo terapijo 1,9 proti 2,7 novih razjed prstov v enakem zaporedju ($p = 0,0351$). V obeh študijah so bolniki, zdravljeni z bosentanom, med študijo razvili manj novih razjed na prstih in so potrebovali dlje, da so razvili vsako naslednjo razjedo kot bolniki, zdravljeni s placebom. Učinek bosentana na zmanjšanje števila novih razjed prstov je bil jasnejši pri bolnikih z več razjedami.

Učinka bosentana na čas ozdravljenja razjed prstov niso opazili v nobeni študiji.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko bosentana so preučevali zlasti pri zdravih osebah. Omejeni podatki, ki so na voljo za bolnike, kažejo, da je izpostavljenost bosentanu pri odraslih bolnikih s PAH približno 2-krat večja kot pri zdravih odraslih.

Pri zdravih osebah je farmakokinetika bosentana odvisna od odmerka in časa. Očistek in volumen porazdelitve se zmanjšujeta z višanjem intravenskega odmerka in večata s časom. Po peroralnem dajanju je sistemska izpostavljenost sorazmerna danemu odmerku do 500 mg. Pri višjih peroralnih odmerkih se C_{max} in AUC povečujeta manj kot bi bilo sorazmerno odmerku.

Absorpcija

Pri zdravih osebah je absolutna biološka uporabnost bosentana približno 50 % in ni odvisna od hrane. Maksimalne plazemske koncentracije dosega v 3–5 urah.

Porazdelitev

Bosentan se v veliki meri veže (> 98 %) na plazemske beljakovine, zlasti na albumine. Bosentan ne prodre 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. Končni razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) je 5,4 ur.

Po večkratnem odmerjanju se plazemske koncentracije bosentana postopoma znižajo na 50 %–65% koncentracij po enkratnem odmerku. To znižanje je verjetno posledica samoindukcije presnavljajočih encimov v jetrih. Stanje dinamičnega ravnovesja se vzpostavi v 3–5 dneh.

Bosentan se presnavlja v jetrih z izoencimi citokroma P450 (CYP2C9 in CYP3A4) in se nato izloči z žolčem. Manj kot 3 % danega peroralnega odmerka se izloči v urinu.

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

Bosentan je induktor izoencimov CYP2C9 in CYP3A4 ter morebiti tudi CYP2C19 in P-glikoproteina.

In vitro bosentan v hepatocitnih kulturah zavira črpalko žolčnih soli.

Podatki *in vitro* so pokazali, da bosentan ni imel nobenega pravega zaviralnega učinka na testirane izoencime CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Zato ne pričakujemo, da bi bosentan povečal plazemske koncentracije zdravil, ki jih presnavljajo ti izoencimi.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Na podlagi raziskanega razpona za vsako spremenljivko ne pričakujemo, da bi na farmakokinetiko bosentana pomembno vplival spol, telesna masa, rasa ali starost odrasle populacije.

Otroci

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 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 ujema z znanimi samoindukcijskimi lastnostmi bosentana. Srednja vrednost AUC (CV %) bosentana pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli 31,25 mg bosentana dvakrat na dan, je bila 3.496 (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 s PAH, 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 $_{\tau}$ pri peroralnih odmerkih 2 in 4 mg/kg podobne (AUC $_{\tau}$: 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 tisto 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·h/ml (CV: 83 %, n = 27).

Na podlagi izsledkov študij BREATHE-3, FUTURE 1 in FUTURE-3 kaže, da doseže izpostavljenost bosentanu plato 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 (AUC₀₋₁₂ 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 upošteva razmerje porazdelitve v krvi/plazmi 0,6.

Posledice teh izsledkov glede hepatotoksičnosti niso znane. Spol in sočasna uporaba intravenskega epoprostenola nimata značilnega učinka na farmakokinetiko bosentana.

Okvarjeno delovanje jeter

Pri bolnikih z blago okvarjenim delovanjem jeter (Child-Pugh razred A) niso opazili kakih pomembnih sprememb v farmakokinetiki. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila vrednost AUC bosentana za 9% večja in vrednost AUC za aktivni presnovek, Ro 48-5033, za 33 % večja 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 PAH zaradi drugih razlogov in normalnim delovanjem jeter. Pri bolnikih z okvaro jeter razreda B po klasifikaciji Child-Pugh je bil povprečni (95-% IZ) AUC v stanju dinamičnega ravnovesja za bosentan 360 (212–613) ng·h/ml, tj., 4,7-krat višji, povprečni (95-% IZ) AUC 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: 76,1 [9,07–638] ng·h/ml; Ro 48-5033: povprečje [95-% IZ] AUC 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 povečanje 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. Zdravilo Bopaho je kontraindicirano pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter, tj. razreda B ali C po klasifikaciji Child-Pugh (glejte poglavje 4.3).

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina 15–30 ml/min) so se plazemske koncentracije bosentana znižale za približno 10 %. Pri teh bolnikih so se plazemske koncentracije presnovkov bosentana povišale za približno 2-krat v primerjavi z osebami z normalnim ledvičnim delovanjem. Prilaganje odmerka pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ni potrebno. Kliničnih

izkušenj pri dializno odvisnih bolnikih ni. Na podlagi fizikalno-kemičnih lastnosti in visoke stopnje vezave na beljakovine ne pričakujemo, da bi lahko z dializo iz krvnega obtoka odstranili veliko bosentana (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dvoletna študija kancerogenosti pri miših je pokazala povečanje incidence hepatocelularnih adenomov in karcinomov pri samcih, ne pa pri samicah, pri plazemskih koncentracijah, približno 2- do 4-krat višjih od plazemskih koncentracij, doseženih pri ljudeh po terapevtskih odmerkih. Pri podganah je peroralno dajanje bosentana v obdobju dveh let povzročilo majhno, a pomembno povečanje incidence adenomov in karcinomov ščitničnih folikularnih celic pri samcih, ne pa pri samicah, pri plazemskih koncentracijah, približno 9- do 14-krat višjih od plazemskih koncentracij, doseženih pri ljudeh po terapevtskih odmerkih. Test genotoksičnosti bosentana je bil negativen. Pri podganah so dokazali, da bosentan povzroča blago hormonsko neravnovesje v ščitnici. Ni pa bilo nobenih 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, več kot 1,5-krat višjih od plazemskih koncentracij, doseženih pri ljudeh po terapevtskih odmerkih. Teratogeni učinki, denimo, 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 ET "knock-out" miših, kažejo, da gre za učinek razreda. Pri ženskah v rodni dobi moramo 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 ugnezditvijo 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 zdravili od 4. dne po skotitvi do odraslosti, so po ukinitvi dajanja opazili zmanjšano absolutno maso 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) terapevtski izpostavljenosti pri otrocih s PAH.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

Sestavine jedra

koruzni škrob
povidon (K -30)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta B)
predgeliran koruzni škrob
glicerildibehenat
magnezijev stearat

Sestavine obloge

Opadry II 85F230061 (oranžna) sestavljen iz:
polivinilalkohol
titanov dioksid
makrogol 3350
smukec
rumeni železov oksid (E 172)
rdeči železov oksid (E 172)

6.2. Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3. Rok uporabnosti

2 leti

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti (neprozorna PVC/PE/PVDC/aluminijasta folija), škatla, navodilo za uporabo.

Alternativni material pakiranja je OPA/Al/PVC/aluminijasta folija.

Velikost pakiranja: 14, 56 in 112 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6. Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zentiva k.s
U kabelovny 130.
102 37 Praga 10
Češka

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

H/13/00301/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 08.11.2013

Datum zadnjega podaljšanja: 22.05.2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08.06.2018