

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Bosentan Sandoz 62,5 mg filmsko obložene tablete  
Bosentan Sandoz 125 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

| Bosentan Sandoz 62,5 mg filmsko obložene tablete: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 62,5 mg bosentana (kar ustreza 64,541 mg bosentan monohidrata).

| Bosentan Sandoz 125 mg filmsko obložene tablete: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 125 mg bosentana (kar ustreza 129,082 mg bosentan monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tablete):

| Bosentan Sandoz 62,5 mg filmsko obložene tablete: Svetlo oranžna, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta, premera 6 mm.

Bosentan Sandoz 125 mg filmsko obložene tablete: Svetlo oranžna, ovalna, bikonveksna filmsko obložena tableta, premera 11 mm.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) za izboljšanje fizične zmogljivosti in simptomov pri bolnikih, ki so uvrščeni v III. funkcijski razred po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije (WHO). Učinkovitost je bila ugotovljena pri:

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

Določena izboljšanja so se pokazala tudi pri bolnikih s PAH, uvrščenih v II. funkcijski razred po klasifikaciji WHO (glejte poglavje 5.1).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

#### *Pljučna arterijska hipertenzija*

Zdravljenje naj začne in spremlja zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem pljučne arterijske hipertenzije.

Pri odraslih bolnikih začnemo zdravljenje z zdravilom Bosentan Sandoz z odmerkom 62,5 mg dvakrat na dan štiri tedne, nato pa odmerek povečamo na vzdrževalnega, ki je 125 mg dvakrat na dan.

Za pediatrične bolnike, stare 2 leti ali več, optimalni vzdrževalni odmerek ni bil opredeljen v dobro nadziranih študijah. Vendar pa so podatki glede farmakokinetike pri pediatričnih bolnikih pokazali, da so bile povprečne koncentracije bosentana v plazmi nižje kot pri odraslih bolnikih in da se z zvišanjem odmerka zdravila Bosentan Sandoz nad 2 mg/kg telesne mase dvakrat na dan niso povečale (glejte poglavje 5.2). Na podlagi teh farmakokinetičnih rezultatov ni verjetno, da bi bili višji odmerki bolj učinkoviti, medtem ko večje stopnje pojavnosti neželenih učinkov pri majhnih otrocih z zvišanjem odmerka formalno ni mogoče izključiti. Kliničnih študij za primerjavo razmerja učinkovitosti/varnosti odmerka 2 mg/kg v primerjavi s 4 mg/kg telesne mase dvakrat na dan pri otrocih niso izvedli.

Klinične izkušnje pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 2 let, so omejene.

V primeru poslabšanja kliničnega stanja (na primer 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 Bosentan Sandoz (ciljni odmerek uporabljan vsaj 4 tedne) je treba razmisliti o drugačnih možnostih zdravljenja. Nekateri bolniki, ki po 8 tednih zdravljenja z zdravilom Bosentan Sandoz ne pokažejo nobenega odziva, se lahko ugodno odzovejo po dodatnih 4 do 8 tednih zdravljenja.

V primeru kasnejšega poslabšanja kliničnega stanja kljub zdravljenju z zdravilom Bosentan Sandoz (tj. po nekaj mesecih zdravljenja) je treba zdravljenje ponovno oceniti. Nekateri bolniki, ki se ne odzovejo dobro pri odmerku 125 mg zdravila Bosentan Sandoz dvakrat na dan, bi lahko nekoliko izboljšali svojo fizično zmogljivost, če odmerek povišamo na 250 mg dvakrat na dan. 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).

#### Prekinitev zdravljenja

Z nenadno prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Bosentan Sandoz je le malo izkušenj. Znakov ponovnega pojava akutnega bolezenskega stanja niso opažali. Da preprečimo možno škodljivo poslabšanje kliničnega stanja zaradi možnega učinka ponovnega pojava bolezenskega stanja, odmerek zmanjšujemo postopoma (razpolavljanje odmerka 3 do 7 dni). V obdobju zmanjševanja odmerka zdravila priporočamo skrbnejše spremljanje. Če se odločite za prenehanje jemanja zdravila Bosentan Sandoz, je treba to izvesti postopoma, medtem ko sočasno uvajate drugo zdravljenje.

#### *Posebne skupine bolnikov*

##### Odmerjanje pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter

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

##### Odmerjanje pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic

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

##### Odmerjanje pri starejših bolnikih

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

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na 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 (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 zdravila Bosentan Sandoz pri bolnikih s hudo pljučno arterijsko hipertenzijo ni bila ugotovljena. Če pride do poslabšanja kliničnega stanja (glejte poglavje 4.2), je treba razmisliti o prehodu na zdravljenje, priporočeno za hudo obliko bolezni (na primer epoprostenol).

Pri bolnikih s funkcijskim stanjem pljučne arterijske hipertenzije razreda I po klasifikaciji WHO razmerja med koristjo in tveganjem za bosentan še niso ugotovili.

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

Ugodni učinki zdravila Bosentan Sandoz 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 pri okvarjenem delovanju 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, na primer 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 Bosentan Sandoz. Poleg tega moramo ravni jetrnih aminotransferaz izmeriti 2 tedna po vsakem povečanju odmerka.**

#### **Priporočila za primer, če so vrednosti ALT/AST zvišane**

**Ravni ALT/AST**  
> 3 in ≤ 5 × ULN

#### **Priporočila za zdravljenje in spremljanje**

Potrdite s še eno preiskavo jeter; če je potrjeno, se za vsakega posameznega bolnika odločite, ali boste zdravljenje z zdravilom Bosentan Sandoz nadaljevali, morda zmanjšali odmerek, ali pa dajanje zdravila Bosentan Sandoz prekinili (glejte poglavje 4.2). Še naprej spremljajte ravni aminotransferaz najmanj na vsaka 2 tedna. Če se ravni aminotransferaz vrnejo na vrednosti pred zdravljenjem, razmislite o nadaljevanju ali ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Bosentan Sandoz v skladu s spodaj opisanimi pogoji.

$> 5 \text{ in } \leq 8 \times \text{ULN}$	Potrdite s še eno preiskavo jetrnih encimov; če je potrjeno, prekinite zdravljenje in spremljajte ravni aminotransferaz vsaj na vsaka 2 tedna. Če se ravni aminotransferaz vrnejo na vrednosti pred zdravljenjem, presodite o ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Bosentan Sandoz v skladu s spodaj opisanimi pogoji.
$> 8 \times \text{ULN}$	Zdravljenje moramo ustaviti, ponovna uvedba zdravljenja z zdravilom Bosentan Sandoz pa ni dovoljena.

**V primeru kliničnih simptomov, povezanih z okvarjenim delovanjem jeter, npr. slabost, 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 Bosentan Sandoz ni dovoljena.**

#### Ponovna uvedba zdravljenja

Ponovna uvedba zdravljenja z zdravilom Bosentan Sandoz pride v poštev le, če so potencialne koristi zdravljenja z zdravilom Bosentan Sandoz večje kot potencialno tveganje in so ravni jetrnih aminotransferaz v okviru vrednosti pred zdravljenjem. Priporočen je posvet s hepatologom. Pri ponovni uvedbi zdravljenja se ravnamo po smernicah, opisanih v poglavju 4.2. **Ravni aminotransferaz je treba preveriti v 3 dneh po ponovni uvedbi zdravljenja, nato še enkrat po dveh tednih in kasneje v skladu z zgornjimi priporočili.**

ULN (Upper Limit of Normal) = Zgornja meja normalnih vrednosti

#### Koncentracija hemoglobina

Zdravljenje z bosentanom je bilo povezano z majhnim 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. Priporočeno je, 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 trženja zdravila so poročali o primerih anemije, zaradi katere je bila potrebna transfuzija eritrocitov (glejte poglavje 4.8).

#### Ženske v rodni dobi

Zdravljenja z zdravilom Bosentan Sandoz se ne sme uvesti pri ženskah v rodni dobi, če ne uporabljajo zanesljive kontracepcije (glejte poglavje 4.5) in če test nosečnosti pred začetkom zdravljenja ni negativen (glejte poglavje 4.6).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bosentan Sandoz 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 zdravilo Bosentan Sandoz povzroči neučinkovitost hormonske kontracepcije (glejte poglavje 4.5). Zato ženske v rodni dobi ne smejo uporabljati hormonske kontracepcije (vključno s peroralnimi, transdermalnimi oblikami, oblikami za vbrižganje in 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 Bosentan Sandoz in ob upoštevanju tveganja, da se pljučna hipertenzija z nosečnostjo hudo poslabša, se v času zdravljenja z

zdravilom Bosentan Sandoz priporočajo mesečni testi nosečnosti za zgodnje odkrivanje nosečnosti.

### Pljučna venookluzivna bolezen

Pri uporabi vazodilatatorjev (zlasti prostaciklinov) pri bolnikih s pljučno vensko okluzivno boleznijo so poročali o primerih pljučnega edema. Zato moramo v primeru, da se pri bolnikih s PAH med jemanjem zdravila Bosentan Sandoz pojavijo znaki pljučnega edema, pomisliti na možnost povezane venske okluzivne bolezni. V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Bosentan Sandoz, pri katerih so sumili na pljučno vensko okluzivno bolezen, o pljučnem edemu poročali redko.

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

Posebni študij 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 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 je lahko bila posledica zadrževanja tekočine. V tej študiji se je zadrževanje tekočine pokazalo kot zgodnje povečanje telesne mase, znižanje koncentracije hemoglobina in povečana pojavnost 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 je priporočeno, da bolnike opazujete glede pojava znakov zadrževanja tekočine (denimo, povečanje telesne mase) in to še zlasti, če imajo sočasno hudo sistolično disfunkcijo. Če pride do tega, se priporoča uvedba 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 Bosentan Sandoz.

### Pljučna arterijska hipertenzija, povezana z okužbo s HIV

O uporabi zdravila Bosentan Sandoz pri bolnikih s PAH, povezanim z okužbo s HIV, ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili, obstajajo omejene izkušnje iz kliničnih študij (glejte poglavje 5.1). Študija medsebojnega delovanja med bosentanom in lopinavirjem in ritonavirjem 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 Bosentan Sandoz uvede pri bolnikih, ki potrebujejo zaviralce proteaze, pospešene z ritonavirjem, je treba prenašanje zdravila Bosentan Sandoz pri teh bolnikih skrbno nadzirati in v začetnem obdobju uvajanja nameniti posebno pozornost tveganju za pojav hipotenzije in preiskavam delovanja jeter. Zvišanja dolgoročnih tveganj jetrne toksičnosti in neželenih hematoloških učinkov ni mogoče izključiti, kadar 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 h kronični obstruktivni pljučni bolezni (KOPB)

Varnost in prenašanje bosentana so raziskali v raziskovalni, nekontrolirani 12-tedenski študiji z 11 bolniki s sekundarno pljučno hipertenzijo ob hudi KOPB (stopnja III po razvrstitvi GOLD). Opazili so povečanje frekvence 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

*Glibenklamid:* Zdravila Bosentan Sandoz ne smemo uporabljati sočasno z glibenklamidom zaradi

povečanega tveganja za povišanje vrednosti jetrnih aminotransferaz (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki antidiabetik potrebujejo, je treba uporabiti drugo zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni.

*Flukonazol*: sočasna uporaba zdravila Bosentan Sandoz in flukonazola ni priporočena (glejte poglavje 4.5). Čeprav tega niso preučili, lahko ta kombinacija pripelje do velikega povišanja plazemske koncentracije bosentana.

*Rifampicin*: sočasna uporaba zdravila Bosentan Sandoz in rifampicina ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

Izogibati se je treba sočasni uporabi zaviralcev CYP3A4 in CYP2C9 z zdravilom Bosentan Sandoz (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 Bosentan Sandoz v plazmi znižajo koncentracije snovi, ki jih presnavljajo ti izoenzimi. Upoštevati je treba možnost spremenjene učinkovitosti zdravil, ki jih presnavljajo ti izoenzimi. Morebiti bo po uvedbi zdravljenja, spremembi odmerka ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom Bosentan Sandoz treba odmerke teh zdravil prilagoditi.

Bosentan se presnavlja preko CYP2C9 in CYP3A4. Zaviranje teh izoenzimov lahko poviša koncentracijo bosentana v plazmi (glejte ketokonazol). Vpliva zaviralcev CYP2C9 na koncentracijo bosentana niso preučili. Bodite previdni pri uporabi te kombinacije. Sočasno dajanje s flukonazolom, ki zavira predvsem CYP2C9, do določene mere pa tudi CYP3A4, lahko povzroči veliko povišanje plazemskih koncentracij bosentana. Ta kombinacija ni priporočena. Iz istega razloga se odsvetuje sočasna uporaba zdravila Bosentan Sandoz tako z močnim zaviralcem CYP3A4 (na primer ketokonazolom, itraakonazolom ali ritonavirjem) kot tudi z zaviralcem CYP2C9 (kot je vorikonazol).

*Ciklosporin A*: Sočasna uporaba zdravila Bosentan Sandoz 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, ki jo povzroča bosentan.

*Takrolimus, sirolimus*: Sočasne uporabe zdravila Bosentan Sandoz s takrolimusom in sirolimusom pri človeku sicer niso preučili, lahko pa sočasno dajanje takrolimusa ali sirolimusa z zdravilom Bosentan Sandoz povzroči povišane plazemske koncentracije bosentana po analogiji sočasnega dajanja ciklosporina A. Sočasno dajanje zdravila Bosentan Sandoz lahko zniža plazemske koncentracije takrolimusa in sirolimusa. Zato sočasna uporaba zdravila Bosentan Sandoz in takrolimusa ali sirolimusa ni priporočena. Bolnike, ki to kombinacijo potrebujejo, je treba pazljivo opazovati zaradi neželenih dogodkov, povezanih z zdravilom Bosentan Sandoz, 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. Za 29 % so se znižale tudi plazemske koncentracije bosentana. Poleg tega so pri bolnikih, ki so sočasno jemali obe zdravili, opazili povečanje incidence povišanih koncentracij aminotransferaz. Tako glibenklamid kot bosentan zavirata črpalke žolčnih soli, kar bi lahko razložilo povišanje aminotransferaz. V tem oziru te kombinacije ne smemo uporabljati (glejte poglavje 4.4). Za

druge sulfonilsečnine podatkov o medsebojnem delovanju zdravil ni.

*Hormonski kontraceptivi:* Sočasno dajanje bosentana 125 mg dvakrat na dan 7 dni s peroralnim kontraceptivom v enkratnem odmerku, ki vsebuje 1 mg noretisterona + 35 µg etinilestradiola, 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 uporabe (npr. peroralno, parenteralno, transdermalno ali v obliki vsadka) (glejte poglavji 4.4, 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 pljučno arterijsko hipertenzijo 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 učinkov 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. Upoštevati je treba 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 Bosentan Sandoz ni potrebna. Čeprav študije *in vivo* tega niso pokazale, lahko podobno povišanje plazemske koncentracije bosentana pričakujemo tudi z drugimi močnimi zaviralci CYP3A4 (kot sta itrakonazol ali ritonavir). 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 učinke.

*Rifampicin:* 7-dnevno sočasno dajanje bosentana v odmerku 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 skoraj 90 %. Posledično pričakujemo ob sočasnem dajanju bosentana z rifampicinom značilno manjši učinek bosentana. Podatki o drugih induktorjih CYP3A4, na primer karbamazepinu, fenobarbitalu, fenitoinu in šentjanževki, so pomanjkljivi, pričakuje pa se, da njihovo sočasno dajanje povzroči zmanjšano sistemsko izpostavljenost bosentanu. Klinično pomembnega zmanjšanja učinkovitosti ne moremo izključiti.

*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<sub>max</sub> in AUC za bosentan podobni pri bolnikih z neprekinjeno infuzijo epoprostenola ali brez nje (glejte poglavje 5.1).

*Sildenafilil:* Šestdnevno sočasno dajanje bosentana 125 mg dvakrat na dan (v stanju dinamičnega ravnovesja) s sildenafilom 80 mg trikrat na dan (v stanju dinamičnega ravnovesja) zdravim prostovoljcem je povzročilo 63 % zmanjšanje AUC sildenafilila in 50 % povečanje AUC bosentana. V primeru sočasne dajanja je potrebna previdnost.

*Digoksin:* Pri 7-dnevni sočasni uporabi bosentana v odmerku 500 mg dvakrat na dan z digoksinom so se znižale vrednosti AUC,  $C_{max}$  in  $C_{min}$  za digoksin za 12 %, 9 % oziroma 23 %. Mehanizem tega medsebojnega delovanja je lahko indukcija P-glikoproteina. Malo verjetno je, da bi bilo to medsebojno delovanje klinično pomembno.

*Lopinavir + 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 s samo 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, ki zmanjša očistek bosentana, najverjetneje povzroči to medsebojno delovanje. Pri sočasnem dajanju z lopinavirjem in ritonavirjem ali drugimi zaviralci proteaze, ki jih pospešuje ritonavir, je treba spremljati prenašanje zdravila Bosentan Sandoz.

Po 9,5-dnevnem sočasnem dajanju bosentana se je izpostavljenost lopinavirju in ritonavirju 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. Treba je poudariti, da se ta kombinacija ne priporoča zaradi izrazite hepatotoksičnosti nevirapina, ki bi se lahko kopičila s toksičnostjo za jetra, ki jo povzroči bosentan.

## 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 zdravila Bosentan Sandoz pri nosečnicah. Možno tveganje za ljudi še ni znano. Zdravilo Bosentan Sandoz je kontraindicirano v nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

### Uporaba pri ženskah v rodni dobi

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bosentan Sandoz 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 zdravilo Bosentan Sandoz povzroči neučinkovitost hormonske kontracepcije (glejte poglavje 4.5). Zato ženske v rodni dobi ne smejo uporabljati hormonske kontracepcije (vključno s peroralnimi, transdermalnimi oblikami, oblikami za vbrizganje 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 Bosentan Sandoz in ob upoštevanju tveganja, da se pljučna hipertenzija z nosečnostjo hudo poslabša, se v času zdravljenja z zdravilom Bosentan Sandoz priporočajo mesečni testi nosečnosti za zgodnje odkrivanje nosečnosti.

### Dojenje

Ni znano, ali se bosentan izloča v materino mleko. V času jemanja zdravila Bosentan Sandoz dojenje ni priporočeno.



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

Specifičnih študij za ocenitev neposrednega učinka bosentana na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar pa bosentan lahko povzroči hipotenzijo s simptomi omotice, zamegljenega vida ali sinkope, ki bi lahko vplivali na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### 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 mg do 2.000 mg in 1.838 bolnikov s placebom. V povprečju je zdravljenje trajalo 45 tednov. Neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali (pojavil se je pri vsaj 1 % bolnikov, ki so prejeli bosentan in z vsaj 0,5% večjo pogostostjo kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo), so glavobol (11,5 % proti 9,8 %), edem/zastajanje vode (13,2 % proti 10,9 %), nenormalne vrednosti preiskav jetrnega delovanja (10,9 % proti 4,6 %) in anemija/zmanjšanje ravni hemoglobina (9,9 % proti 4,9 %).

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

Neželeni učinki v 20 s placebom kontroliranih študijah 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 ( $< 1/10.000$ ).

Poročila iz izkušenj v obdobju trženja so vključena v *poševni pisavi*, z navedbo kategorij pogostnosti, ki temelji na kategorijah pogostnosti poročenih neželenih učinkov z bosentanom v 20 s placebom nadzorovanih študijah.

V kategorije pogostnosti niso vključeni drugi dejavniki vključno z različnim trajanjem študije, obstoječimi boleznimi in izhodiščnimi značilnostmi bolnika. 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	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	anemija, znižane koncentracije hemoglobina (glejte poglavje 4.4)
	neznana <sup>1</sup>	anemija ali zmanjšanje koncentracije hemoglobina, zaradi katere je bila potrebna transfuzija eritrocitov
	občasni	trombocitopenija nevtropenija, levkopenija
Bolezni imunskega sistema	pogosti	preobčutljivostne reakcije (vključno z dermatitisom, pruritusom in izpuščajem) <sup>2</sup>
	redki	anafilaksija in/ali angioedem
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol <sup>3</sup>
	pogosti	sinkopa <sup>4</sup>
Očesne bolezni	neznana	zamegljen vid
Srčne bolezni	pogosti	palpitacije <sup>4</sup>
Žilne bolezni	pogosti	zardevanje hipotenzija <sup>4</sup>

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	zamašenost nosu
Bolezni prebavil	pogosti	gastroezofagealna refluksna bolezen driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	nenormalne vrednosti preiskav delovanja jeter (glejte 4.4)
	občasni	zvišanje aminotransferaz, povezano s hepatitisom (vključno z možnim poslabšanjem osnovnega hepatitisa) in/ali zlatenico (glejte poglavje 4.4)
	redki	ciroza jeter, odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja	pogosti	eritem
Težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	edemi <sup>2</sup> , zastajanje tekočine <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

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

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

<sup>4</sup> Te vrste reakcij so lahko tudi posledica osnovne bolezni.

<sup>5</sup> O edemu ali zastajanju tekočine so poročali pri 13,2 % bolnikov, ki so prejeli bosentan, in pri 10,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

V obdobju trženja so poročali o redkih primerih nepojasnjene jetrne ciroze po dolgotrajnem zdravljenju z zdravilom Bosentan Sandoz 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 Bosentan Sandoz (glejte poglavje 4.4).

#### Nenadzorovane študije pri pediatričnih bolnikih s PAH (AC-052-356 [BREATHE-3]; AC-052-365 [FUTURE 1])

Varnostni profil v tej populaciji (BREATHE-3: n = 19, bosentan 2 mg/kg dvakrat na dan; trajanje zdravljenja 12 tednov; FUTURE 1: n = 36, bosentan 2 mg/kg dvakrat na dan 4 tedne, ki mu je sledilo 4 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 zardevanje (21 %), glavobol in nenormalni testi delovanja jeter (po 16 %). V študiji FUTURE-1 so bili najpogostejši neželeni učinki okužbe (33 %) in bolečine/nelagodje v trebuhu (19 %). Primerov zvišanja jetrnih encimov v študiji FUTURE-1 ni bilo.

#### **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 jasan. Povišane vrednosti aminotransferaz se lahko spontano znižajo z nadaljevanjem zdravljenja z vzdrževalnim odmerkom zdravila Bosentan Sandoz 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  $\geq 3$ -kratno vrednost zgornje meje normalnih vrednosti (ULN), in to pri 11,2 % bolnikov, ki so jemali bosentan, in 2,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Zvišanja do  $\geq 8 \times$  ULN so

opazili pri 3,6 % bolnikov, ki so jemali bosentan, in 0,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Zvišanja aminotransferaz so bila povezana z zvišanjem bilirubina ( $\geq 2 \times \text{ULN}$ ) brez znakov biliarne obstrukcije pri 0,2 % (5 bolnikov), ki so se zdravili z bosentanom, in 0,3 % (6 bolnikov) bolnikov, ki so prejeli placebo.

### Hemoglobin

O znižanju koncentracije hemoglobina na manj kot 10 g/dl od izhodiščne vrednosti so poročali pri 8,0 % bolnikov, ki so jemali bosentan, in 3,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.4).

### 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 nacionalni center za poročanje: Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

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, temveč drugo bolezen. Najpogostejši neželeni učinek je bil blag do srednje močan glavobol.

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

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: drugi antihipertenzivi, oznaka ATC: C02KX01

#### Mehanizem delovanja

Bosentan je dvojni antagonist endotelinskih receptorjev (ERA – *Endothelin Receptor Antagonist*) z afiniteto za endotelinske receptorje A in B (ETA in ETB). 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 ETA in ETB, ki se nahajajo v endoteliju in gladko-mišičnih celicah obtočil. Koncentracije ET-1 v tkivih in plazmi so povišane pri različnih srčno-žilnih boleznih in boleznih vezivnega tkiva, vključno pljučni arterijski hipertenziji, sklerodermi, akutnem in kroničnem srčnem popuščanju, ishēmiji miokarda, sistemski hipertenziji in aterosklerozi, kar kaže na patogeno vlogo ET-1 pri teh boleznih. Pri pljučni arterijski hipertenziji in srčnem popuščanju, če ni antagonizma na endotelinskih receptorjih, so povišane koncentracije ET-1 močno povezane z izrazitostjo in prognozo teh bolezni.

Bosentan tekmuje z vezavo ET-1 in drugih peptidov ET na receptorje ETA in ETB, z malo večjo afiniteto za receptorje ETA ( $K_i = 4,1\text{--}43$  nanomolov) kot za receptorje ETB ( $K_i = 38\text{--}730$  nanomolov). 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 pljučno arterijsko hipertenzijo funkcijskega razreda III-IV po klasifikaciji WHO (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 odmerki 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 po 12. tednu v prvi študiji in po 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 WHO in dispneje pri 95 bolnikih, ki so v randomiziranih, s placebom nadzorovanih študijah 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 izhodiščnim 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 izhodiščnim 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 pljučne arterijske hipertenzije. 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 kot funkcijski razred III po klasifikaciji WHO, 8 % pa kot razred IV. Zdravljenje z bosentanom je pri 42,4 % bolnikov povzročilo izboljšanje funkcijskega razreda po klasifikaciji WHO (placebo 30,4 %). Skupna sprememba funkcijskega razreda po klasifikaciji WHO 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 v primerjavi s 37,1 % pri placebu,  $p = 0,0015$ ).

V randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, s placebom nadzirani študiji (AC-052-364; EARLY) je 185 bolnikov s PAH II. funkcijskega razreda po WHO (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 sildenafil (n = 29). Dodatna primarna cilja sta bila sprememba od izhodiščne vrednosti pri pljučno-žilnem upor (PŽU) v odstotkih in sprememba prehojene razdalje v 6 minutah hoje od izhodiščne vrednosti do 6. meseca proti placebu. Spodnja preglednica kaže pred-specified analize protokola.

	PŽU (din.sek/cm <sup>5</sup> )		Razdalja, prehojena v 6 minutah (m)	
	Placebo (n=88)	Bosentan (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Izhodiščna vrednost (IV); srednja vrednost	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Sprememba od IV; srednja vrednost	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Učinek zdravljenja	-22,6 %		19	
95 % IZ	-34, -10		-4, 42	
vrednost P	< 0,0001		0,0758	

PŽU = pljučno-žilni upor

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 % 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 ki so prešli s placeba na bosentan v fazi odprtega podaljšanja študije EARLY. Povprečno trajanje izpostavljenosti zdravljenju z bosentanom je bilo  $3,6 \pm 1,8$  let (do 6,1 let), pri čemer je bilo 73 % bolnikov zdravljenih vsaj 3 leta in 62 % vsaj 4 leta. Bolniki so lahko prejeli dodatno zdravljenje PAH, kot je bilo potrebno v odprtem podaljšku. Večina bolnikov je bila diagnosticirana z idiopatsko ali podedovano pljučno arterijsko hipertenzijo (61 %). Na splošno je 78 % bolnikov ostalo v II. funkcijskem razredu po merilih WHO. Ocena preživetja po metodi Kaplan-Meier je bila 90 % 3 leta in 85 % 4 leta po začetku zdravljenja. V istih časovnih točkah ni prišlo do poslabšanja PAH pri 88 % in 79 % bolnikov (opredeljenega 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 podaljška, niso znani.

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, povezanim s kongenitalno srčno boleznijo, 4 tedne prejeli bosentan 62,5 mg dvakrat na dan, nato pa nadaljnjih 12 tednov 125 mg dvakrat na dan ( $n = 37$ , med katerimi jih je imelo 31 pretežno desno-levi dvosmerni 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 ( $n = 17$  bolnikov), 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 odražalo izboljšanje zmogljivosti bolnikov za telesno vadbo. 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 šestnajst 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. So pa 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 jih zdravili z bosentanom, dolgoročno spremljali vitalno stanje. Povprečno trajanje izpostavljenosti bosentanu je bilo  $1,9 \text{ let} \pm 0,7 \text{ let}$  (najmanj: 0,1 leta; največ: 3,3 leta), bolnike pa so opazovali povprečno  $2,0 \pm 0,6 \text{ let}$ . Pri večini bolnikov so ugotovili primarno pljučno hipertenzijo (72 %) in so bili v III funkcijskem razredu po merilih WHO (84 %). V tej skupni populaciji je bila pa 1 letu zdravljenja z bosentanom ocena preživetja po metodi Kaplan-Meier 93 %, po 2 letih zdravljenja pa 84 %. 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 vplivalo zdravljenje z epoprostenolom.

### Študije pri otrocih s pljučno arterijsko hipertenzijo

Pri otrocih s pljučno hipertenzijo so opravili eno študijo. Bosentan so ocenili v odprti nenadzorovani študiji pri 19 pediatričnih bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo (AC-052-356 [BREATHE-3]: 10 bolnikov s primarno pljučno hipertenzijo in 9 bolnikov s pljučno arterijsko hipertenzijo, povezano s prirojenimi boleznimi srca). Ta študija je bila zasnovana predvsem kot farmakokinetična študija (glejte poglavje 5.2). Bolnike so razvrstili v tri skupine glede na telesno maso in jim glede na razvrstitev določili odmerek, ki so ga prejeli 12 tednov. Polovica bolnikov v vsaki skupini je že prejela epoprostenol intravensko, odmerek epoprostenola je med trajanjem študije ostal nespremenjen. Bolniki so bili stari od 3 do 15 let. Bolniki so bili izhodiščno po klasifikaciji WHO v funkcijskem razredu II ( $n = 15$  bolnikov, 79 %) ali razredu III ( $n = 4$  bolniki, 21 %).

Hemodinamske kazalce so merili pri 17 bolnikih. Povprečno povečanje srčnega indeksa od izhodiščne vrednosti je bilo  $0,5 \text{ l/min/m}^2$ , povprečno znižanje povprečnega pljučnega arterijskega tlaka je bilo 8 mm Hg in povprečno zmanjšanje PŽU  $389 \text{ din} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ . 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.

### 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 vzporedne skupine primerjali bosentan s placebom pri 33 bolnikih s hudo pljučno arterijsko hipertenzijo, 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.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Pri zdravih osebah je farmakokinetika bosentana odvisna od odmerka in časa. Očistek in volumen porazdelitve se 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<sub>max</sub> 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<sub>ss</sub>) približno 18 litrov.

### Biotransformacija in izločanje

Po enkratnem intravenskem odmerku 250 mg je bil očistek 8,2 l/h. Končni razpolovni čas izločanja (t<sub>1/2</sub>) 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 urin.

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 črpalke 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 povišal 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. Za otroke, mlajše

od 2 let, farmakokinetičnih podatkov ni na voljo.

### Otroci

Farmakokinetiko enkratnega in večkratnih peroralnih odmerkov so preučevali pri pediatričnih bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo. Njihove odmerke so določili na podlagi telesne mase (glejte poglavje 5.1, AC-052-356 [BREATHE-3]). Izpostavljenost bosentanu se je manjšala s časom na način, ki se je ujema z znanimi samoindukcijskimi lastnostmi bosentana. Srednje vrednosti AUC (CV %) bosentana pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli odmerke 31, 25, 62,5 ter 125 mg dvakrat na dan, so bile 3.496 (49), 5.428 (79) oziroma 6.124 (27) ng·h/ml in so bile nižje kot vrednost 8.149 (47) ng·h/ml, izmerjena pri odraslih bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo, 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 drugi študiji farmakokinetike (AC-052-365 [FUTURE 1]) je 36 pediatričnih bolnikov starih 2–11 let s PAH prejelo 2 in 4 mg/kg dvakrat na dan v obliki disperzibilne tablete. Sorazmernosti odmerka niso opazili. Koncentracije bosentana v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja so bile pri peroralnih odmerkih 2 in 4 mg/kg podobne. AUC<sub>τ</sub> je bil 3,577 ng·h/ml za 2 mg/kg dvakrat na dan in 3,371 ng·h/ml za 4 mg/kg dvakrat na dan. Povprečna izpostavljenost bosentanu pri pediatričnih 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. Na podlagi izsledkov študij BREATHE-3 in FUTURE 1 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 ne bodo povzročili večje izpostavljenosti bosentanu pri pediatričnih bolnikih.

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 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.

Farmakokinetike bosentana pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter razreda B ali C po klasifikaciji Child-Pugh niso raziskali. Zdravilo Bosentan Sandoz je zato pri tej skupini bolnikov kontraindicirano (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 preko obdobja 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).

V študijah plodnosti na podganjih samcih in samicah pri plazemskih koncentracijah, 21-krat (pri samcih) in 43-krat (pri samicah) višje od pričakovane terapevtske ravni pri ljudeh, niso opazili nobenih učinkov na število, gibljivost in preživetje spermijev ali na uspešnost parjenja ali plodnost, niti ni bilo nobenega neželenega učinka na razvoj zarodka pred ugnездitvijo ali na ugnездitev samo.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete:

koruzni škrob  
predgeliran koruzni škrob  
natrijev karboksimetilškrob tipa A  
povidon K-30  
poloksamer 188  
koloidni silicijev dioksid  
glicerildibehinat  
magnezijev stearat (E470b)

#### 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**

Neprozorni PVC/PVdC–aluminij pretisni omot s po 14 filmsko obloženimi tabletami. Škatle vsebujejo 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**

Sandoz farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/14/00304/001-006

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

Datum prve odobritve: 29.07.2014

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

19.10.2016