

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bosentan Accord 62,5 mg
Filmtabletten

Bosentan Accord 125 mg
Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 62,5 mg
Bosentan (als Monohydrat).

Jede Filmtablette enthält 125 mg
Bosentan (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen
Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Bosentan Accord 62,5 mg Filmtablett-
letten:

Hellorange, runde, bikonvexe Film-
tablette mit einem Durchmesser von
ungefähr 6,20 mm, auf einer Seite
mit Prägung „IB1“ versehen und glatt
auf der anderen Seite.

Bosentan Accord 125 mg Filmtablett-
letten:

Hellorange, ovale, bikonvexe Film-
tablette, ungefähr 11,00 mm lang und
5,00 mm breit, auf einer Seite mit
Prägung „IB2“ versehen und glatt auf
der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung der pulmonal arteriellen
Hypertonie (PAH) zur Verbesserung
der körperlichen Belastbarkeit und
der Symptome bei Patienten mit der
funktionellen WHO-Klasse III. Die
Wirksamkeit wurde nachgewiesen bei:

- Primärer (idiopathischer und erb-
licher) pulmonal arterieller Hyper-
tonie
- Sekundärer pulmonal arterieller
Hypertonie in Assoziation mit Skle-
rodermie ohne signifikante inter-
stitielle Lungenerkrankung
- Pulmonal arterieller Hypertonie in
Assoziation mit kongenitalen Herz-
fehlern und Eisenmenger-Physio-
logie

Verbesserungen des Krankheitsbildes
wurden ebenso bei Patienten mit pul-
monal arterieller Hypertonie der funk-
tionellen WHO-/NYHA-Klasse II ge-
zeigt (siehe Abschnitt 5.1).

Bosentan-Tabletten sind außerdem
indiziert zur Reduzierung der Anzahl
neuer digitaler Ulzerationen bei Pa-
tienten mit systemischer Sklerose und
bei Patienten, die an digitalen Ulze-
rationen leiden (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der AnwendungArt der Anwendung

Die Tabletten werden morgens und
abends mit oder unabhängig von den
Mahlzeiten eingenommen. Die Film-
tabletten sind mit etwas Wasser ein-
zunehmen.

DosierungPulmonal arterielle Hypertonie

Die Behandlung sollte nur durch einen
Arzt eingeleitet und überwacht werden,
der in der Behandlung der pulmonal
arteriellen Hypertonie erfahren ist.

Erwachsene

Bei erwachsenen Patienten sollte die
Behandlung mit Bosentan Accord
mit einer Dosierung von zweimal täg-
lich 62,5 mg über einen Zeitraum von
4 Wochen begonnen werden und an-
schließend auf eine Erhaltungsdosis
von zweimal täglich 125 mg erhöht
werden. Die gleichen Empfehlungen
gelten für die Wiederaufnahme der
Behandlung mit Bosentan Accord
nach Therapieunterbrechung (siehe
Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Daten aus pharmakokinetischen Stu-
dien mit Kindern haben gezeigt, dass
die Plasmakonzentrationen von Bos-
entan bei Kindern mit PAH im Alter
von 1 bis 15 Jahren im Durchschnitt
niedriger waren als bei erwachsenen
Patienten und durch eine Steigerung
der Dosis von Bosentan-Tabletten
auf über 2 mg/kg Körpergewicht zwei-
mal täglich oder durch Steigerung
der Dosierungsfrequenz von zwei-
mal täglich auf dreimal täglich nicht
erhöht wurden (siehe Abschnitt 5.2).
Eine Erhöhung der Dosis oder der
Dosierungsfrequenz hat wahrschein-
lich keinen zusätzlichen klinischen
Nutzen.

Aufgrund dieser pharmakokinetischen
Befunde ist es unwahrscheinlich,
dass durch höhere Dosierungen eine
größere Wirksamkeit erzielt wird,
zumal nicht ausgeschlossen werden
kann, dass die Rate der Nebenwir-
kungen bei Kleinkindern ansteigt,
wenn die Dosis erhöht wird. Bei Kin-
dern im Alter von 2 Jahren oder älter
beträgt die empfohlene Start- und
Erhaltungsdosis daher 2 mg/kg Körper-
gewicht morgens und abends.

Es wurde keine klinische Studie durch-
geführt, um das Nutzen-Risiko-Ver-
hältnis der Dosierung von zweimal
täglich 2 mg/kg gegenüber zweimal
täglich 4 mg/kg Körpergewicht bei
Kindern zu evaluieren.

Für Kinder unter 2 Jahren liegen nur
begrenzte klinische Erfahrungen vor.

Handhabung im Fall einer klinischen Verschlechterung der PAH

Im Fall einer klinischen Verschlech-
terung (z. B. Abnahme der Gehstrecke
im 6-Minuten-Gehtest um mindestens
10 % im Vergleich zum Ausgangs-

wert vor der Behandlung) trotz einer
mindestens 8-wöchigen Behandlung
mit Bosentan Accord (Erhaltungsdosis
seit mindestens 4 Wochen) sollten
alternative Therapien in Erwägung
gezogen werden. Dennoch können
einige Patienten, die nach 8-wöchiger
Behandlung mit Bosentan Accord
nicht angesprochen haben, möglicher-
weise nach weiteren 4 bis 8 Behand-
lungswochen positiv auf die Behand-
lung ansprechen.

Im Fall einer späteren klinischen Ver-
schlechterung trotz einer Behand-
lung mit Bosentan (z. B. nach mehreren
Behandlungsmonaten) sollte eine
Neubewertung der Behandlung er-
folgen. Einige Patienten, die nicht
ausreichend auf die Bosentan Ac-
cord-Dosis von zweimal täglich 125 mg
ansprechen, können möglicherweise
ihre körperliche Belastbarkeit leicht
verbessern, wenn die Dosis auf zwei-
mal täglich 250 mg erhöht wird. Eine
sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung
sollte erfolgen und in Betracht ziehen,
dass die Leberfunktion dosisabhän-
gig ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Absetzen der Behandlung

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen
bei einem plötzlichen Absetzen von
Bosentan Accord bei Patienten mit
pulmonal arterieller Hypertonie. Es
gibt keine Hinweise auf einen akuten
Reboundeffekt. Dennoch sollte zur
Vermeidung einer möglichen schwe-
ren klinischen Verschlechterung in-
folge eines möglichen Reboundeffekts
eine stufenweise Reduzierung (Hal-
bierung der Dosis für 3 bis 7 Tage) in
Betracht gezogen werden. Es wird
empfohlen, eine engmaschige Über-
wachung während des Absetzens
durchzuführen.

Wenn ein Absetzen von Bosentan ent-
schieden wird, sollte das Absetzen
stufenweise erfolgen, während mit
einer alternativen Therapie begonnen
wird.

Systemische Sklerose mit bestehen-
den digitalen Ulzerationen

Die Behandlung sollte nur durch einen
Arzt eingeleitet und überwacht werden,
der in der Behandlung der systemi-
schen Sklerose erfahren ist.

Erwachsene

Die Behandlung mit Bosentan-Tab-
letten sollte mit einer Dosierung von
zweimal täglich 62,5 mg über einen
Zeitraum von 4 Wochen begonnen
werden und anschließend auf eine
Erhaltungsdosis von zweimal täglich
125 mg erhöht werden. Die gleichen
Empfehlungen gelten für die Wieder-
aufnahme der Behandlung mit Bos-
entan Accord nach Therapieunterbre-
chung (siehe Abschnitt 4.4).

Die Erfahrungen aus kontrollierten
klinischen Studien sind in diesem In-
dikationsbereich auf 6 Monate be-
grenzt (siehe Abschnitt 5.1).

Das Ansprechen des Patienten auf
die Behandlung und die Notwendig-
keit einer Fortsetzung der Therapie

sollten in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Es ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen, wobei insbesondere die Lebertoxizität von Bosentan zu berücksichtigen ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Kinder und Jugendliche

Für Patienten unter 18 Jahren liegen keine Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vor. Für Kleinkinder mit dieser Erkrankung liegen keine pharmakokinetischen Daten zu Bosentan Accord vor.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bosentan Accord ist bei mittleren bis schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen (d. h. Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Dialyse-Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Mittlere bis schwere Leberfunktionsstörung, d. h. Child-Pugh-Klasse B oder C (siehe Abschnitt 5.2)
- Vor Behandlungsbeginn Erhöhung der Leber-Aminotransferasewerte, d. h. Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT) auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes (siehe Abschnitt 4.4)
- Gleichzeitige Anwendung von Cyclosporin A (siehe Abschnitt 4.5)
- Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässigen Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Wirksamkeit von Bosentan Accord bei Patienten mit schwerer pulmonal arterieller Hypertonie ist nicht belegt. Bei Verschlechterung des klinischen Zustandes sollte die Umstellung auf eine für schwere Stadien der Erkrankung empfohlene Therapie

(z. B. Epoprostenol) in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Bosentan bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse I wurde nicht untersucht.

Die Behandlung mit Bosentan Accord sollte nur begonnen werden, wenn der systemische systolische Blutdruck höher als 85 mm Hg ist.

Es wurde nicht nachgewiesen, dass Bosentan Accord die Abheilung bereits bestehender digitaler Ulzerationen begünstigt.

Leberfunktion

Die mit Bosentan assoziierten Erhöhungen der Leber-Aminotransferasewerte, d. h. Aspartat- und Alanin-Aminotransferasen (AST und/oder ALT), sind dosisabhängig. Die Veränderungen der Leberenzymwerte

treten typischerweise innerhalb der ersten 26 Wochen der Behandlung auf. Sie können aber auch später während der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Diese Anstiege sind möglicherweise zum Teil auf die kompetitive Hemmung der Gallensalz-Ausscheidung aus Hepatozyten zurückzuführen. Jedoch sind wahrscheinlich auch andere Mechanismen, die noch nicht eindeutig nachgewiesen worden sind, am Auftreten von Leberfunktionsstörungen beteiligt. Eine Zytolyse infolge der Akkumulation von Bosentan in Hepatozyten mit möglicherweise schwerer Leberschädigung oder ein immunologischer Mechanismus sind nicht ausgeschlossen. Das Risiko für eine Leberfunktionsstörung kann möglicherweise auch erhöht sein, wenn Bosentan gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, die Inhibitoren der Gallensalz-Export-Pumpe sind, wie z. B. Rifampicin, Glibenclamid und Cyclosporin A (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Die Datenlage ist jedoch limitiert.

Die Leber-Aminotransferasewerte müssen vor Behandlungsbeginn und danach während der Behandlung mit Bosentan-Tabletten monatlich gemessen werden. Zusätzlich müssen die Leber-Aminotransferasewerte 2 Wochen nach jeder Dosissteigerung gemessen werden.

Empfehlungen bei Erhöhung der ALT-/AST-Werte

ALT- und/oder AST-Werte	Behandlung und Kontrollempfehlungen
> 3 und ≤ 5 × ONW	Die Leber-Aminotransferasewerte sollten durch einen weiteren Leberenzymtest verifiziert werden. Bei Bestätigung des Befundes sollte individuell über die Fortführung der Therapie mit Bosentan Accord, eventuell mit einer reduzierten Dosis, oder über das Absetzen der Bosentan Accord entschieden werden (siehe Abschnitt 4.2). Weitere Kontrollen der Aminotransferasewerte sollten mindestens alle 2 Wochen durchgeführt werden. Wenn die Aminotransferasewerte auf den Stand vor Behandlungsbeginn zurückgegangen sind, sollte eine Fortsetzung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Bosentan-Tabletten gemäß den unten aufgeführten Bedingungen in Betracht gezogen werden.
> 5 und ≤ 8 × ONW	Die Leber-Aminotransferasewerte sollten durch einen weiteren Leberenzymtest verifiziert werden. Bei Bestätigung des Befundes sollte das Arzneimittel abgesetzt und die Kontrolle der Aminotransferasewerte mindestens alle 2 Wochen durchgeführt werden. Wenn die Aminotransferasewerte auf den Stand vor Behandlungsbeginn zurückgegangen sind, sollte eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Bosentan-Tabletten gemäß der unten aufgeführten Bedingungen in Betracht gezogen werden.
> 8 × ONW	Das Arzneimittel muss abgesetzt werden. Die Behandlung darf nicht wieder aufgenommen werden.

Bei den assoziierten klinischen Symptomen einer Leberschädigung, d. h. Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Bauchschmerzen, Gelbsucht, ungewöhnlicher Lethargie oder Ermüdung, grippeartigen Beschwerden (Arthralgie, Myalgie, Fieber), muss die Behandlung abgebrochen werden. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Bosentan-Tabletten darf nicht in Betracht gezogen werden.

Wiederaufnahme der Behandlung

Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Bosentan-Tabletten sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der mögliche Nutzen einer Behandlung mit Bosentan-Tabletten die möglichen Risiken überwiegt und wenn die Leber-Aminotransferasewerte auf den Stand vor Behandlungsbeginn zurückgegangen sind. Es wird empfohlen, einen Hepatologen hinzuzuziehen. Bei einer Wiederaufnahme der Behandlung sind die Hinweise in Abschnitt 4.2 zu befolgen. **Nach erfolgter Wiederaufnahme der Behandlung müssen die Aminotransferasewerte innerhalb der ersten 3 Tage kontrolliert werden, dann nochmals nach weiteren 2 Wochen und danach entsprechend der oben aufgeführten Empfehlungen.**

ONW = Oberer Normwert

Hämoglobinkonzentration

Die Behandlung mit Bosentan war mit dosisabhängigen Erniedrigungen der Hämoglobinkonzentration assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). In plazebo-kontrollierten Studien waren die mit Bosentan in Zusammenhang stehenden erniedrigten Hämoglobinkonzentrationen nicht progredient und stabilisierten sich nach den ersten 4 bis 12 Wochen nach Behandlungsbeginn. Es wird empfohlen, die Hämoglobinkonzentration vor Behandlungsbeginn, in monatlichem Abstand während der ersten 4 Behandlungsmonate und danach vierteljährlich zu überprüfen. Bei klinisch relevanter Erniedrigung der Hämoglobinkonzentration sollten in weiteren Bewertungen und Untersuchungen die Ursache und Notwendigkeit einer spezifischen Behandlung geklärt werden. Nach Markteinführung wurden Fälle von Anämien beschrieben, die Bluttransfusionen erforderten (siehe Abschnitt 4.8).

Frauen im gebärfähigen Alter

Da Bosentan-Tabletten hormonelle Kontrazeptiva wirkungslos machen können, und unter Berücksichtigung des Risikos einer Verschlechterung der pulmonalen Hypertonie im Rahmen einer Schwangerschaft, sowie unter Berücksichtigung der teratogenen Effekte, die bei Tieren beobachtet wurden,

- darf Bosentan Accord bei Frauen im gebärfähigen Alter nur dann eingenommen werden, wenn zuverlässige Verhütungsmethoden angewendet werden und wenn ein Schwangerschaftstest vor Behandlungsbeginn negativ ist
- dürfen hormonale Kontrazeptiva nicht als alleinige Verhütungsmethode während der Behandlung mit Bosentan Accord eingesetzt werden
- sind monatliche Schwangerschaftstests während der Behandlung zu empfehlen, um die Früherkennung einer Schwangerschaft zu ermöglichen.

Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.5 und 4.6.

Pulmonale veno-okklusive Krankheit

Es gibt Fallberichte über Lungenödeme, die nach Anwendung von Vasodilanzien (hauptsächlich Prostazykline) bei Patienten mit einer pulmonalen veno-okklusiven Erkrankung auftraten. Daher sollte, falls nach Anwendung von Bosentan bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie Symptome eines Lungenödems auftreten, die Möglichkeit einer assoziierten veno-okklusiven Erkrankung in Betracht gezogen werden. Nach der Markteinführung wurden Lungenödeme bei mit Bosentan behandelten Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer pulmonalen veno-okklusiven Krankheit selten berichtet.

Anwendung bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie und begleitender Linksherzinsuffizienz

Bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie und begleitender Linksherzinsuffizienz wurde keine spezifische Studie durchgeführt. Jedoch wurden 1611 Patienten (804 Bosentan- und 807 Plazebo-Patienten) mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz (CHF) über einen mittleren Zeitraum von 1,5 Jahren in einer plazebo-kontrollierten Studie behandelt (AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]-Studie). In dieser Studie kam es während der ersten 4 – 8 Wochen der Bosentan-Behandlung zu einer frühen erhöhten Hospitalisierungsrate aufgrund von CHF, deren Ursache eine erhöhte Flüssigkeitsretention sein könnte. In dieser Studie manifestierte sich die Flüssigkeitsretention durch eine frühe Gewichtszunahme, eine erniedrigte Hämoglobinkonzentration und eine erhöhte Inzidenz von Beinödemen. Bei Studienende war zwischen Bosentan- und Plazebo-Patienten insgesamt weder ein Unterschied in Bezug auf Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz noch in Bezug auf die Mortalität zu beobachten. Daher wird empfohlen, Patienten auf Anzeichen einer Flüssigkeitsretention (z. B. Gewichtszunahme) zu überwachen, insbesondere dann, wenn gleichzeitig eine schwere systolische Dysfunktion vorliegt. In einem solchen Fall empfiehlt sich die Aufnahme einer Diuretika-Behandlung oder die Erhöhung der jeweils aktuellen Diuretikadosis. Bei Patienten, die Anzeichen einer Flüssigkeitsretention aufweisen, empfiehlt sich die Behandlung mit Diuretika vor Behandlungsbeginn mit Bosentan Accord.

Anwendung bei pulmonal arterieller Hypertonie in Assoziation mit HIV-Infektion

Die Erfahrungen aus klinischen Studien zur Behandlung von Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie in Assoziation mit HIV-Infektion, die mit antiretroviralen Arzneimitteln behandelt wurden, sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.1). Eine Wechselwirkungsstudie mit Bosentan und Lopinavir/Ritonavir zeigte bei gesunden Probanden erhöhte Plasmakonzentrationen von Bosentan, wobei die höchsten Spiegel in den ersten 4 Behandlungstagen auftraten (siehe Abschnitt 4.5). Wenn bei Patienten unter Therapie mit Ritonavir-verstärkten Proteaseinhibitoren eine Behandlung mit Bosentan Accord eingeleitet wird, sollte die Verträglichkeit von Bosentan Accord engmaschig kontrolliert werden, zu Beginn der Behandlung insbesondere hinsichtlich der Leberfunktionswerte und des Risikos eines Blutdruckabfalls. Ein erhöhtes Risiko für eine Leberschädigung und hämatologische Nebenwirkungen kann bei Dauertherapie mit Bosentan Accord in Kombination mit antiretroviralen Arzneimitteln nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der induzierenden Wirkung von Bosentan auf CYP450-Isoenzyme besteht die Möglichkeit

von Interaktionen, die die Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie beeinträchtigen könnten (siehe Abschnitt 4.5). Daher sollten diese Patienten auch bezüglich ihrer HIV-Infektion engmaschig kontrolliert werden.

Anwendung bei pulmonaler Hypertonie in Assoziation mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Bosentan wurde im Rahmen einer nicht-kontrollierten, explorativen, Studie mit 11 Patienten mit pulmonaler Hypertonie in Assoziation mit schwerer COPD (Stadium III der GOLD-Klassifikation) über einen Zeitraum von 12 Wochen untersucht. Es wurde eine Zunahme des Atemminutenvolumens und eine Abnahme der Sauerstoffsättigung beobachtet. Das häufigste unerwünschte Ereignis war Dyspnoe, die sich nach Absetzen von Bosentan wieder zurückbildete.

Die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Bosentan Accord und Cyclosporin A ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Bosentan Accord mit Glibenclamid, Flucanazol oder Rifampicin wird nicht empfohlen. Für weitere Details siehe Abschnitt 4.5.

Gleichzeitige Anwendung eines CYP3A4-Inhibitors und eines CYP2C9-Inhibitors mit Bosentan Accord sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bosentan ist ein Induktor der Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2C9 und CYP3A4. *In-vitro*-Daten legen auch eine Induktion von CYP2C19 nahe. Folglich werden die Plasmakonzentrationen der durch diese Isoenzyme metabolisierten Substanzen bei gleichzeitiger Einnahme von Bosentan Accord gesenkt. Die Möglichkeit einer veränderten Wirksamkeit der durch diese Isoenzyme metabolisierten Arzneimittel sollte in Betracht gezogen werden. Eine Dosisanpassung dieser Arzneimittel kann nach Beginn, Dosisänderung oder Absetzen einer gleichzeitigen Behandlung mit Bosentan Accord erforderlich werden.

Bosentan wird durch CYP2C9 und CYP3A4 metabolisiert. Eine Hemmung dieser Isoenzyme kann die Plasmakonzentration von Bosentan erhöhen (siehe Ketoconazol). Der Einfluss von CYP2C9-Inhibitoren auf die Bosentan-Konzentration wurde nicht untersucht. Eine solche Kombination sollte nur mit Vorsicht angewendet werden.

Fluconazol und andere CYP2C9- und CYP3A4-Inhibitoren: Die gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol, das überwiegend CYP2C9 inhibiert,

jedoch in gewissem Ausmaß auch CYP3A4, könnte zu starken Erhöhungen der Plasmakonzentrationen von Bosentan führen. Diese Kombination wird nicht empfohlen. Aus dem gleichen Grund wird die gleichzeitige Verabreichung sowohl eines potenten CYP3A4-Inhibitors (wie Ketoconazol, Itraconazol oder Ritonavir) als auch eines CYP2C9-Inhibitors (wie Voriconazol) mit Bosentan Accord nicht empfohlen.

Cyclosporin A: Die gleichzeitige Verabreichung von Bosentan Accord und Cyclosporin A (einem Kalzineurininhibitor) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei gleichzeitiger Anwendung waren die initialen Tal-Plasmakonzentrationen von Bosentan ungefähr 30-fach höher als nach alleiniger Verabreichung von Bosentan. Im Steady-State waren die Bosentan-Plasmakonzentrationen 3- bis 4-fach höher als nach alleiniger Verabreichung von Bosentan. Der Mechanismus dieser Interaktion beruht höchstwahrscheinlich auf einer Hemmung der durch Transportproteine vermittelten Aufnahme von Bosentan in die Hepatozyten durch Cyclosporin A. Die Plasmakonzentrationen von Cyclosporin A (ein CYP3A4-Substrat) nahmen um ungefähr 50 % ab. Dies ist höchstwahrscheinlich auf die Induktion von CYP3A4 durch Bosentan zurückzuführen.

Tacrolimus, Sirolimus: Die gleichzeitige Verabreichung von Tacrolimus oder Sirolimus und Bosentan Accord wurde beim Menschen nicht untersucht. In Analogie zur gleichzeitigen Anwendung von Cyclosporin A könnte die gleichzeitige Anwendung von Tacrolimus oder Sirolimus und Bosentan Accord zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Bosentan führen. Die Plasmakonzentrationen von Tacrolimus oder Sirolimus könnten durch die gleichzeitige Verabreichung von Bosentan Accord abfallen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Bosentan Accord mit Tacrolimus oder Sirolimus nicht empfohlen. Patienten, die eine Kombinationstherapie benötigen, sollten zur Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen engmaschig überwacht und die Plasmakonzentrationen von Tacrolimus und Sirolimus engmaschig kontrolliert werden.

Glibenclamid: Die gleichzeitige Verabreichung von zweimal täglich 125 mg Bosentan über 5 Tage führte zu einer Erniedrigung der Plasmakonzentrationen von Glibenclamid (einem CYP3A4-Substrat) um 40 % mit möglicherweise signifikant erniedrigter hypoglykämischer Wirkung. Die Plasmakonzentrationen von Bosentan waren um 29 % erniedrigt. Darüber hinaus wurde bei Patienten, die diese Kombination erhielten, eine erhöhte Inzidenz von Aminotransferaserhöhungen beobachtet. Sowohl Glibenclamid als auch Bosentan hemmen die Gallensalz-Export-Pumpe, was die erhöhten Aminotransferaserwerte erklären könnte. Diese Kombination sollte nicht angewendet werden. Es liegen keine

Daten zu Wechselwirkungen mit anderen Sulfonylharnstoffen vor.

Rifampicin: Bei 9 gesunden Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung von zweimal täglich 125 mg Bosentan während 7 Tagen mit Rifampicin, einem starken Induktor von CYP2C9 und CYP3A4, zu einer Erniedrigung der Plasmakonzentration von Bosentan um 58 %. In einem einzelnen Fall betrug die Erniedrigung fast 90 %. Infolge dessen ist eine signifikant reduzierte Wirksamkeit von Bosentan zu erwarten, wenn es gleichzeitig mit Rifampicin verabreicht wird. Die gleichzeitige Anwendung von Bosentan Accord und Rifampicin wird nicht empfohlen. Daten zu anderen CYP3A4-Induktoren, wie z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Johanniskraut liegen nicht vor, aber bei ihrer gleichzeitigen Verabreichung ist eine reduzierte systemische Verfügbarkeit von Bosentan zu erwarten. Eine klinisch relevante Reduktion der Wirksamkeit kann nicht ausgeschlossen werden.

Lopinavir/Ritonavir (und andere Ritonavir-verstärkte Proteaseinhibitoren): Die gleichzeitige Verabreichung von zweimal täglich 125 mg Bosentan und zweimal täglich 400/100 mg Lopinavir/Ritonavir über 9,5 Tage führte bei gesunden Probanden zu einer ungefähr 48-fach höheren initialen Tal-Plasmakonzentrationen von Bosentan als nach alleiniger Verabreichung von Bosentan. An Tag 9 waren die Plasmakonzentrationen von Bosentan ungefähr 5-fach höher als nach alleiniger Verabreichung von Bosentan. Diese Interaktion ist höchstwahrscheinlich auf die Hemmung der durch Transportproteine vermittelten Aufnahme von Bosentan in die Hepatozyten durch Ritonavir sowie der Hemmung von CYP3A4 und der daraus resultierenden Abnahme der Clearance von Bosentan zurückzuführen.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Lopinavir/Ritonavir oder anderen Ritonavir-verstärkten Proteaseinhibitoren sollte die Verträglichkeit von Bosentan Accord überwacht werden. Nach gleichzeitiger Verabreichung mit Bosentan über 9,5 Tage waren die Plasmaspiegel von Lopinavir und Ritonavir in einem klinisch nicht signifikanten Ausmaß (um ungefähr 14 % bzw. 17 %) erniedrigt. Es könnte jedoch sein, dass die vollständige Induktion durch Bosentan noch nicht erreicht war, so dass eine weitere Abnahme des Plasmaspiegels der Proteaseinhibitoren nicht auszuschließen ist. Eine angemessene Überwachung der HIV-Therapie wird empfohlen. Ähnliche Effekte sind für andere Ritonavir-verstärkte Proteaseinhibitoren zu erwarten (siehe Abschnitt 4.4).

Andere antiretrovirale Arzneimittel: Aufgrund mangelnder Daten können keine spezifischen Empfehlungen hinsichtlich anderer verfügbarer antiretroviraler Arzneimittel gemacht werden. Die Kombination von Nevirapin und Bosentan wird aufgrund der ausgeprägten Hepatotoxizität

von Nevirapin, die additive Effekte bezüglich der Lebertoxizität von Bosentan haben könnte, nicht empfohlen.

Hormonale Kontrazeptiva: Die gleichzeitige Verabreichung von zweimal täglich 125 mg Bosentan über 7 Tage mit einer einzelnen Dosis eines oralen Kontrazeptivums, das 1 mg Norethisteron und 35 µg Ethinylestradiol enthielt, führte zu einer Erniedrigung der AUC von Norethisteron und Ethinylestradiol um 14 % bzw. 31 %. Allerdings betrug bei einzelnen Personen die Erniedrigung bis zu 56 % bzw. 66 %. Daher wird die alleinige Anwendung hormonaler Kontrazeptiva, unabhängig von der Darreichungsform (z. B. orale, injizierbare, transdermale oder implantierbare Formulierungen) nicht als wirksame und sichere Verhütungsmethode angesehen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Warfarin: Die gleichzeitige Verabreichung von zweimal täglich 500 mg Bosentan über 6 Tage führte zu einer Erniedrigung der Plasmakonzentrationen von S-Warfarin (einem CYP2C9-Substrat) und R-Warfarin (einem CYP3A4-Substrat) um 29 % bzw. 38 %. Klinische Erfahrungen über die gleichzeitige Verabreichung von Bosentan und Warfarin bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie zeigten keine klinisch signifikanten Veränderungen der International Normalized Ratio (INR) oder der Warfarin-Dosis (Vergleich Ausgangslage mit Ende der klinischen Studien). Außerdem wurde die Warfarin-Dosis während der Studien aufgrund von Veränderungen der INR oder aufgrund von Nebenwirkungen bei den mit Bosentan behandelten Patienten genau so oft verändert wie bei den Patienten der Placebo-Gruppe. Eine Dosisanpassung von Warfarin und ähnlichen oralen Antikoagulantien ist bei Beginn einer Therapie mit Bosentan nicht erforderlich, aber eine engmaschige Überwachung der INR wird insbesondere zu Behandlungsbeginn und während der Auftitrierung empfohlen.

Simvastatin: Die gleichzeitige Verabreichung von zweimal täglich 125 mg Bosentan während 5 Tagen senkte die Plasmakonzentrationen von Simvastatin (einem CYP3A4-Substrat) und dessen aktivem β -Hydroxysäure-Metaboliten um 34 % bzw. 46 %. Die Plasmakonzentrationen von Bosentan blieben bei der gleichzeitigen Verabreichung von Simvastatin unbeeinflusst. Die Überwachung der Cholesterinwerte und eine nachfolgende Dosisanpassung sollten in Betracht gezogen werden.

Ketoconazol: Die gleichzeitige Verabreichung von zweimal täglich 62,5 mg Bosentan während 6 Tagen mit Ketoconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, erhöhte die Plasmakonzentrationen von Bosentan auf ungefähr das Doppelte. Eine Dosisanpassung von Bosentan Accord ist nicht erforderlich. Obwohl durch *In-vivo*-Studien nicht belegt, sind ähnliche Erhöhungen der Bosentan-Plasmakonzentrationen mit anderen

potenten CYP3A4 Inhibitoren zu erwarten (wie z. B. Itraconazol oder Ritonavir). Bei gleichzeitiger Anwendung mit einem CYP3A4-Inhibitor besteht jedoch für Patienten, die schlechte CYP2C9-Metabolisierer sind, ein Risiko für erhöhte Plasmakonzentrationen von Bosentan. Diese können stärker ausgeprägt sein, was zu potenziell schädlichen Nebenwirkungen führen kann.

Epoprostenol: Begrenzte Daten aus einer Studie (AC-052-356 [BREATHE-3]) bei 10 pädiatrischen Patienten, die mit einer Kombination von Bosentan und Epoprostenol behandelt wurden, belegen, dass sich die C_{max} - und AUC-Werte von Bosentan nach Verabreichung von Einzel- wie auch von Mehrfachdosen bei Patienten mit oder ohne kontinuierliche Infusion von Epoprostenol ähnlich waren (siehe Abschnitt 5.1).

Sildenafil: Die gleichzeitige Verabreichung von zweimal täglich 125 mg Bosentan (Steady-state) mit dreimal täglich 80 mg Sildenafil (Steady-state) während 6 Tagen bei gesunden Probanden führte zu einer Erniedrigung der AUC von Sildenafil um 63 % und einer Erhöhung der AUC von Bosentan um 50 %. Es wird empfohlen, eine gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht einzusetzen.

Digoxin: Die gleichzeitige Verabreichung von zweimal täglich 500 mg Bosentan mit Digoxin über 7 Tage führte zu einer Erniedrigung der AUC, C_{max} und C_{min} von Digoxin um 12 %, 9 % bzw. 23 %. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist möglicherweise auf eine Induktion von P-Glykoprotein zurückzuführen. Diese Wechselwirkung hat wahrscheinlich keine klinische Relevanz.

Tadalafil: Nach mehreren Dosen der gleichzeitigen Verabreichung von Bosentan und Tadalafil reduzierte Bosentan (zweimal täglich 125 mg) die systemische Verfügbarkeit von Tadalafil (einmal täglich 40 mg) um 42 % und den C_{max} von Tadalafil um 27 %. Tadalafil beeinträchtigte die Verfügbarkeit (AUC und C_{max}) von Bosentan bzw. seinen Metaboliten nicht.

Kinder und Jugendliche:

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität (Teratogenität, Embryotoxizität, siehe Abschnitt 5.3) gezeigt. Es liegen keine verlässlichen Daten zur Anwendung von Bosentan bei Schwangeren vor. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist weiterhin nicht bekannt. Bosentan Accord ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter

Bevor eine Behandlung mit Bosentan Accord bei Frauen im gebärfähigen Alter begonnen wird, sollte eine bestehende Schwangerschaft ausgeschlossen, die Patientin angemessen über wirksame und sichere Verhütungsmethoden informiert und eine zuverlässige Empfängnisverhütung begonnen werden. Patientinnen und Verordner müssen sich bewusst sein, dass aufgrund möglicher pharmakokinetischer Wechselwirkungen Bosentan Accord hormonelle Kontrazeptiva wirkungslos machen kann (siehe Abschnitt 4.5). Deshalb sollten Frauen im gebärfähigen Alter hormonelle Kontrazeptiva (einschließlich oraler, injizierbarer, transdermaler oder implantierbarer Formulierungen) nicht als alleinige Verhütungsmethode einsetzen, sondern eine zusätzliche oder eine andere wirksame und sichere Verhütungsmethode anwenden. Bei Zweifeln, welche Verhütungsmethoden einer individuellen Patientin zu empfehlen sind, sollte konsiliarisch ein Gynäkologe hinzugezogen werden. Da während einer Bosentan Accord-Therapie hormonale Kontrazeptiva möglicherweise versagen und man auch bedenken muss, dass im Rahmen einer Schwangerschaft ein Risiko für eine schwerwiegende Verschlechterung einer pulmonalen Hypertonie besteht, wird empfohlen, während der Behandlung mit Bosentan Accord monatliche Schwangerschaftstests durchzuführen, um eine eingetretene Schwangerschaft frühzeitig zu erkennen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bosentan in die Muttermilch übergeht. Stillen wird während einer Behandlung mit Bosentan Accord nicht empfohlen.

Fertilität

Studien zu Fertilität an Ratten zeigten keine Auswirkungen auf die Spermien-Parameter oder auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). In einer Studie, bei der der Einfluss von Bosentan auf die testikuläre Funktion bei männlichen PAH-Patienten untersucht wurde, zeigten 8 von 24 Patienten eine verminderte Spermienkonzentration von mindestens 42 % des Ausgangswertes nach 3 bzw. 6 Monaten Behandlung mit Bosentan. Basierend auf diesen Erkenntnissen und präklinischen Daten kann nicht ausgeschlossen werden, dass Bosentan eine nachteilige Wirkung auf die Spermatogenese bei Männern haben könnte. Bei Jungen kann eine langfristige Auswirkung auf die Fruchtbarkeit nach der Behandlung mit Bosentan nicht ausgeschlossen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine spezifischen Studien durchgeführt, um den Einfluss von Bosentan Accord auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu beurteilen. Allerdings kann Bosentan Accord Hypotonie mit Symptomen wie Benommenheit, verschwommenem Sehen oder Synkopen verursachen, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen könnte.

4.8 Nebenwirkungen

In 20 plazebokontrollierten Studien, mit vielfältigen therapeutischen Indikationen, wurden 2486 Patienten mit Bosentan in Dosierungen von 100 mg bis 2000 mg täglich und 1838 Patienten mit Plazebo behandelt. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 45 Wochen. Nebenwirkungen wurden als Ereignisse, vorkommend bei mindestens 1 % der mit Bosentan behandelten Patienten und mit einer mindestens um 0,5 % größeren Häufigkeit als die unter Plazebo-Behandlung, definiert. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (11,5 %), Ödeme/Flüssigkeitsretention (13,2 %), veränderte Leberwerte (10,9 %) und Anämie/Hämoglobin-Erniedrigung (9,9 %).

Die Behandlung mit Bosentan wurde mit dosisabhängigen Erhöhungen der Leber-Aminotransferasewerte und Erniedrigungen der Hämoglobinkonzentration assoziiert (siehe Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen in den 20 plazebokontrollierten Studien mit Bosentan und nach Markteinführung werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In jeder Häufigkeitsklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Klinisch relevante Unterschiede in den Nebenwirkungen zwischen der gesamten Datenmenge und den zugelassenen Indikationen wurden nicht beobachtet.

Siehe Tabelle 1 auf der folgenden Seite.

Nach Markteinführung wurden bei Patienten mit mehreren Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen seltene Fälle von ungeklärter Leberzirrhose nach langandauernder Behandlung mit Bosentan berichtet. Ebenfalls traten seltene Fälle von Leberversagen auf. Diese Fälle bestätigen die Bedeutung der strikten Einhaltung von monatlichen Leberenzymwert-Kontrollen während der Behandlung mit Bosentan (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	häufig	Anämie, erniedrigter Hämoglobinwert (siehe Abschnitt 4.4)
	nicht bekannt	Anämie oder erniedrigte Hämoglobinwerte, die eine Transfusion von Erythrozytenkonzentrat erfordern ¹
	gelegentlich	Thrombozytopenie ¹
	gelegentlich	Neutropenie, Leukopenie ¹
Erkrankungen des Immunsystems	häufig	Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Dermatitis, Juckreiz und Rash) ²
	selten	Anaphylaxie und/oder Angioödem ¹
Erkrankungen des Nervensystems	sehr häufig	Kopfschmerzen ³
	häufig	Synkopen ^{1,4}
Herzerkrankungen	häufig	Palpitationen ^{1,4}
Gefäßerkrankungen	häufig	Flush-Symptomatik
	häufig	Hypotonie ^{1,4}
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	häufig	Nasale Kongestion
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	häufig	Gastroösophagealer Reflux, Durchfall
Leber- und Gallenerkrankungen	sehr häufig	Veränderte Leberfunktionswerte, (siehe Abschnitt 4.4)
	gelegentlich	Aminotransferase-Erhöhung assoziiert mit Hepatitis (einschließlich möglicher Exazerbation einer zugrunde liegenden Hepatitis) und/oder Gelbsucht ¹ (siehe Abschnitt 4.4)
	selten	Leberzirrhose, Leberversagen ¹
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	häufig	Erythem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig	Ödeme, Flüssigkeitsretention ⁵
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Verschwommenes Sehen ¹

¹ Daten stammen aus der Beobachtung nach Markteinführung, Häufigkeiten basieren auf statistischer Modellierung von Daten aus plazebokontrollierten klinischen Studien.

² Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei 9,9 % der Patienten unter Bosentan und 9,1 % der Patienten unter Plazebo gemeldet.

³ Kopfschmerzen wurden bei 11,5 % der Patienten unter Bosentan und 9,8 % der Patienten unter Plazebo gemeldet.

⁴ Dieser Typ von Nebenwirkungen kann auch in Zusammenhang mit der zugrundeliegenden Erkrankung stehen.

⁵ Ödeme oder Flüssigkeitsretention wurden bei 13,2 % der Patienten unter Bosentan und 10,9 % der Patienten unter Plazebo gemeldet.

Kinder und Jugendliche

Nicht-kontrollierte Studien bei Kindern und Jugendlichen mit PAH (AC-052-356 [BREATHE-3]; AC-052-365 [FUTURE-1])

Das Sicherheitsprofil (BREATHE-3: n = 19, Bosentan zweimal täglich 2 mg/kg, Behandlungsdauer 12 Wochen; FUTURE-1: n = 36, Bosentan zweimal täglich 2 mg/kg über 4 Wochen, anschließend zweimal täglich 4 mg/kg; Behandlungsdauer 12 Wochen) war bei dieser Population demjenigen in den Zulassungsstudien für erwachsene Patienten mit PAH ähnlich. Die häufigsten Nebenwirkungen in BREATHE-3 waren Gesichtsrötung/Flush (21 %), Kopfschmerzen und veränderte Leberfunktionswerte (je 16 %). Die häufigsten Nebenwirkungen in FUTURE-1 waren Infektionen (33 %) und Bauchschmerzen/abdominelle Beschwerden (19 %). In der FUTURE-1-Studie wurden keine Erhöhungen der Leberenzymwerte gemeldet.

Laborwertveränderungen

Veränderungen der Leberfunktionswerte

Während der klinischen Studie traten dosisabhängige Erhöhungen der Leber-Aminotransferasewerte im Allgemeinen in den ersten 26 Wochen der Behandlung auf, entwickelten sich in der Regel allmählich und waren meist asymptomatisch. Nach Markteinführung wurden seltene Fälle von Leberzirrhose und Leberversagen berichtet.

Der Mechanismus dieser Nebenwirkung ist unklar. Diese Anstiege der Aminotransferasewerte können bei Fortsetzung der Behandlung mit der Erhaltungsdosis von Bosentan Accord oder nach Dosisreduktion spontan zurückgehen, jedoch kann ein Pausieren oder Absetzen erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

In den 20 zusammengefassten plazebokontrollierten Studien wurden Erhöhungen der Leber-Aminotransferasewerte bei 11,2 % der mit Bosentan behandelten Patienten – im Vergleich zu 2,4 % der Plazebo-Patienten – um ≥ 3 -Fachen des oberen Normwertes (ONW) beobachtet. Erhöhungen auf $\geq 8 \times$ ONW wurden bei 3,6 % der Patienten unter Bosentan

behandelten und 0,4 % der Patienten unter Plazebo beobachtet. Erhöhungen der Leber-Aminotransferasewerte waren mit erhöhtem Bilirubin ($\geq 2 \times$ ONW) assoziiert, ohne Nachweis einer Gallenstauung bei 0,2 % (5 Patienten) unter Bosentan und 0,3 % (6 Patienten) unter Plazebo.

Hämoglobin

Eine Abnahme der Hämoglobinkonzentration auf weniger als 10 g/dl des Anfangswertes wurde bei 8,0 % der mit Bosentan behandelten Patienten und 3,9 % der mit Plazebo behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

In der Sammelanalyse der Daten von 100 pädiatrischen PAH-Patienten aus nicht-kontrollierten Studien FUTURE-1/2 und FUTURE-3/Extension wurde über eine Abnahme der 15 Hämoglobinkonzentration vom Ausgangswert auf weniger als 10 g/dl bei 10,0 % der Patienten berichtet. Es gab keine Abnahme der Hämoglobinkonzentration auf Werte unter 8 g/dl. In der FUTURE-4-Studie entwickelten 6 der 13 mit Bosentan behandelten Neugeborenen mit PPHN während der Behandlung eine Abnahme der Hämoglobinwerte von innerhalb der Referenzwerte bei Behandlungsbeginn auf Werte unterhalb der unteren Normgrenze.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bosentan wurde gesunden Probanden als Einzeldosis von bis zu 2400 mg und Patienten mit einer anderen Erkrankung als pulmonaler Hypertonie in Dosierungen von bis zu 2000 mg/Tag über zwei Monate verabreicht. Die häufigste Nebenwirkung waren leichte bis mäßige Kopfschmerzen.

Eine massive Überdosierung kann zu einer ausgeprägten Hypotonie führen, die eine aktive Herz-Kreislauf-Unterstützung erforderlich macht. Nach Markteinführung wurde ein Fall einer Überdosierung von 10 000 mg Bosentan bei einem erwachsenen männlichen Patienten gemeldet. Dieser Patient litt unter Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Schwindelanfällen, Schweißausbrüchen und verschwommenem Sehen. Mit zusätzlichen blutdruckstützenden Maßnahmen erholte er sich innerhalb von 24 Stunden vollständig. Hinweis: Bosentan kann nicht durch Dialyse aus der systemischen Zirkulation entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antihypertonika, ATC-Code: C02KX01

Wirkmechanismus

Bosentan ist ein dualer Endothelin-Rezeptor-Antagonist (ERA) mit einer Affinität zu Endothelin-A- und -B (ET_A- und ET_B-) Rezeptoren. Bosentan verringert sowohl den pulmonalen als auch den systemischen Gefäßwiderstand, wodurch es zu einem Anstieg des Herzzeitvolumens ohne Anstieg der Herzfrequenz kommt.

Das Neurohormon Endothelin-1 (ET-1) zählt zu den stärksten bekannten Vasokonstriktoren und kann auch Fibrose, Zellproliferation, Herzhypertrophie und Remodelling fördern und ist proinflammatorisch. Diese Effekte werden durch die Bindung von Endothelin an ET_A- und ET_B-Rezeptoren vermittelt, die im Endothel und in glatten Gefäßmuskulzellen lokalisiert sind. Die ET-1-Konzentrationen im Gewebe und Plasma sind bei einigen kardiovaskulären Störungen und Bindegewebserkrankungen erhöht,

einschließlich pulmonal arterieller Hypertonie, Sklerodermie, akuter und chronischer Herzinsuffizienz, Myokardischämie, systemischer Hypertonie und Arteriosklerose, was eine pathogenetische Rolle von ET-1 bei diesen Erkrankungen nahelegt. Bei pulmonal arterieller Hypertonie und Herzinsuffizienz sind erhöhte ET-1-Konzentrationen, bei Abwesenheit eines Endothelin-Rezeptor-Antagonismus, eng mit Schweregrad und Prognose dieser Erkrankungen korreliert.

Bosentan konkurriert mit ET-1 und anderen ET-Peptiden um die Bindung an ET_A- und ET_B-Rezeptoren. Die Affinität zu ET_A-Rezeptoren (K_i = 4,1-43 nanomolar) ist etwas höher ist als zu ET_B-Rezeptoren (K_i = 38-730 nanomolar).

Bosentan antagonisiert spezifisch ET-Rezeptoren und bindet nicht an andere Rezeptoren.

Wirksamkeit**Tiermodelle**

In Tiermodellen zur pulmonalen Hypertonie führte die chronische orale Verabreichung von Bosentan zur Abnahme des pulmonalen Gefäßwiderstandes und Rückbildung der pulmonalen vaskulären und rechtsventrikulären Hypertrophie. In einem Tiermodell zur pulmonalen Fibrose führte Bosentan zur Reduktion von Kollagenablagerungen in der Lunge.

Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie

Zwei randomisierte, doppelblinde, multizentrische plazebokontrollierte Studien wurden bei 32 (Studie AC-052-351) und 213 (Studie AC-052-352 [BREATHE-1]) erwachsenen Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse III-IV durchgeführt (idiopathische/familiäre pulmonale Hypertonie oder PAH überwiegend in Assoziation mit Sklerodermie). Nach 4-wöchiger Behandlung mit zweimal täglich 62,5 mg Bosentan wurden in diesen Studien die Erhaltungsdosen von zweimal täglich 125 mg (in AC-052-351) und zweimal täglich 125 mg und 250 mg (in AC-052-352) untersucht.

Bosentan wurde zu der laufenden Therapie der Patienten hinzugefügt, die eine Kombination von Antikoagulanzen, Vasodilatoren (z. B. Kalzium-Antagonisten), Diuretika, Sauerstoff und Digoxin, nicht aber Epo-prostenol beinhalten konnte. Die Kontrollgruppe erhielt Plazebo zusätzlich zur laufenden Therapie.

Der primäre Endpunkt jeder Studie war die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke nach 12 Wochen bei der ersten Studie und nach 16 Wochen bei der zweiten Studie. In beiden Studien führte die Behandlung mit Bosentan zu signifikanten Steigerungen der körperlichen Belastbarkeit. Die plazebokorrigierten Steigerungen der Gehstrecke im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn betragen

76 Meter (p = 0,02; t-Test) bzw. 44 Meter (p = 0,0002; Mann-Whitney-U-Test), gemessen zum Zeitpunkt des primären Endpunktes der jeweiligen Studie. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit zweimal täglich 125 mg und zweimal täglich 250 mg waren statistisch nicht signifikant, jedoch gab es einen Trend zu einer verbesserten körperlichen Belastbarkeit bei der mit zweimal täglich 250 mg behandelten Gruppe.

Die Verbesserung der Gehstrecke war nach 4-wöchiger Behandlung erkennbar, nach 8-wöchiger Behandlung deutlich ausgeprägt und blieb bei einer bis zu 28 Wochen dauernden doppelblinden Behandlung erhalten, die bei einem Teil der Patienten durchgeführt wurde.

Eine retrospektive Responder-Analyse auf Basis der Veränderung der Gehstrecke, der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse und der Dyspnoe ergab bei 95 Patienten, die dem Dosisarm zweimal täglich 125 mg Bosentan in den plazebokontrollierten Studien randomisiert waren: In Woche 8 trat bei 66 Patienten eine Verbesserung auf, 22 waren stabil und bei 7 trat eine Verschlechterung auf. Von den 22 Patienten, die in Woche 8 stabil waren, trat bei 6 in Woche 12/16 eine Verbesserung und bei 4 eine Verschlechterung in Bezug auf den Ausgangswert auf. Von den 7 Patienten mit einer Verschlechterung in Woche 8 wiesen 3 eine Verbesserung in Woche 12/16 und 4 eine Verschlechterung in Bezug auf den Ausgangswert auf.

Nur in der ersten Studie wurden invasive hämodynamische Parameter beurteilt. Die Behandlung mit Bosentan führte zu einem deutlichen Anstieg des Herzindex, assoziiert mit einer signifikanten Reduktion des pulmonalarteriellen Drucks, des pulmonalen Gefäßwiderstands und des mittleren rechtsatrialen Drucks.

Die Behandlung mit Bosentan führte zu einer Reduktion der Symptome der pulmonal arteriellen Hypertonie. Bei den mit Bosentan behandelten Patienten verbesserte sich die Dyspnoe, die während der Gehstests gemessen wurde. Zu Beginn der Studie AC-052-352 wurden 92 % der 213 Patienten als funktioneller Schweregrad WHO-/NYHA-Klasse III und 8 % als Klasse IV eingestuft. Die Behandlung mit Bosentan führte bei 42,4 % der Patienten zu einer Verbesserung des funktionellen Schweregrads um eine WHO-/NYHA-Klasse (Plazebo 30,4 %). In beiden Studien war die gesamte Veränderung der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse bei den Bosentan-Patienten signifikant besser als bei den Plazebo-Patienten. Die Behandlung mit Bosentan war mit einer signifikanten Reduktion der Häufigkeit der klinischen Verschlechterung assoziiert im Vergleich zu Plazebo nach 28 Wochen (10,7 % bzw. 37,1 %; p = 0,0015).

In einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, plazebokontrollierten

Studie (AC-052-364 [EARLY]) erhielten 185 Patienten mit PAH der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse II (6-Minuten-Gehstrecke bei Studienbeginn durchschnittlich 435 Meter) 4 Wochen lang zweimal täglich 62,5 mg Bosentan, anschließend über 6 Monate zweimal täglich 125 mg (n = 93) oder Plazebo (n = 92). Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren hinsichtlich der PAH entweder nicht therapiert (n = 156) oder stabil auf Sildenafil eingestellt (n = 29). Gemeinsame primäre Endpunkte waren die prozentuale Veränderung des pulmonalen vaskulären Widerstandes (PVR) und die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke gegenüber dem Ausgangswert nach 6 Monaten im Vergleich zu Plazebo. Die nachstehende Tabelle 2 zeigt die im Prüfplan festgelegten untersuchten Parameter. Siehe Tabelle 2.

Die Behandlung mit Bosentan war mit einer Reduktion der Häufigkeit der klinischen Verschlechterung assoziiert, definiert als Kombination aus symptomatischer Krankheitsprogression, Hospitalisierung aufgrund von PAH und Tod, im Vergleich zu Plazebo (entsprechend einer Risikoreduktion von 77 %, 95 % KI 20 %–94 %, $p = 0,0114$). Der Behandlungseffekt wurde insbesondere durch eine Verbesserung im Bereich der symptomatischen Krankheitsprogression bestimmt. In der Bosentan-Gruppe wurde ein Patient wegen Verschlechterung der PAH hospitalisiert gegenüber drei Hospitalisierungen in der Plazebo-Gruppe. Während des 6-monatigen doppelblinden Studienzeitraums trat in jeder Behandlungsgruppe nur ein Todesfall auf, daher können keine Schlussfolgerungen hinsichtlich des Überlebens gezogen werden.

Langzeit-Daten wurden von allen 173 Patienten erhoben, die mit Bosentan in der kontrollierten Phase der EARLY-Studie behandelt wurden und/oder in ihrer offenen Verlängerungsstudie von Plazebo auf Bosentan umgestellt wurden. Die mittlere Dauer der Bosentan-Behandlung betrug $3,6 \pm 1,8$ Jahre (bis zu 6,1 Jahre), wobei 73 % der Patienten für mindestens 3 Jahre und 62 % für mindestens 4 Jahre behandelt wurden. Während der offenen Verlängerungsphase konnten die Patienten eine zusätzliche PAH-Behandlung nach Bedarf bekommen. Die

Mehrzahl der Patienten wurde als idiopathische oder erbliche pulmonal arterielle Hypertonie (61 %) diagnostiziert. Insgesamt verblieben 78 % der Patienten in der WHO-/NYHA-Klasse II. Die Kaplan-Meier-Schätzungen für das Überleben waren 90 % und 85 % nach einer Behandlungsdauer mit Bosentan von 3 bzw. 4 Jahren. Zu den gleichen Zeitpunkten waren 88 % und 79 % der Patienten ohne Verschlechterung ihrer PAH (definiert als Gesamtmortalität, Lungentransplantation, atriale Septostomie oder Beginn einer intravenösen oder subkutanen Prostanoid-Behandlung). Der relative Beitrag einer früheren Plazebo-Behandlung in der doppelblinden Phase sowie einer Begleitmedikation während der offenen Verlängerungsperiode, sind unbekannt.

In einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie (AC-052-405 [BREATHE-5]) wurden Patienten in der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse III mit PAH in Assoziation mit angeborenen Herzfehlern und Eisenmenger-Physiologie 4 Wochen lang mit zweimal täglich 62,5 mg Bosentan, dann weitere 12 Wochen mit zweimal täglich 125 mg (n = 37, wobei bei 31 ein bidirektionaler Shunt, überwiegend Rechts-Links, vorlag) behandelt. Der primäre Endpunkt der Studie bestand darin, zu zeigen, dass Bosentan die bestehende Hypoxämie nicht verschlechtert. Nach 16 Wochen verbesserte sich die mittlere Sauerstoffsättigung in der Bosentan-Gruppe um 1,0 % (95 % KI –0,7 – 2,8 %) im Vergleich zur Plazebo-Gruppe (n = 17 Patienten), was zeigt, dass Bosentan die Hypoxämie nicht negativ beeinflusste. In der Bosentan-Gruppe kam es zu einer signifikanten Abnahme des mittleren pulmonalen vaskulären Widerstandes (am ausgeprägtesten war dieser Effekt in der Untergruppe der Patienten mit bidirektionalem intrakardialen Shunt). Nach 16 Wochen betrug die mittlere plazebokorrigierte Steigerung der 6-Minuten-Gehstrecke 53 Meter ($p = 0,0079$), was eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit widerspiegelt. Sechszwanzig Patienten haben in der 24-wöchigen offenen Verlängerungsphase (AC-052-409) der BREATHE-5-Studie weiterhin Bosentan erhalten (mittlere Behandlungsdauer = $24,4 \pm 2,0$ Wochen) und

die Wirksamkeit wurde im Allgemeinen beibehalten.

16 Patienten mit PAH in Assoziation mit HIV-Infektion (funktionelle WHO-/NYHA-Klasse III) wurden in einer offenen nicht-vergleichenden Studie (AC-052-362 [BREATHE-4]) 4 Wochen lang mit zweimal täglich 62,5 mg Bosentan und anschließend für weitere 12 Wochen mit zweimal täglich 125 mg Bosentan behandelt. Nach 16-wöchiger Behandlung war die körperliche Belastbarkeit verglichen mit den Ausgangswerten signifikant verbessert: die mittlere Steigerung der 6-Minuten-Gehstrecke betrug 91,4 Meter im Vergleich zum Ausgangswert von durchschnittlich 332,6 Metern ($p < 0,001$) bei Studienbeginn. Es können keine formalen Schlüsse hinsichtlich des Einflusses von Bosentan auf die Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie gezogen werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Es liegen keine Studien vor, die eine günstige Auswirkung für eine Bosentan Accord-Behandlung auf das Überleben von Patienten untersucht haben. Allerdings wurde langfristig der Vitalstatus von allen 235 mit Bosentan behandelten Patienten der zwei plazebokontrollierten Zulassungsstudien (AC-052-351 und AC-052-352) sowie ihren entsprechenden offenen Verlängerungsstudien dokumentiert. Die mittlere Behandlungsdauer mit Bosentan betrug bei diesen Patienten $1,9 \text{ Jahre} \pm 0,7 \text{ Jahre}$ (Minimaldauer: 0,1 Jahr; Maximaldauer: 3,3 Jahre). Durchschnittlich wurden die Patienten für $2 \pm 0,6$ Jahre beobachtet. Die Mehrzahl der Patienten hatten eine primäre pulmonal arterielle Hypertonie (72 %) und fielen in die funktionelle WHO-/NYHA-Klasse III (84 %). Bei der Gesamtheit dieser Patienten betrug die Kaplan-Meier-Überlebensrate 93 % und 84 % nach einjähriger bzw. zweijähriger Behandlung mit Bosentan. Bei Patienten mit PAH in Assoziation mit systemischer Sklerose war dieser Wert geringer. Die berechnete Überlebensrate könnten durch eine Initiierung einer Behandlung mit Epoprostenol bei 43/235 Patienten beeinflusst worden sein.

Studien bei Kindern mit pulmonal arterieller Hypertonie

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentan wurde in einer offenen, unkontrollierten Studie bei 19 pädiatrischen Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie im Alter von 3 bis 15 Jahren untersucht. Das Studiendesign war überwiegend auf die Erfassung pharmakokinetischer Parameter ausgerichtet (siehe Abschnitt 5.2). Die Patienten hatten primäre pulmonale Hypertonie (10 Patienten) oder pulmonal arterielle Hypertonie in Assoziation mit einem angeborenen Herzfehler (9 Patienten) und waren bei Behandlungsbeginn in WHO-Funktionsklasse II (n = 15 Patienten, 79 %) oder Klasse III (n = 4 Patienten, 21 %). Die Patienten wurden in drei Körpergewichtsgruppen eingeteilt und über 12 Wochen entsprechend dosiert. Die Hälfte der Patienten in

Tabelle 2

	PVR (dyn·s/cm ⁵)		6-Minuten-Gehstrecke (m)	
	Plazebo (n = 88)	Bosentan (n = 80)	Plazebo (n = 91)	Bosentan (n = 86)
Ausgangswert; Mittelwert (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert; Mittelwert (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Behandlungseffekt	-22,6 %		19	
95 % KI	-34, -10		-4, 42	
p	< 0,0001		< 0,0758	

PVR = pulmonaler vaskulärer Widerstand

jeder Gruppe erhielt bereits intravenöses Epoprostenol und die Epoprostenol-Dosis blieb während der Studiendauer konstant.

Hämodynamische Parameter wurden bei 17 Patienten erfasst. Der Herzindex stieg in Bezug auf den Ausgangswert im Mittel um 0,5 l/min/m² an, der mittlere pulmonale arterielle Druck nahm um 8 mm Hg ab, der PVR nahm um 389 dyn·s·cm⁻⁵ ab. Die Verbesserungen der hämodynamischen Parameter in Bezug auf den Ausgangswert traten mit oder ohne gleichzeitige Verabreichung von Epoprostenol ein. Die Veränderungen der Belastungstests-Parameter in Woche 12 waren in Bezug auf den Ausgangswert sehr variabel und erreichten keine statistische Signifikanz.

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

FUTURE-1 war eine offene, unkontrollierte Studie, die mit der Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bei einer Erhaltungsdosis von 4 mg/kg zweimal täglich bei 36 Patienten zwischen 2 und 11 Jahre alt durchgeführt wurde. Die Studie wurde zunächst als eine pharmakokinetische Studie geplant (siehe Abschnitt 5.2). Zu Beginn der Studie hatten die Patienten idiopathische (31 Patienten [86 %]) oder familiäre (5 Patienten [14 %]) PAH und waren in der WHO-Funktionsklasse II (n = 23 Patienten, 64 %) oder Klasse III (n = 13 Patienten, 36 %). In der FUTURE-1-Studie betrug die Behandlungsdauer im Median 13,1 Wochen (8,4 bis 21,1 Wochen). Bei 33 Patienten wurde die Behandlung mit Bosentan-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zweimal täglich 4 mg/kg in der unkontrollierten FUTURE-2-Verlängerungsphase über eine mediane Gesamtbehandlungsdauer von 2,3 Jahren (0,2 bis 5,0 Jahren) fortgesetzt. Zu Beginn der FUTURE-1-Studie nahmen 9 Patienten Epoprostenol. Neun Patienten wurden neu auf PAH-spezifische Arzneimittel während der Studie eingestellt. Die Kaplan-Meier-Schätzung für die Ereignisfreiheit bezüglich einer Verschlechterung der PAH (Tod, Lungentransplantation oder Hospitalisierung infolge Verschlechterung der PAH) betrug nach 2 Jahren 78,9 %. Die Kaplan-Meier-Schätzung für das Gesamtüberleben betrug 91,2 % nach 2 Jahren.

FUTURE-3 (AC-052-373)

In dieser offenen, randomisierten Studie mit der 32 mg Bosentan-Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wurden 64 Kinder mit stabiler PAH im Alter von 3 Monaten bis 11 Jahren über 24 Wochen randomisiert mit Bosentan zweimal täglich 2 mg/kg (n = 33) oder dreimal täglich 2 mg/kg (n = 31) behandelt. 43 Kinder (67,2 %) waren zwischen 2 und 11 Jahre, 15 (23,4 %) zwischen 1 und 2 Jahre und 6 (9,4 %) zwischen 3 Monaten und 1 Jahr alt. Die Studie wurde primär als eine pharmakokinetische Studie geplant (siehe Abschnitt 5.2) und Wirksamkeitsendpunkte

waren rein exploratorisch. Die Ätiologien der PAH, nach Dana-Point-Klassifikation, waren: idiopathische PAH (46 %), hereditäre (vererbare) PAH (3 %), PAH in Assoziation mit korrigierender Herzchirurgie (38 %) und PAH-CHD, in Assoziation mit systemisch-pulmonalen Shunts, einschließlich Eisenmenger-Syndrom (13 %). Zu Beginn der Studienbehandlung waren die pädiatrischen Patienten in der WHO-Funktionsklasse I (n = 19 Patienten, 29 %), Klasse II (n = 27 Patienten, 42 %) oder Klasse III (n = 18 Patienten, 28 %). Bei Studieneintritt waren die Patienten mit PAH-Arzneimitteln [am häufigsten Monotherapie mit PDE-5-Hemmer (Sildenafil) (35,9 %), Monotherapie mit Bosentan (10,9 %) und Kombination von Bosentan, Iloprost und Sildenafil bei 10,9 % der Patienten] vorbehandelt und setzten ihre PAH-Behandlung während der Studie fort.

Zu Studienbeginn hatten weniger als die Hälfte der eingeschlossenen Patienten nur Behandlung mit Bosentan (45,3 % = 29/64) ohne Kombination mit anderen PAH-Arzneimitteln. 40,6 % (26/64) der Patienten blieben während der 24-wöchigen Studie bei der Bosentan-Monotherapie ohne Verschlechterung der PAH. Die Analyse der Gesamtpopulation der Studie (64 Patienten) zeigte, dass zumindest die Mehrheit der Patienten, beruhend auf der nicht Kind-spezifischen Bewertung der WHO-Funktionsklasse (97 % zweimal täglich, 100 % dreimal täglich) und auf allgemeinem klinischen Gesamteindruck (94 % zweimal täglich, 93 % dreimal täglich) der Ärzte während der Behandlungsperiode stabil blieb (d. h. ohne Verschlechterung). Die Kaplan-Meier-Schätzung für die Ereignisfreiheit bezüglich einer Verschlechterung der PAH (Tod, Lungentransplantation oder Hospitalisierung infolge PAH Verschlechterung) betrug nach 24 Wochen 96,9 %, beziehungsweise 96,7 % in der zweimal täglich-, bzw. dreimal täglich-behandelten Gruppe. Es gab keinen Beweis für einen klinischen Nutzen der Dosierung von dreimal täglich 2 mg/kg im Vergleich zu von zweimal täglich 2 mg/kg.

Studie bei Neugeborenen mit persistierender pulmonaler Hypertonie des Neugeborenen (PPHN): FUTURE-4 (AC-052-391)

Die Studie war eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie bei Früh- oder Neugeborenen (Gestationsalter 36-42 Wochen) mit PPHN. Patienten mit suboptimaler Reaktion auf inhaliertes Stickstoffmonoxid (iNO) trotz einer Beatmung von mindestens 4 Stunden wurden zusätzlich mit Bosentan-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zweimal täglich in einer Dosierung von 2 mg/kg (n = 13) oder Placebo (n = 8) über Magenonde bis zur vollständigen iNO-Beatmungsentwöhnung oder bis zum Therapieversagen (definiert als Notwendigkeit einer extrakorporalen Membranoxygenierung [ECMO] oder Initiierung eines alternativen pulmonalen Vaso-

dilators) maximal 14 Tage lang behandelt.

Die mittlere Behandlungsexposition während der Studie betrug in der Bosentan-Gruppe 4,5 Tage (0,5 bis 10,0 Tage) und in der Placebogruppe 4,0 Tage (2,5 bis 6,5 Tage).

Die Ergebnisse zeigten keinen zusätzlichen Nutzen von Bosentan in dieser Population:

- Die mittlere Zeit bis zur vollständigen iNO-Beatmungsentwöhnung betrug 3,7 Tage (95 % CLs 1,17; 6,95) unter Bosentan und 2,9 Tage (95 % CLs 1,26; 4,23) unter Placebo (p = 0,34).
- Die mittlere Zeit bis zur vollständigen Entwöhnung von der mechanischen Beatmung betrug 10,8 Tage (95 % CLs 3,21; 12,21 Tage) unter Bosentan und 8,6 Tage (95 % CLs 3,71; 9,66 Tage) unter Placebo (p = 0,24).
- Bei einem Patienten aus der Bosentan-Gruppe trat ein Therapieversagen (definiert als Notwendigkeit für ECMO laut Protokoll) auf, das basierend auf steigenden Oxygenierungs-Index-Werten innerhalb von 8 h nach der ersten Gabe der Studienmedikation festgestellt wurde. Der Patient erholte sich innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 60 Tagen.

Kombination mit Epoprostenol

Die Kombination von Bosentan und Epoprostenol wurde in zwei Studien untersucht: AC-052-355 (BREATHE-2) und AC-052-356 (BREATHE-3). Bei AC-052-355 handelte es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studie mit Bosentan vs. Placebo, an der 33 Patienten mit schwerer pulmonaler arterieller Hypertonie teilnahmen, die gleichzeitig Epoprostenol erhielten. Bei AC-052-356 handelte es sich um eine offene, unkontrollierte Studie. Während der 12-wöchigen Studie erhielten 10 der 19 pädiatrischen Patienten gleichzeitig Bosentan und Epoprostenol. Das Sicherheitsprofil der Kombination unterschied sich nicht von dem für die jeweiligen Einzelsubstanzen erwarteten Sicherheitsprofil, und die Kombinationstherapie wurde von Kindern und Erwachsenen gut vertragen. Der klinische Vorteil der Kombination konnte noch nicht belegt werden.

Systemische Sklerose mit digitalen Ulzerationen

Es wurden zwei multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblind-Studien an 122 (Studie AC-052-401 [RAPIDS-1]) und 190 (Studie AC-052-331 [RAPIDS-2]) erwachsenen Patienten mit systemischer Sklerose und digitalen Ulzerationen (entweder bestehende digitale Ulzerationen oder anamnestisch bekannte digitale Ulzerationen innerhalb des vorangehenden Jahres) durchgeführt. In der Studie AC-052-331 mussten die Patienten mindestens ein kürzlich aufgetretenes digitales Ulkus aufweisen. In beiden

Studien zusammen litten 85 % der Patienten zu Studienbeginn (Baseline) an aktiven digitalen Ulzerationen. Nach der 4-wöchigen Einleitungstherapie mit zweimal täglich 62,5 mg Bosentan betrug die untersuchte Erhaltungsdosis in beiden Studien zweimal täglich 125 mg. Die doppelblinde Behandlungsphase betrug in der Studie AC-052-401 16 Wochen und in Studie AC-052-331 24 Wochen.

Basistherapien für systemische Sklerose und digitale Ulzerationen waren erlaubt, wenn deren Dosierungen im Verlauf des Monats vor Beginn der Behandlung sowie während des doppelblinden Studienabschnitts konstant blieben.

In beiden Studien war die Anzahl neuer digitaler Ulzerationen vom Ausgangswert bis zum Endpunkt der Studie als primärer Endpunkt definiert. Während der Therapiedauer führte die Behandlung mit Bosentan gegenüber Placebo zu einer geringeren Anzahl neuer digitaler Ulzerationen. In der Studie AC-052-401 entwickelten die Patienten in der Bosentan-Gruppe während der 16-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase durchschnittlich 1,4 neue digitale Ulzerationen, verglichen mit 2,7 neuen digitalen Ulzerationen in der Placebogruppe ($p = 0,0042$).

In der Studie AC-052-331 betrug die korrespondierenden Werte während der 24-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase 1,9 bzw. 2,7 neue digitale Ulzerationen ($p = 0,0351$). Im Verlauf beider Studien kam es bei den mit Bosentan behandelten Patienten im Vergleich zur Placebo-Gruppe seltener zur Entwicklung multipler neuer digitaler Ulzerationen; darüber hinaus verging bei diesen Patienten mehr Zeit bis zum Auftreten jeder einzelnen neuen digitalen Ulzeration als in der Placebo-Gruppe. Der Effekt von Bosentan auf die Verminderung der Anzahl neuer digitaler Ulzerationen war bei Patienten mit multiplen digitalen Ulzerationen stärker ausgeprägt.

In beiden Studien wurde kein Einfluss von Bosentan auf die Abheilungsdauer der digitalen Ulzerationen beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Bosentan wurde hauptsächlich an gesunden Probanden untersucht. Limitierte Daten von Patienten zeigen, dass die systemische Verfügbarkeit von Bosentan bei erwachsenen Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie etwa zweifach höher ist als bei gesunden erwachsenen Probanden.

Bei gesunden Probanden hat Bosentan eine dosis- und zeitabhängige Pharmakokinetik. Clearance und Verteilungsvolumen nehmen mit ansteigenden intravenösen Dosen ab und steigen im weiteren zeitlichen Verlauf an. Nach oraler Verabreichung ist die systemische Verfügbarkeit bis zu 500 mg proportional zur Dosis.

Bei höheren oralen Dosen steigen C_{max} und AUC unterproportional zur Dosis an.

Resorption

Bei gesunden Probanden beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Bosentan ungefähr 50 %. Sie wird durch Nahrungsmittel nicht beeinträchtigt. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden nach 3–5 Stunden erreicht.

Verteilung

Bosentan wird stark (> 98 %) an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an Albumin. Bosentan dringt nicht in Erythrozyten ein.

Das Verteilungsvolumen (V_{ss}) von etwa 18 Litern wurde nach intravenöser Verabreichung von 250 mg bestimmt.

Biotransformation und Ausscheidung

Nach intravenöser Verabreichung einer Einzeldosis von 250 mg betrug die Clearance 8,2 l/h. Die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt 5,4 Stunden.

Nach wiederholter Gabe gehen die Plasmakonzentrationen von Bosentan allmählich auf 50 % bis 65 % der Konzentrationen nach einmaliger Gabe zurück. Diese Abnahme ist wahrscheinlich auf eine Autoinduktion der Stoffwechsellenzyme der Leber zurückzuführen. Steady-state-Bedingungen werden innerhalb von 3 bis 5 Tagen erreicht.

Bosentan wird nach hepatischer Metabolisierung in der Leber durch die Cytochrom P450-Isoenzyme CYP2C9 und CYP3A4 durch biliäre Exkretion ausgeschieden. Weniger als 3 % einer oral verabreichten Dosis finden sich im Urin.

Bosentan bildet drei Metaboliten, von denen nur einer pharmakologisch aktiv ist. Dieser Metabolit wird überwiegend unverändert über die Galle ausgeschieden. Bei erwachsenen Patienten ist die systemische Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten größer als bei gesunden Probanden. Bei Patienten mit Hinweisen auf das Vorliegen einer Cholestase kann die Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten erhöht sein.

Bosentan ist ein Induktor von CYP2C9 und CYP3A4, möglicherweise auch von CYP2C19 und P-Glykoprotein. *In vitro* hemmt Bosentan in Hepatozyten-Kulturen die Gallensalz-Exportpumpe.

In-vitro-Daten zeigten, dass Bosentan keinen relevanten inhibitorischen Effekt auf die untersuchten CYP-Isoenzyme (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4) hat. Daher ist nicht zu erwarten, dass Bosentan zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen der durch diese Isoenzyme verstoffwechsellten Arzneimittel führt.

Pharmakokinetik bei besonderen Populationen

Aufgrund der untersuchten Aspekte jedes einzelnen Parameters ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Bosentan bei Erwachsenen in relevantem Umfang durch Geschlecht, Körpergewicht, Rasse oder Alter beeinflusst wird. Für Kinder unter 2 Jahren liegen keine pharmakokinetischen Daten vor.

Kinder

Die Pharmakokinetik bei pädiatrischen Patienten wurde in 4 klinischen Studien (BREATHE-3, FUTURE-1, FUTURE-3 und FUTURE-4, siehe Abschnitt 5.1) untersucht. Aufgrund der begrenzten Daten bei Kindern unter 2 Jahren bleibt die Pharmakokinetik in dieser Altersklasse nicht gut charakterisiert.

Die Studie AC-052-356 [BREATHE-3] untersuchte die Pharmakokinetik nach Verabreichung von einzelnen und mehrfachen Dosen der Bosentan-Filmtabletten bei 19 Kindern im Alter von 3 bis 15 Jahren mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH), die auf Basis ihres Körpergewichts mit Dosen von 2 mg/kg zweimal täglich therapiert wurden. In dieser Studie nahm die systemische Verfügbarkeit von Bosentan über die Zeit so ab, wie es von den Enzym-induzierenden Eigenschaften von Bosentan bekannt ist. Die mittleren AUC (CV %-)Werte von Bosentan bei pädiatrischen Patienten, die mit zweimal täglich 31,25, 62,5 oder 125 mg behandelt wurden, lagen bei 3496 (49), 5428 (79) und 6124 (27) ng·h/ml und waren niedriger als der Wert von 8149 (47) ng·h/ml, der bei erwachsenen Patienten mit PAH, die zweimal täglich 125 mg erhielten, beobachtet wurde. Im Steady-State betrug die systemische Verfügbarkeit bei pädiatrischen Patienten in den Gewichtsgruppen mit 10–20 kg, 20–40 kg und > 40 kg 43 %, 67 % bzw. 75 % der systemischen Verfügbarkeit bei Erwachsenen.

An Studie AC-052-365 [FUTURE-1] nahmen 36 Kinder mit PAH im Alter von 2–11 Jahren teil. Es wurde keine lineare Dosisabhängigkeit beobachtet, da im Steady-State die Plasmakonzentrationen von Bosentan nach oralen Dosen von 2 und 4 mg/kg ähnlich waren (AUC_{0-24} : 3577 ng h/ml und 3371 ng h/ml bei zweimal täglich 2 mg/kg bzw. zweimal täglich 4 mg/kg). Die durchschnittliche Exposition gegenüber Bosentan entsprach bei Kindern etwa der Hälfte der Exposition bei Erwachsenen bei einer Erhaltungsdosis von 125 mg zweimal täglich, zeigte aber eine beträchtliche Überlappung mit den Expositionen bei Erwachsenen.

In der Studie AC-052-373 [FUTURE-3] mit den Tabletten zur Herstellung einer Suspension zur Einnahme war die Exposition von Bosentan bei den zweimal täglich mit 2 mg/kg behandelten Patienten vergleichbar mit der Bosentan-Exposition in der FUTURE-1-Studie. In der Gesamtpopulation ($n = 31$) ergab die Dosierung

von zweimal täglich 2 mg/kg eine tägliche Exposition von 8535 ng·h/ml; AUC_τ war 4268 ng·h/ml (CV: 61 %). Bei Patienten zwischen 3 Monaten und 2 Jahren war die tägliche Exposition 7879 ng·h/ml; AUC_τ war 3939 ng·h/ml (CV: 72 %). Bei Patienten zwischen 3 Monaten und 1 Jahr (n = 2) war AUC_τ 5914 ng·h/ml (CV: 85 %) und bei Patienten zwischen 1 und 2 Jahren (n = 7) war AUC_τ 3507 ng·h/ml (CV: 70 %). Bei den Patienten über 2 Jahre (n = 22) erreichte die tägliche Exposition 8820 ng·h/ml; AUC_τ war 4410 ng·h/ml (CV: 58 %). Die Dosierung von Bosentan dreimal täglich 2 mg/kg erhöhte die Exposition nicht. Die tägliche Exposition betrug 7275 ng·h/ml (CV: 83 %, n = 27).

Auf Basis der Befunde aus den Studien BREATHE-3, FUTURE-1 und FUTURE-3 scheint es so zu sein, dass die Verfügbarkeit von Bosentan bei Kindern bei niedrigeren Dosen ein Plateau erreicht als bei Erwachsenen und dass Dosierungen über 2 mg/kg zweimal täglich bei Kindern nicht zu einer steigenden Exposition gegenüber Bosentan führen.

In der Studie AC-052-391 [FUTURE-4], die bei Neugeborenen durchgeführt wurde, stiegen die Bosentan-Konzentrationen im ersten Dosisintervall langsam und kontinuierlich an, was in einer geringen Exposition (AUC₀₋₁₂ in Vollblut: 164 ng·h/ml, n = 11) resultierte. Im Steady-State betrug die AUC_τ in Vollblut 6165 ng·h/ml (CV: 133 %, n = 7), was vergleichbar mit der bei erwachsenen PAH-Patienten beobachteten Exposition war, die zweimal täglich 125 mg erhalten hatten, wobei das Blut/Plasma-Verteilungsverhältnis von 0,6 berücksichtigt wurde.

Die Auswirkungen dieser Befunde auf die Hepatotoxizität sind nicht bekannt. Das Geschlecht sowie die gleichzeitige intravenöse Verabreichung von Epoprostenol hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Bosentan.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) wurden keine relevanten Veränderungen in der Pharmakokinetik beobachtet. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung war die AUC von Bosentan im Steady-State 9 % höher und die AUC des aktiven Metaboliten, Ro 48-5033, 33 % höher als bei gesunden Probanden.

Die Wirkung einer mäßig eingeschränkten Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) auf die Pharmakokinetik von Bosentan und seinem primären Metaboliten Ro 48-5033 wurde in einer Studie mit 5 Patienten mit pulmonaler Hypertonie in Assoziation mit portaler Hypertension (Pfortaderhochdruck) und Leberfunktionsstörung der Child-Pugh-Klasse B sowie mit 3 Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie anderer Ursachen und normaler Leberfunktion untersucht.

Bei den Patienten mit Leberfunktionsstörung der Child-Pugh-Klasse B betrug die mittlere (95 % KI) Steady-State-AUC von Bosentan 360 (212-613) ng·h/ml, d. h. 4,7-mal höher, und die mittlere Steady-State-AUC des aktiven Metaboliten Ro 48-5033 betrug 106 (58,4-192) ng·h/ml, d. h. 12,4 mal höher als bei den Patienten mit normaler Leberfunktion (Bosentan: mittlere [95 % KI] AUC: 76,1 [9,07-638] ng·h/ml; Ro 48-5033: mittlere [95 % KI] AUC 8,57 [1,28-57,2] ng·h/ml). Obwohl die Zahl der eingeschlossenen Patienten begrenzt war und die Patienten eine hohe Variabilität aufwiesen, zeigen diese Daten eine deutliche Zunahme der Exposition gegenüber Bosentan und seinem primären Metaboliten Ro 48-5033 bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B).

Die Pharmakokinetik von Bosentan wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen der Child-Pugh-Klasse C nicht untersucht. Bosentan ist bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung, d. h. Child-Pugh-Klasse B oder C, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 15-30 ml/min) sanken die Plasmakonzentrationen von Bosentan um ca. 10 %. Im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion waren bei diesen Patienten die Plasmakonzentrationen der Bosentan-Metaboliten auf ungefähr das Doppelte erhöht. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegt keine spezifische klinische Erfahrung bei Dialyse-Patienten vor. Aufgrund der physikalisch-chemischen Eigenschaften und dem plasmaproteingebundenen Anteil ist nicht davon auszugehen, dass Bosentan durch Dialyse in signifikantem Ausmaß aus der systemischen Zirkulation entfernt wird (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Im Mausmodell ergab eine zweijährige Kanzerogenitätsstudie bei Plasmakonzentrationen, die etwa 2- bis 4-fach über den Plasmakonzentrationen bei human-therapeutischer Dosis lagen, einen Anstieg der kombinierten Inzidenz von hepatozellulären Adenomen und Karzinomen bei männlichen, nicht jedoch bei weiblichen Mäusen. Im Rattenmodell führte die orale Verabreichung von Bosentan über zwei Jahre bei männlichen, nicht jedoch bei weiblichen Ratten zu einem geringen, signifikanten Anstieg der kombinierten Inzidenz von follikulären Adenomen und Karzinomen der Schilddrüse. Die dabei verwendeten Plasmakonzentrationen lagen 9- bis 14-fach über den Plasmakonzentrationen, die bei human-therapeutischer Dosis erreicht werden. Genotoxische Untersuchungen mit Bosentan verliefen negativ. Bei Ratten gab es Hinweise auf leichte Schilddrüsenhormonstörungen durch

Bosentan. Allerdings gab es keine Hinweise, dass Bosentan bei Menschen die Schilddrüsenfunktion beeinträchtigt (Thyroxin, TSH).

Die Wirkung von Bosentan auf die mitochondriale Funktion ist nicht bekannt.

Bosentan hat sich bei Ratten mit Plasmaspiegeln, die über dem 1,5-fachen der Plasmakonzentrationen nach human-therapeutischer Dosis lagen, als teratogen erwiesen. Teratogene Wirkungen, einschließlich Missbildungen von Kopf und Gesicht sowie der großen Gefäße, waren dosisabhängig. Die Ähnlichkeiten zwischen den mit anderen ET-Rezeptor-Antagonisten beobachteten Missbildungen und denen von ET-Knock-out-Mäusen weisen auf einen Klasseneffekt hin. Bei Frauen im gebärfähigen Alter müssen entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.6).

Bei Fertilitätsstudien mit männlichen und weiblichen Ratten konnten keine Auswirkungen auf Spermienzahl, -motilität und -vitalität oder auf Paarungsverhalten oder Fertilität bei 21- bzw. 43-fachen Plasmakonzentrationen im Vergleich zum erwarteten therapeutischen Bereich beim Menschen beobachtet werden. Es gab auch keine unerwünschten Wirkungen auf die Entwicklung des Embryos vor der Implantation oder auf die Implantation selbst.

Eine leicht erhöhte Inzidenz einer Atrophie der Hodentubuli wurde bei Ratten, denen oral Bosentan in einer so geringen Dosis wie 125 mg/kg/Tag (ca. 4-fache der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) und der niedrigsten getesteten Dosierung) zwei Jahre lang gegeben wurde, aber nicht bei Gabe einer höheren Dosierung bis zu 1500 mg/kg/Tag (etwa 50-fache der MRHD) über 6 Monate, beobachtet. In einer Toxizitätsstudie bei Jungtieren von Ratten, die vom Tag 4 nach der Geburt bis zum Erwachsenenalter behandelt wurden, wurde verringertes absolutes Gewicht der Hoden und Nebenhoden sowie eine reduzierte Anzahl Spermien in den Nebenhoden nach dem Absetzen beobachtet. Der NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) betrug das 21-Fache (am Tag 21 nach der Geburt) beziehungsweise das 2,3-Fache (am Tag 69 nach der Geburt) der humantherapeutischen Exposition.

Allerdings wurden keine Effekte auf die allgemeine Entwicklung, das Wachstum, die sensorische und kognitive Funktion sowie die Reproduktionsleistung bei Jungtieren mit dem 7-Fachen (bei männlichen Ratten) und dem 19-Fachen (bei weiblichen Ratten) der humantherapeutischen Dosis am Tag 21 nach der Geburt festgestellt. Im Erwachsenenalter (Tag 69 nach der Geburt) wurden keine Effekte von Bosentan bei dem 1,3-Fachen (Männchen) bzw. dem 2,6-Fachen (Weibchen) der therapeutischen Exposition bei Kindern mit PAH festgestellt.

accord

Bosentan Accord 62,5 mg Filmtabletten Bosentan Accord 125 mg Filmtabletten

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Maisstärke
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natrium-
salz
Povidon K-90
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanz-
lich]

Filmüberzug:

Hypromellose
Triacetin
Talkum
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Aluminium-Aluminium-Blisterpackung
Dieses Arzneimittel erfordert keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung.

PVC/PE/PVDC-Aluminium-Blister-
packung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-Aluminium-Blisterpackung
und PVC/PE/PVDC-Aluminium-
Blisterpackungen mit 14 Filmtablet-
ten.

Bosentan Accord 62,5 mg Filmtab-
letten sind in Packungen mit 14, 56
oder 112 Filmtabletten erhältlich.

Bosentan Accord 125 mg Filmtab-
letten sind in Packungen mit 56 oder
112 Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle
Packungsgrößen in den Verkehr ge-
bracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für
die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

91110.00.00

91111.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

08.03.2016

10. STAND DER INFORMATION

03/2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig