

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. IME LIJEKA

Bosentan Pharmascience 62,5 mg film tablete  
Bosentan Pharmascience 125 mg film tablete

INN: bosentan

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Bosentan Pharmascience 62,5 mg mg film tablete*

Jedna tableta sadrži 62,5 mg bosentana (u obliku bosentan, monohidrata)

*Bosentan Pharmascience 125 mg mg film tablete*

Jedna tableta sadrži 125 mg bosentana (u obliku bosentan, monohidrata)

Za listu svih pomoćnih supstanci vidjeti odjeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

*Bosentan Pharmascience 62,5 mg film tablete*

Narandžastobijele, ovalne, obložene tablete, prečnika približno 6 mm i debljine 3,2 mm, sa utisnutim "B" sa jedne strane i "62.5" sa druge strane.

*Bosentan Pharmascience 125 mg mg film tablete*

Narandžastobijele, ovalne, obložene tablete, prečnika približno 11 mm, širine 5,1 mm i debljine 4,2 mm, sa utisnutim "B" sa jedne strane i "125" sa druge strane.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje plućne arterijske hipertenzije (PAH) radi poboljšanja kapaciteta za obavljanje fizičkih aktivnosti i drugih simptoma, kod pacijenata sa SZO funkcionalnom klasom III. Efikasnost je pokazana kod:

- Primarne (idiopatske i nasljedne) plućne arterijske hipertenzije
- PAH kao posljedice sklerodermije, bez značajne intersticijalne bolesti pluća
- PAH udružene sa kongenitalnim sistemsko-pulmonalnim šantom i *Eisenmenger*-ovom fiziologijom.

Neka poboljšanja su pokazana i kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom SZO funkcionalne klase II (videti odeljak 5.1).

Lijek Bosentan Pharmascience je takođe indikovano za smanjenje broja novih ulkusa na prstima kod pacijenata sa sistemskom sklerozom i aktivnim ulkusima na prstima (vidjeti odjeljak 5.1).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Način primjene

Tablete treba uzimati oralno, ujutro ili navečer, sa ili bez hrane. Film tablete je potrebno progutati sa vodom.

Pacijentima treba savjetovati da ne gutaju sredstvo za sušenje koji se nalaze u bijelim polietilenskim bocama.

## **Doziranje**

### **Plućna arterijska hipertenzija**

Liječenje treba da započne i prati isključivo ljekar koji ima iskustva u liječenju PAH.

#### *Odrasli*

Kod odraslih pacijenata liječenje Bosentan Pharmascience treba započeti sa dozom od 62,5 mg dva puta dnevno tokom 4 nedelje, a zatim povećavati dozu do doze održavanja od 125 mg dva puta dnevno. Iste preporuke treba primjeniti pri ponovnom uvođenju lijeka Bosentan Pharmascience poslije prekida liječenja (vidjeti odjeljak 4.4).

#### *Pedijatrijska populacija*

Pedijatrijski farmakokinetički podaci pokazali su da su plazma koncentracije bosentana kod djece sa PAH u dobi od 1 - 15 godina bile u prosjeku niže nego kod odraslih pacijenata i nije dolazilo do njihovog povećanja sa povećanjem doze lijeka bosentan iznad 2 mg/kg tjelesne težine ili povećanjem učestalosti doziranja sa dva puta dnevno na tri puta dnevno (vidjeti odjeljak 5.2). Povećanje doze ili učestalosti doziranja vjerovatno neće rezultirati dodatnim kliničkim benefitima.

Prema ovim farmakokinetičkim rezultatima, kada se koristi kod djece sa PAH od 1 godine i starije, preporučena početna i doza održavanja je 2 mg/kg tjelesne težine, ujutro i uveče.

Kod novorođenčadi sa perzistentnom plućnom hipertenzijom (PPHN - persistent pulmonary hypertension of newborn), nije se pokazala korist primjene bosentana u standardnom liječenju. Nije moguće dati preporuke o doziranju (vidjeti odjeljke 5.1 i 5.2).

#### *Postupak u slučaju pogoršanja PAH*

U slučaju pogoršanja kliničke slike (npr. smanjenje pređenog puta u 6-minutnom testu hoda za najmanje 10% u poređenju sa mjerenjima prije liječenja) uprkos liječenju lijekom Bosentan Pharmascience tokom najmanje 8 nedelja (ciljnom dozom tokom najmanje 4 nedelje), treba razmotriti alternativnu terapiju. Međutim, kod pojedinih pacijenata kod kojih nije došlo do poboljšanja poslije 8 nedeljnog liječenja, odgovor na terapiju može se još uvijek javiti poslije dodatnih 4 do 8 nedelja liječenja Bosentan Pharmascience.

U slučaju kasnijeg pogoršanja kliničke slike uprkos primjeni lijeka Bosentan Pharmascience (tj. poslije nekoliko mjeseci liječenja) terapiju treba ponovo razmotriti. Kod pojedinih pacijenata koji nisu odgovorili na dozu od 125 mg lijeka Bosentan Pharmascience dva puta dnevno, može doći do blagog poboljšanja fizičkih sposobnosti kada se doza poveća na 250 mg dva puta dnevno. Međutim, treba izvršiti pažljivu procjenu odnosa koristi i rizika, uzimajući u obzir da je toksično djelovanje na jetru dozno-zavisno (videti odjeljke 4.4 i 5.1).

#### *Prekid liječenja*

Nema dovoljno podataka o posljedicama naglog prekida primjene leka Bosentan Pharmascience kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom. Nema ni dokaza o akutnom pogoršanju bolesti (rebound efektu). Međutim, kako bi se izbjeglo moguće pogoršanje bolesti zbog potencijalnog rebound efekta, treba razmotriti postepeno smanjivanje doze lijeka (prepoloviti dozu tokom 3 do 7 dana). Preporučuje se intenzivno praćenje pacijenata za vrijeme obustavljanja terapije.

Kada se donese odluka o povlačenju lijeka Bosentan Pharmascience iz terapije, to treba uraditi postepeno, uz uvođenje alternativne terapije.

#### **Sistemska skleroza sa već postojećim ulkusima na prstima**

Liječenje treba da započne i prati samo ljekar sa iskustvom u liječenju sistemske skleroze.

#### *Odrasli*

Liječenje Bosentan Pharmascience treba započeti dozom od 62,5 mg dva puta dnevno tokom 4 nedelje i zatim povećati dozu do doze održavanja od 125 mg dva puta dnevno. Iste preporuke važe i pri ponovnom uvođenju lijeka Bosentan Pharmascience nakon prekida liječenja (vidjeti odjeljak 4.4).

Iskustvo iz kontrolisanih kliničkih studija u ovoj indikaciji ograničeno je na 6 mjeseci (vidjeti odjeljak 5.1).

Treba redovno provjeravati odgovor pacijenta na terapiju kao i potrebu za nastavkom terapije. Treba pažljivo procijeniti odnos koristi i rizika, s obzirom na to da je bosentan toksičan za jetru (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.8).

#### *Pedijatrijska populacija*

Ne postoje podaci o bezbjednosti i efikasnosti kod pacijenata mlađih od 18 godina. Farmakokinetički podaci za lijek Bosentan Pharmascience kod male djece sa ovom bolešću nisu dostupni.

### Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Lijek Bosentan Pharmascience je kontraindikovano kod pacijenata sa umjerenim do teškim poremećajem funkcije jetre (vidjeti odjeljke 4.3, 4.4 i 5.2). Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (tj. Child-Pugh klasa A) (vidjeti odjeljak 5.2).

### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata na dijalizi (vidjeti odjeljak 5.2).

### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata starijih od 65 godina.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.
- Umjerena do teška insuficijencija jetre, tj. Child-Pugh klasa B ili C (vidjeti odjeljak 5.2).
- Početne vrijednosti aminotransferaza jetre, tj. aspartat aminotransferaze (AST) i/ili alanin aminotransferaze (ALT), 3 ili više puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti (engl. upper limit of normal, ULN; vidjeti odjeljak 4.4).
- Istovremena primjena ciklosporina A (vidjeti odjeljak 4.5).
- Trudnoća (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.6).
- Žene u reproduktivnom periodu koje ne koriste pouzdane metode kontracepcije (vidjeti odjeljke 4.4, 4.5 i 4.6).

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

Efikasnost lijeka Bosentan Pharmascience nije utvrđena kod pacijenata sa teškom plućnom arterijskom hipertenzijom. Prelazak na terapiju koja se preporučuje u teškoj fazi bolesti (npr. epoprostenol) bi trebalo razmotriti ako se kliničko stanje pogorša (vidjeti odjeljak 4.2).

Odnos koristi i rizika za bosentan nije utvrđen kod pacijenata sa PAH SZO funkcionalne klase I.

Terapiju lijekom Bosentan Pharmascience treba započeti jedino ako je sistemski sistolni krvni pritisak viši od 85 mm Hg. Nije pokazano da lijek Bosentan Pharmascience ima koristan efekat na izliječenje postojećih ulkusa na prstima.

### Funkcija jetre

Povećanja vrijednosti aminotransferaza jetre, tj. aspartat i alanin aminotransferaza (AST i/ili ALT), udružena sa primjenom bosentana su dozno-zavisna. Promjene vrijednosti enzima jetre obično se javljaju u prvih 26 nedelja liječenja, ali se takođe mogu javiti i kasnije u toku liječenja (vidjeti odjeljak 4.8). Povećanje vrijednosti enzima jetre djelimično može biti uzrokovano kompetitivnom inhibicijom eliminacije žučnih soli iz hepatocita, kao i drugim, još neutvrđenim mehanizmima poremećaja funkcije jetre. Nije isključen ni imunološki mehanizam niti nakupljanje bosentana u hepatocitima koje dovodi do citolize sa potencijalnim teškim oštećenjem jetre. Rizik od disfunkcije jetre može takođe biti povećan kada se lijekovi koji su inhibitori pumpe za izlučivanje žučnih soli, npr. rifampicin, glibenklamid i ciklosporin A (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.5), primjenjuju istovremeno sa bosentanom, ali su o ovome dostupni ograničeni podaci.

Vrijednosti aminotransferaza jetre moraju biti izmjereni prije početka liječenja i kasnije u mjesečnim intervalima za vrijeme trajanja liječenja lijekom Bosentan Pharmascience. Pored toga, vrijednosti aminotransferaza jetre moraju biti izmjereni 2 nedelje poslije bilo kog povećanja doze.

### Preporuke u slučaju povećanja vrijednosti ALT/AST

ALT/AST nivoi	Preporuke za liječenje i praćenje
> 3 i ≤ 5 x ULN	Rezultat treba da bude potvrđen drugim testom za jetru; ako je potvrđen, odluka o

	nastavku liječenja lijekom Bosentan Pharmascience, vjerovatno uz smanjenu dozu, ili prekidu primjene lijeka Bosentan Pharmascience (vidjeti odjeljak 4.2) treba da se donese na individualnoj osnovi. Praćenje vrijednosti aminotransferaza treba da se nastavi najmanje svake 2 nedelje. Ako se vrijednosti aminotransferaza vrate na vrijednosti prije liječenja, treba razmotriti nastavak ili ponovno uvođenje lijeka Bosentan Pharmascience u skladu sa uslovima opisanim u nastavku.
> 5 i ≤ 8 x ULN	Rezultat treba da bude potvrđen drugim testom za jetru: ako je potvrđen, liječenje treba da se zaustavi i vrijednosti aminotransferaza prate najmanje svake 2 nedelje. Ako se vrijednosti aminotransferaza vrate na vrijednosti prije liječenja, treba razmotriti ponovno uvođenje lijeka Bosentan Pharmascience u skladu sa uslovima opisanim u nastavku.
> 8 x ULN	Liječenje se mora prekinuti i ponovno uvođenje lijeka Bosentan Pharmascience ne treba razmatrati
U slučaju udruženih kliničkih simptoma oštećenja jetre, tj. mučnine, povraćanja, groznice, abdominalnog bola, žutice, neuobičajene letargije ili iscrpljenosti, sindroma sličnog gripu (artralgije, mialgije, groznice), liječenje se mora prekinuti i ponovno uvođenje lijeka Bosentan Pharmascience ne treba razmatrati.	
<p><i>Ponovno uvođenje terapije</i></p> <p>Ponovno uvođenje liječenja lijekom Bosentan Pharmascience treba da bude razmotreno jedino ako potencijalne koristi od liječenja lijekom Bosentan Pharmascience prevaziđu potencijalne rizike i kada su vrijednosti aminotransferaza jetre u okviru vrijednosti prije liječenja. Savjet hepatologa se preporučuje. Ponovno uvođenje mora pratiti smjernice opisano u odjeljku 4.2. Vrijednosti aminotransferaza moraju zatim biti provjeravane unutar 3 dana poslije ponovnog uvođenja, zatim ponovo poslije sljedeće 2 nedelje, a zatim u skladu sa preporukama gore navedenim.</p>	

ULN = Upper Limit of Normal (gornja granica normalne vrijednosti)

#### Koncentracija hemoglobina

Liječenje bosentanom je bilo udruženo sa dozno-zavisnim smanjenjima koncentracije hemoglobina (vidjeti odjeljak 4.8). U placebo kontrolisanim studijama, smanjenja koncentracije hemoglobina povezana sa bosentanom nisu bila progresivna, i stabilizovala su se poslije 4-12 nedelja liječenja. Preporučuje se provjeravanje koncentracije hemoglobina prije početka liječenja, svakog mjeseca za vrijeme prva 4 mjeseca i zatim kvartalno. Ako se javi klinički značajno smanjenje u koncentraciji hemoglobina, dalja procjena i ispitivanje trebaju biti preduzeti da se odredi uzrok i potreba za specifičnim liječenjem. U postmarketinškom periodu, bili su prijavljeni slučajevi anemije koji su zahtijevali transfuziju eritrocita (vidjeti odjeljak 4.8).

#### Žene u reproduktivnom periodu

Pošto lijek Bosentan Pharmascience može učiniti hormonske kontraceptive neefikasnim, a uzimajući u obzir rizik da se plućna arterijska hipertenzija pogoršava u trudnoći, kao i teratogene efekte primjećene kod životinja:

- Liječenje lijekom Bosentan Pharmascience ne smije biti započeto kod žena u reproduktivnom periodu osim ako ne praktikuju upotrebu pouzdane kontracepcije i ukoliko je rezultat testa na trudnoću prije početka liječenja negativan
- Hormonski kontraceptivi ne mogu biti jedina metoda kontracepcije tokom liječenja lijekom Bosentan Pharmascience
- Mjesečni testovi na trudnoću se preporučuju tokom liječenja radi ranog otkrivanja trudnoće

Za više informacija, vidjeti odjeljke 4.5 i 4.6.

#### Okluzivna bolest plućnih vena

Slučajevi plućnog edema su bili prijavljeni sa vazodilatatorima (uglavnom prostaciklinima) kada su se koristili kod pacijenata sa okluzivnom bolešću plućnih vena. Zato, ukoliko se znakovi plućnog edema jave kada se lijek Bosentan Pharmascience primjenjuje kod pacijenata sa PAH-om, mogućnost udružene okluzivne bolesti vena treba razmotriti. U postmarketinškom periodu bile su rijetke prijave plućnog edema kod pacijenata liječenih Bosentan Pharmascience, kod kojih je postojala sumnja na dijagnozu okluzivne bolesti plućnih vena.

#### Pacijenti sa plućnom arterijskom hipertenzijom i istovremenom insuficijencijom lijeve komore

Nije sprovedena specifična studija kod pacijenata sa plućnom hipertenzijom i istovremenom disfunkcijom lijeve komore. Međutim, 1611 pacijenata (804 pacijenta liječenih bosentanom i 807 pacijenata koji su dobijali placebo) sa teškom hroničnom srčanom insuficijencijom (Chronic Heart Failure, CHF) je bilo na terapiji u prosječnom trajanju od 1,5 godine u placebo kontrolisanoj studiji (studija AC-052-301/302 [ENABLE-1&2]). U ovoj studiji bila je povećana incidencija hospitalizacije zbog CHF za vrijeme prvih 4-8 nedelja liječenja bosentanom, koja je mogla biti rezultat retencije tečnosti. U ovoj studiji retencija tečnosti se manifestovala ranim dobijanjem na težini, smanjenjem koncentracije hemoglobina i povećanjem incidencije edema nogu. Na kraju ove studije, nije bilo razlike u ukupnim hospitalizacijama zbog srčane insuficijencije niti mortaliteta između pacijenata koji su dobijali bosentan i onih koji su dobijali placebo. Zbog toga je preporučeno da pacijenti budu praćeni u slučaju pojave znakova retencije tečnosti (npr. povećanje težine), naročito ukoliko istovremeno imaju tešku sistolnu disfunkciju. Ako se ovo javi, preporučuje se početak liječenja diureticima, ili se doza postojećih diuretika treba povećati. Liječenje diureticima treba da bude razmotreno kod pacijenata sa dokazanom retencijom tečnosti prije početka liječenja sa Bosentan Pharmascience.

#### Plućna arterijska hipertenzija udružena sa HIV infekcijom

Postoji ograničeno iskustvo kliničkih studija sa upotrebom lijeka Bosentan Pharmascience kod pacijenata sa PAH-om udruženim sa HIV infekcijom, na terapiji antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti odjeljak 5.1). Studija interakcije između bosentana i kombinacije lopinavira + ritonavira kod zdravih ispitanika pokazala je povećane koncentracije bosentana u plazmi sa najvišim nivoom u toku prva 4 dana liječenja (vidjeti odjeljak 4.5). Kada se započinje liječenje lijekom Bosentan Pharmascience kod pacijenata kojima su propisani inhibitori proteaze sa pojačivačem ritonaviro, pacijentovu podnošljivost lijeka Bosentan Pharmascience potrebno je pratiti sa posebnom pažnjom na početku faze uvođenja, zbog rizika od hipotenzije i testova funkcije jetre. Povećani dugoročni rizik od hepatotoksičnosti i hematoloških neželjenih događaja ne može se isključiti kada se bosentan koristi u kombinaciji sa antiretrovirusnim lijekovima. Zbog potencijala za interakcije koje su vezane za indukcionu efekat bosentana na CYP450 (vidjeti odjeljak 4.5), koji može uticati na efikasnost antiretroviralne terapije, ove pacijente treba takođe pažljivo pratiti u pogledu njihove HIV infekcije.

#### Plućna hipertenzija kao posljedica hronične opstruktivne plućne bolesti (HOBP)

Bezbednost i podnošljivost bosentana ispitana je u istraživačkoj, nekontrolisanoj 12-nedeljnoj studiji kod 11 pacijenata sa plućnom hipertenzijom kao posljedicom teške HOBP (faza III prema klasifikaciji GOLD). Uočeno je povećanje minutnog protoka respiratornih gasova i smanjenje zasićenosti kiseonikom, a najčešći neželjeni događaj bio je dispnea, koja je nestala prekidom terapije bosentanom.

#### Istovremena primjena sa drugim lijekovima

Istovremena primjena lijeka Bosentan Pharmascience i ciklosporina A je kontraindikovana (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.5). Istovremena primjena lijeka Bosentan Pharmascience sa glibenklamidom, flukonazolom i rifampicinom se ne preporučuje. Za više pojedinosti vidjeti odjeljak 4.5.

Istovremenu primjenu inhibitora CYP3A4 i CYP2C9 sa lijekom Bosentan Pharmascience treba izbjegavati (vidjeti odjeljak 4.5).

### **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**

Bosentan je induktor citohroma P450 (CYP) izoenzima CYP2C9 i CYP3A4. In vitro podaci takođe sugerišu indukciju CYP2C19. Posledično, koncentracije u plazmi supstanci metabolizovanih ovim izoenzimima biće smanjene kada se primjene istovremeno sa Bosentan Pharmascience. Mogućnost izmjene efikasnosti lijekova koji se metabolišu ovim izoenzimima treba razmotriti. Doziranje ovih lijekova može da iziskuje prilagođavanje nakon uvođenja, promjene doze ili prekida istovremenog liječenja lijekom Bosentan Pharmascience.

Bosentan se metaboliše preko CYP2C9 i CYP3A4. Inhibicija ovih izoenzima može povećati koncentraciju bosentana u plazmi (vidjeti ketokonazol). Uticaj CYP2C9 inhibitora na koncentraciju bosentana nije bio ispitan. Kombinaciju treba primjeniti sa oprezom.

*Flukonazol i drugi inhibitori CYP2C9 i CYP3A4:* Istovremena primjena sa flukonazolom, koji inhibira uglavnom CYP2C9, ali do određenog stepena i CYP3A4, može voditi velikom povećanju koncentracije bosentana u plazmi. Kombinovanje se ne preporučuje. Iz istog razloga se ne preporučuje ni istovremena primjena jakog CYP3A4 inhibitora (kao što je ketokonazol, itrakonazol ili ritonavir) kao i CYP2C9 inhibitora (kao što je vorikonazol) sa Bosentan Pharmascience.

*Ciklosporin A*: istovremena primjena lijeka Bosentan Pharmascience i ciklosporina A (inhibitora kalcineurina) je kontraindikovana (vidjeti odjeljak 4.3). Kod istovremene primjene, početne koncentracije bosentana bile su približno 30 puta veće od onih izmjerenih samo sa bosentanom. U stanju ravnoteže, koncentracije bosentana u plazmi bile su 3 do 4 puta veće nego samo sa bosentanom. Mehanizam ove interakcije je najvjerojatnije inhibicija preuzimanja bosentana u hepatocite, posredovanog transportnim proteinima, koju prouzrokuje ciklosporin. Koncentracije ciklosporina A (CYP3A4 supstrata) u krvi smanjile su se za približno 50%. Ovo je najvjerojatnije posljedica indukcije CYP3A4 izazvane bosentanom.

*Takrolimus, sirolimus*: istovremena primjena takrolimusa ili sirolimusa sa Bosentan Pharmascience nije bila ispitana kod ljudi, ali može dovesti do povećanja koncentracije bosentana u plazmi po analogiji sa istovremenom primjenom ciklosporina A. Takođe, Bosentan Pharmascience može da smanji koncentracije takrolimusa i sirolimusa u plazmi. Zbog toga, istovremena primjena Bosentan Pharmascience sa takrolimusom ili sirolimusom nije preporučljiva.

Pacijente kojima je potrebna ova kombinacija bi trebalo pažljivo pratiti zbog neželjenih događaja vezanih za Bosentan Pharmascience i zbog koncentracije takrolimusa ili sirolimusa u krvi.

*Glibenklamid*: istovremena primjena bosentana od 125 mg dva puta dnevno tokom 5 dana smanjila je koncentracije glibenklamida (CYP3A4 supstrata) u plazmi za 40%, sa snažnim značajnim smanjenjem hipoglikemijskog efekta. Koncentracije bosentana u plazmi bile su takođe smanjene za 29%. Pored toga, povećana incidencija povišenih vrijednosti aminotransferaza je bila primjećena kod pacijenata koji su primali istovremenu terapiju. I glibenklamid i bosentan inhibiraju pumpu za izlučivanje žučnih soli, što može da objasni povišene vrijednosti aminotransferaza. Ova kombinacija ne treba da se primjenjuje. Nema dostupnih podataka o lijek-lijek interakcijama sa drugim derivatima sulfoniluree.

*Rifampicin*: istovremena primjena 125 mg bosentana dva puta dnevno sa rifampicinom, jakim induktorom CYP2C9 i CYP3A4, kod 9 zdravih ispitanika tokom 7 dana, smanjila je koncentracije bosentana u plazmi za 58%, i ovo smanjenje je moglo dostići skoro 90% u pojedinom slučaju. Kao rezultat, značajno smanjenje efekta bosentana se očekuje kada se primjeni istovremeno sa rifampicinom. Istovremena upotreba rifampicina i Bosentan Pharmascience se ne preporučuje. Podaci za druge CYP3A4 induktore, npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin i kantarion su nedostupni, ali njihova istovremena primjena se očekuje da vodi smanjenju sistemske izloženosti bosentanu. Klinički značajno smanjenje efikasnosti se ne može isključiti.

*Lopinavir + ritonavir (i drugi inhibitori proteaze pojačani ritonavinom)*: istovremena primjena 125 mg bosentana dva puta dnevno sa 400 mg lopinavira i 100 mg ritonavira dva puta dnevno, tokom 9,5 dana kod zdravih dobrovoljaca, dala je početne koncentracije bosentana u plazmi koje su bile približno 48 puta više od onih izmjerenih nakon primjene samo bosentana. Devetog dana, koncentracije bosentana u plazmi bile su približno 5 puta više nego pri primjeni samo bosentana. Inhibicija preuzimanja u hepatocite, posredovanog transportnim proteinima, i inhibicija CYP 3A4, izazvane ritonavinom, koje smanjuju klirens bosentana, po svemu sudeći su uzroci ove interakcije. Pri istovremenoj primjeni sa lopinavirom i ritonavinom ili sa drugim inhibitorima proteaze pojačanim ritonavinom, potrebno je da se prati podnošljivost lijeka Bosentan Pharmascience.

Poslije istovremene primjene bosentana tokom 9,5 dana, izloženosti lopinaviru i ritonaviru u plazmi su se smanjile na nivo koji nije bio klinički značajan (za približno 14%, odnosno 17%). Međutim, puna indukcija od strane bosentana možda nije bila dostignuta, te dalje smanjenje inhibitora proteaze nije moguće isključiti. Preporučuje se odgovarajuće praćenje terapije HIV infekcije. Slični efekti se mogu očekivati sa drugim inhibitorima proteaze pojačanim ritonavinom (vidjeti odjeljak 4.4).

*Drugi antiretrovirusni lijekovi*: nema specifične preporuke za druge dostupne antiretrovirusne lijekove zbog nedostatka podataka. Zbog značajne hepatoksičnosti nevirapina koja se može udružiti sa toksičnim dejstvima bosentana na jetru, ova kombinacija se ne preporučuje.

*Hormonski kontraceptivi*: istovremena primjena 125 mg bosentana dva puta dnevno tokom 7 dana sa pojedinačnom dozom oralnog kontraceptiva koji sadrži noretisteron 1 mg + etinilestradiol 35 mikrograma smanjila je PIK noretisterona i etinilestradiola za 14%, odnosno 31%. Ipak, smanjenja izloženosti su bila čak do 56%, odnosno 66%, po pojedinačnom ispitaniku. Zbog toga se kontraceptivi bazirani samo na hormonima, bez obzira na način primjene (tj. oralni, injekcioni, transdermalni ili implantabilni oblici), ne smatraju pouzdanom metodom kontracepcije (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.6).

*Varfarin*: istovremena primjena 500 mg bosentana dva puta dnevno tokom 6 dana smanjila je koncentracije u plazmi i S-varfarina (CYP2C9 supstrat) i R-varfarina (CYP3A4 supstrat) za 29%, odnosno 38%. Kliničko iskustvo istovremene primjene bosentana sa varfarinom kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom nije pokazalo klinički značajne promjene u vrijednostima internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. International Normalized Ratio, INR) ili dozi varfarina (između početne i krajnje vrijednosti u kliničkim studijama). Pored toga, učestalost promjena u dozi varfarina za vrijeme studija zbog promjena u INR ili zbog neželjenih događaja bila je slična između pacijenata tretiranih bosentanom i placebo. Nije potrebno prilagođavanje doze varfarina i sličnih oralnih antikoagulanasa u početku primjene bosentana, ali intenzivno praćenje INR-a je preporučljivo, naročito u početku liječenja bosentanom i kod povećanja doze.

*Simvastatin*: istovremena primjena 125 mg bosentana dva puta dnevno tokom 5 dana smanjila je koncentracije u plazmi simvastatina (CYP3A4 supstrat), i njegovog aktivnog  $\beta$ -hidroksi kiselog metabolita za 34%, odnosno 46%. Istovremena primjena simvastatina nije uticala na koncentracije bosentana u plazmi. Praćenje nivoa holesterola i naknadno prilagođavanje doziranja treba razmotriti.

*Ketokonazol*: istovremena primjena 62,5 mg bosentana dva puta dnevno sa ketokonazolom, jakim inhibitorom CYP3A4, tokom 6 dana, povećala je koncentracije bosentana u plazmi približno 2 puta. Nije bilo neophodno prilagođavanje doze Bosentan Pharmascience. Mada nije pokazano kroz in vivo studije, slična povećanja koncentracija bosentana u plazmi se očekuju sa drugim jakim inhibitorima CYP3A4 (kao što su itraconazol ili ritonavir). Ipak, kada se kombinuje sa CYP3A4 inhibitorom, kod pacijenata koji su slabi metabolizeri CYP2C9, postoji rizik od povećanja koncentracija bosentana u plazmi što može biti jačeg intenziteta i time voditi jačim štetnim događajima.

*Epoprostenol*: ograničeni podaci dobijeni iz studije (AC-052-356, (BREATHE-3)) u kojoj je 10 pedijatrijskih pacijenata primalo kombinaciju bosentana i epoprostenola ukazuju da su poslije primjene obje, pojedinačne i ponovljene doze, Cmax i PIK vrijednosti bosentana bile slične kod pacijenata sa ili bez kontinuirane infuzije epoprosterona (videti odeljak 5.1).

*Sildenafil*: istovremena primjena 125 mg bosentana dva puta dnevno (stanje ravnoteže) sa 80 mg sildenafilom tri puta dnevno (u stanju ravnoteže) tokom 6 dana kod zdravih dobrovoljaca dovelo je do smanjenja PIK-a sildenafilom za 63% i povećanja PIK bosentana za 50%. Preporučuje se oprez u slučaju istovremene primjene.

*Tadalafil*: Bosentan (125 mg dva puta dnevno) smanjuje sistemsku izloženost tadalafilom (40 mg jednom dnevno) za 42% i Cmax za 27% nakon višestruke koadministracije. Tadalafil ne utiče na sistemsku izloženost bosentana ili njegovih metabolite (PIK i Cmax).

*Digoksin*: istovremena primjena 500 mg bosentana dva puta dnevno sa digoksinom, tokom 7 dana, smanjila je PIK, Cmax i Cmin digoksina za 12%, 9%, odnosno 23%. Mehanizam interakcije bi mogla da bude indukcija P-glikoproteina. Za ovu interakciju je malo vjerovatno da je klinički značajna.

#### Pedijatrijska populacija

Studije interakcija su sprovedene samo kod odraslih.

## 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (teratogenost, embriotoksičnost, vidjeti odjeljak 5.3). Ne postoje pouzdani podaci o upotrebi Bosentan Pharmascience kod trudnica. Potencijalni rizik za ljude je još uvijek nepoznat. Lijek Bosentan Pharmascience je kontraindikovano tokom trudnoće (vidjeti odjeljak 4.3).

### Upotreba kod žena u reproduktivnom periodu

Prije početka liječenja lijekom Bosentan Pharmascience kod žena u reproduktivnom periodu, potrebno je provjeriti da nisu trudne, dati im odgovarajući savjet o pouzdanim metodama kontracepcije, i započeti pouzdanu kontracepciju. Pacijenti i ljekari koji propisuju lijek moraju biti svjesni da zbog potencijalnih farmakokinetičkih interakcija, lijek Bosentan Pharmascience može učiniti hormonske kontraceptive neefikasnim (vidjeti odjeljak 4.5). Zbog toga, žene u reproduktivnom periodu ne smiju da koriste hormonske kontraceptive (uključujući oralne, injekcione, transdermalne ili implantabilne oblike) kao jedinu metodu kontracepcije već moraju koristiti dodatnu ili alternativnu pouzdanu metodu kontracepcije. Ako postoji bilo kakva sumnja o tome koji kontraceptiv treba savjetovati pojedinačnom pacijentu, preporučuje se konzultacija

sa ginekologom. Zbog mogućeg izostanka efekta hormonske kontracepcije za vrijeme liječenja lijekom Bosentan Pharmascience, i takođe imajući u vidu rizik da se plućna hipertenzija teško pogoršava sa trudnoćom, mjesečni testovi trudnoće za vrijeme liječenja lijekom Bosentan Pharmascience se preporučuju kako bi omogućili rano otkrivanje trudnoće.

#### Dojenje

Nije poznato da li se bosentan izlučuje u humano mlijeko. Ne preporučuje se dojenje tokom terapije lijekom Bosentan Pharmascience.

#### Fertilitet

Studije na životinjama su pokazale efekat na testise (vidjeti odjeljak 5.3). U studiji u kojoj se proučavao uticaj bosentana na funkciju testisa kod muškaraca sa PAH, 8 od 24 pacijenta je imalo smanjenu koncentraciju spermatozoida u odnosu na početne vrijednosti za najmanje 42%, nakon 3 ili 6 mjeseci liječenja bosentanom. Na osnovu ovih podataka i prekliničkih podataka, ne može se isključiti mogućnost da bosentan može imati štetan uticaj na spermatogenezu kod muškaraca. Kod djece muškog pola takođe ne može da se isključi dugoročan uticaj na plodnost nakon liječenja bosentanom.

#### **4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu sprovedene specifične studije za procjenu direktnog uticaja lijeka Bosentan Pharmascience na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, lijek Bosentan Pharmascience može izazvati hipotenziju sa simptomima vrtoglavice, zamagljenog vida ili sinkope što može da utiče na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

U 20 placebo kontrolisanih studija, sprovedenih kod različitih terapijskih indikacija, ukupno 2486 pacijenata je liječeno bosentanom u dnevnim dozama od 100 mg do 2000 mg, a 1838 pacijenata je primalo placebo. Prosječno trajanje liječenja je bilo 45 nedelja. Neželjene reakcije na lijek su definisane kao događaji koji su se javili kod najmanje 1% pacijenata koji su primali bosentan i sa učestalošću od najmanje 0,5% većom nego kod onih koji su primali placebo. Najčešće neželjene reakcije su glavobolja (11,5%), edem/zadržavanje tečnosti (13,2%), abnormalni nalazi funkcije jetre (10,9%) i anemija/smanjenje koncentracije hemoglobina (9,9%).

Liječenje bosentanom bilo je udruženo sa dozno-zavisnim povećanjima vrijednosti aminotransferaza jetre i smanjenjima koncentracije hemoglobina (vidjeti odjeljak 4.4).

Neželjene reakcije primjećene u 20 placebo kontrolisanih studija i postmarketinškom iskustvu sa bosentanom poredane su prema učestalosti koristeći slijedeću konvenciju: veoma česte ( $\geq 1/10$ ); česte ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); povremene ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetke ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ); veoma rijetke ( $< 1/10000$ ); nepoznate učestalosti (ne može se procjeniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane u opadajućem redosljedu prema ozbiljnosti. Nema klinički značajnih razlika u neželjenim reakcijama primjećenim između ukupnog zbira podataka i odobrenih indikacija.

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Česte	Anemija, smanjenje koncentracije hemoglobina, (vidjeti odjeljak 4.4)
	Nepoznate učestalosti	Anemija ili smanjenje koncentracije hemoglobina koje zahtjeva transfuziju eritrocita
	Povremena	Trombocitopenija <sup>1</sup>
	Povremene	Neutropenija, leukopenija <sup>1</sup>
Poremećaji imunog sistema	Česte	Reakcije preosjetljivosti (uključujući dermatitis, pruritus i osip) <sup>2</sup>
	Rijetke	Anafilaksa i/ili angioedem <sup>1</sup>
Poremećaji nervnog sistema	Veoma česta	Glavobolja <sup>3</sup>
	Česta	Sinkopa <sup>1,4</sup>
Poremećaji oka	Nepoznate	Zamagljen vid <sup>1</sup>
Kardiološki poremećaji	Česta	Palpitacije <sup>1,4</sup>



Vaskularni poremećaji	Česta	Crvenilo uz osećaj vrućine
	Česta	Hipotenzija <sup>1, 4</sup>
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Česta	Nazalna kongestija <sup>1</sup>
Gastrointestinalni poremećaji	Česte	Gastroezofagealna refluksna bolest, Dijareja
Hepatobilijarni poremećaji	Veoma česte	Abnormalni nalaz funkcije jetre (videti odeljak 4.4)
	Povremene	Povišene vrednosti aminotransferaza udružene sa hepatitisom (uključujući moguće pogoršanje postojećeg hepatitisa) i/ili žuticom <sup>1</sup> (videti odeljak 4.4)
	Rijetke	Ciroza jetre, insuficijencija jetre <sup>1</sup>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Česta	Eritem
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primene	Veoma česte	Edem, zadržavanje tečnosti

<sup>1</sup>Podaci dobijeni iz postmarketinškog iskustva, učestalosti koje se baziraju na statističkom modeliranju podataka iz placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja.

<sup>2</sup>Reakcije preosjetljivosti prijavljene su kod 9,9% pacijenata koji su primali bosentan i kod 9,1% pacijenata koji su primali placebo.

<sup>3</sup>Glavobolja je bila prijavljena kod 11,5% pacijenata koji su primali bosentan i kod 9,8% pacijenata koji su primali placebo.

<sup>4</sup>Ovi tipovi reakcije mogu biti povezani sa osnovnom bolešću.

<sup>5</sup>Edem ili zadržavanje tečnosti bili su prijavljeni kod 13,2% pacijenata koji su primali bosentan i kod 10,9% pacijenata koji su primali placebo.

U postmarketinškom periodu, rijetki slučajevi neobjašnjive ciroze jetre prijavljeni su nakon produžene terapije lijekom Bosentan Pharmascience kod pacijenata sa višestrukim komorbiditetima i terapijama lijekovima. Takođe je bilo i rijetkih prijava insuficijencije jetre. Ovi slučajevi podržavaju veliku važnost striktnog pridržavanja mjesečnog rasporeda praćenja funkcije jetre za vrijeme terapije Bosentan Pharmascience (vidjeti odeljak 4.4).

### Pedijatrijska populacija

#### *Nekontrolisane studije kod pedijatrijskih pacijenata*

Bezbednosni profil u prvoj nekontrolisanoj pedijatrijskoj studiji sprovedenoj sa film tabletom (BREATHE-3: n = 19, medijana uzrasta 10 godina, [raspon 3 - 15 godina], otvoreno doziranje bosentan 2 mg/kg dva puta dnevno; liječenje u trajanju od 12 nedelja) je bio sličan onom primjećenom u pivotalnim studijama kod odraslih pacijenata sa PAH-om. U BREATHE-3, najčešće neželjene reakcije bile su crvenilo (21%), glavobolja i abnormalni nalaz funkcije jetre (svaki 16%).

Analiza objedinjenih podataka iz nekontrolisanih pedijatrijskih studija sprovedenih kod pacijenata sa PAH-om liječenih disperzibilnim tabletama bosentana od 32 mg (FUTURE 1/2, FUTURE 3/produžetak) je uključila ukupno 100 djece na terapiji bosentanom 2 mg/kg dva puta na dan (n=33), 2 mg/kg tri puta na dan (n=31), ili 4 mg/kg dva puta na dan (n=36). Pri uključivanju u studiju, šest pacijenata je bilo uzrasta između 3 mjeseca i 1 godine, 15 djece je bilo uzrasta između 1 i 2 godine i 79 djece između 2 i 12 godina. Medijana vremena trajanja terapije je bila 71,8 nedelja (raspon 0,4 - 258 nedelja).

Bezbednosni profil u ovoj analizi objedinjenih podataka nekontrolisanih pedijatrijskih studija je bio sličan onom primjećenom u pivotalnim studijama kod odraslih pacijenata sa PAH izuzev kod infekcija, koje su bile češće prijavljene nego kod odraslih (69,0% u odnosu na 41,3%). Ova razlika u učestalosti infekcije može biti djelimično usljed duže medijane vremena izloženosti pedijatrijske grupe (medijana 71,8 nedelja) u poređenju sa grupom odraslih (medijana 17,4 nedelja). Najčešći neželjeni događaji su bili infekcije gornjeg respiratornog trakta (25%), plućna (arterijska) hipertenzija (20%), nazofaringitis (17%), pireksija (15%), povraćanje (13%), bronhitis (10%), abdominalni bol (10%) i dijareja (10%). Nije bilo relevantne razlike u učestalosti neželjenih događaja među pacijentima starijim i mlađim od 2 godine, međutim ovo je zasnovano na samo 21 djetetu mlađem od 2 godine, uključujući 6 pacijenata uzrasta od 3 mjeseca do 1 godine. Neželjeni događaji poremećaja jetre i anemije/sniženja hemoglobina se javilo u 9% i 5% pacijenata.

U randomizovanoj, placebo kontrolisanoj studiji, sprovedenoj na pacijentima sa PPHN-om (FUTURE-4), ukupno 13 novorođenčadi je liječeno bosentanom u obliku disperzibilnih tableta dozom od 2 mg/kg dva puta na dan (8 pacijenata je primalo placebo). Medijana trajanja liječenja bosentanom odnosno placebo, je bila 4,5 dana (raspon 0,5 - 10,0 dana) odnosno 4,0 dana (raspon 2,5 - 6,5 dana). Najčešći neželjeni događaji kod pacijenata koji su primali bosentan i placebo su bili anemija ili smanjenje hemoglobina (kod 7 odnosno 2 pacijenta), generalizovani edem (kod 3 odnosno 0 pacijenata), i povraćanje (kod 2 odnosno 0 pacijenata).

#### Laboratorijske abnormalnosti

##### *Abnormalnosti testa jetre*

U ovom kliničkom programu, dozno-zavisna povećanja vrednosti aminotransferaza jetre su se generalno javljala tokom prvih 26 nedelja liječenja, obično su se razvijala postepeno, i bila su uglavnom asimptomatska. U postmarketinškom periodu su bili prijavljeni rijetki slučajevi ciroze jetre i insuficijencije jetre. Mehanizam ovog neželjenog dejstva je nejasan.

Ova povećanja vrijednosti aminotransferaza mogu da se povuku spontano u nastavku liječenja sa održavajućom dozom lijeka Bosentan Pharmascience ili nakon smanjenja doze, ali prekid ili obustava mogu da budu neophodni (vidjeti odjeljak 4.4).

U 20 integrisanih placebo kontrolisanih studija, povećanja vrijednosti aminotransferaza jetre  $\geq 3$  puta od gornje granice normale (ULN) su primjećena kod 11,2% pacijenata liječenih bosentanom u poređenju sa 2,4% pacijenata koji su primali placebo. Povećanja do  $\geq 8$  x ULN primjećena su kod 3,6% pacijenata liječenih bosentanom i kod 0,4% pacijenata liječenih placebo. Povećanja vrednosti aminotransferaza bila su udružena sa povećanom koncentracijom bilirubina ( $\geq 2$  x ULN) bez dokaza o bilijarnoj opstrukciji kod 0,2% (5 pacijenata) na bosentanu i kod 0,3% (6 pacijenata) na placebo.

U analizi objedinjenih podataka 100 pacijenata sa PAH-om iz nekontrolisanih pedijatrijskih studija FUTURE 1/2 i FUTURE 3/produžetak, zabilježeno je povišenje vrijednosti aminotransferaza jetre  $\geq 3$  x ULN kod 2% pacijenata.

U FUTURE-4 studiji koja je uključila 13 novorođenčadi sa PPHN koji su bili na terapiji bosentanom 2 mg/kg dva puta na dan, tokom manje od 10 dana (raspon 0,5 - 10,0 dana) nije bilo slučajeva povišenja vrijednosti aminotransferaza jetre  $\geq 3$  x ULN tokom terapije, ali jedan slučaj hepatitisa se pojavio 3 dana nakon završetka terapije bosentanom.

##### *Hemoglobin*

Smanjenje koncentracije hemoglobina do ispod 10 g/dL u odnosu na osnovnu vrijednost prijavljeno je kod 8,0% pacijenata liječenih bosentanom i kod 3,9% pacijenata liječenih placebo (vidjeti odjeljak 4.4).

U analizi objedinjenih podataka 100 djece sa PAH-om iz nekontrolisanih pedijatrijskih studija FUTURE 1/2 i FUTURE 3/produžetak, smanjenje koncentracije hemoglobina u odnosu na početne vrijednosti na manje od 10 g/dL je prijavljeno kod 10,0% pacijenata. Nije bilo smanjenja vrijednosti ispod 8 g/dL.

U FUTURE-4 studiji, 6 od 13 novorođenčadi sa PPHN, na terapiji bosentanom, je imalo sniženje koncentracije hemoglobina sa vrijednosti koje su bile u granicama normale na početku liječenja do vrijednosti ispod donjih granica normale tokom terapije.

#### Prijavlivanje neželjenih reakcija

*Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može*

*dostaviti:*

*▫ putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili*  
*▫ putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).*

## 4.9. Predoziranje

Bosentan je bio primjenjen u pojedinačnoj dozi do 2400 mg kod zdravih ispitanika i do 2000 mg/dan tokom 2 mjeseca kod pacijenata sa bolešću različitom od plućne hipertenzije. Najčešća neželjena reakcija bila je glavobolja blagog do umjerenog intenziteta.

Teško predoziranje može dovesti do pomenute hipotenzije zahtjevajući aktivnu kardiovaskularnu podršku. U postmarketinškom periodu prijavljen je jedan slučaj predoziranja sa 10000 mg Bosentan Pharmascience uzetog od strane adolescentnog pacijenta muškog pola. Imao je simptome mučnine, povraćanja, hipotenzije, vrtoglavice, znojenja i zamagljen vid. U potpunosti se oporavio u roku od 24 sata uz podršku za održavanje krvnog pritiska. Napomena: bosentan se ne uklanja dijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** ostali antihipertenzivi

**ATC šifra:** C02KX01

#### Mehanizam djelovanja

Bosentan je dvostruki antagonist receptora za endotelin (engl. endothelin receptor antagonist, ERA) sa afinitetom za oba tipa receptora za endotelin, A i B (ETA i ETB). Bosentan smanjuje i plućni i sistemski vaskularni otpor što dovodi do povećanja minutnog volumena srca bez povećanja srčane frekvencije.

Neurohormon endotelin-1 (ET-1) je jedan od najjačih poznatih vazokonstriktora koji može da ubrza fibrozu, proliferaciju ćelija, hipertrofiju srca i remodelovanje, a deluje i proinflamatorno. Ovi efekti su posredovani vezivanjem endotelina za ETA i ETB receptore lokalizovane u endotelu i vaskularnim glatkim mišićnim ćelijama. Koncentracija ET-1 u tkivima i plazmi je povećana u nekoliko kardiovaskularnih poremećaja i bolesti vezivnog tkiva, uključujući plućnu arterijsku hipertenziju, sklerodermiju, akutnu i hroničnu srčanu insuficijenciju, ishemiju miokarda, sistemsku hipertenziju i aterosklerozu, što ukazuje na patogenu ulogu ET-1 u ovim bolestima. Kod plućne arterijske hipertenzije i srčane insuficijencije, u odsustvu antagonizma na receptore za endotelin, povišene koncentracije ET-1 su strogo povezane sa težinom i prognozom ovih bolesti.

Bosentan je u kompeticiji sa ET-1 i drugim ET peptidima za vezivanje za oba receptora, ETA i ETB, sa neznatno većim afinitetom za ETA receptore ( $K_i = 4,1-43$  nanomola) nego za ETB receptore ( $K_i = 38-730$  nanomola). Bosentan je specifičan antagonist ET receptora, tj. ne vezuje se za druge receptore.

#### Efikasnost

##### *Animalni modeli*

U animalnim modelima plućne hipertenzije, bosentan je pri hroničnoj oralnoj primjeni doveo do smanjenja plućnog vaskularnog otpora i vratio je u prethodno stanje plućnu vaskularnu hipertrofiju i hipertrofiju desne komore. U animalnim modelima plućne fibroze, bosentan je smanjio deponovanje kolagena u plućima.

##### *Efikasnost kod odraslih pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom*

Dvije randomizovane, dvostruko-slijepe, multicentrične, placebo kontrolisane studije su bile sprovedene na 32 (studija AC-052-351) i 213 (studija AC-052-352 [BREATHE-1]) odraslih pacijenata sa SZO funkcionalnom klasom III-IV plućne arterijske hipertenzije (primarna plućna hipertenzija ili plućna hipertenzija uglavnom kao posljedica sklerodermije). Poslije 4 nedelje primjene bosentana od 62,5 mg dva puta dnevno, doze održavanja ispitivane u ovim studijama bile su: 125 mg dva puta dnevno u studiji AC-052-351 i 125 i 250 mg dva puta dnevno u studiji AC-052-352.

Bosentan je dodat terapiji koju su u tom trenutku pacijenti uzimali, a u koju su mogli biti uključeni: antikoagulansi, vazodilatatori (npr. blokatori kalcijumovih kanala), diuretici, kiseonik i digoksin i njihove kombinacije, ali ne i epoprostenol. Kontrola je bila placebo zajedno sa trenutnom terapijom.

Primarni parametar praćenja ishoda u obje studije bio je promjena u pređenom putu nakon 6 minuta, posle 12 nedelja terapije u prvoj studiji i poslije 16 nedelja u drugoj studiji. U obje studije liječenje bosentanom

dovelo je do značajnog povećanja kapaciteta za vježbanje. Povećanja pređenog puta u odnosu na početnu vrijednost ispravljena s obzirom na placebo iznosila su 76 metara ( $p= 0,02$ ; t-test) u studiji AC-052-351 i 44 metra ( $p= 0,0002$ ; Mann-Whitney U test) u studiji AC-052-352. Razlike između dvije grupe, 125 mg dva puta dnevno i 250 mg dva puta dnevno, nisu bile statistički značajne ali postignut je nešto bolji kapacitet za vježbanje u grupi koja je dobijala 250 mg dva puta dnevno.

Povećanje pređenog puta bilo je vidljivo nakon 4 nedelje liječenja a bilo je jasno uočljivo nakon 8 nedelja liječenja, i bilo je održavano tokom 28 nedelja trajanja dvostruko-slijepog liječenja u jednoj podgrupi populacije pacijenata.

U retrospektivnoj analizi pacijenata koji su odgovorili na terapiju (responderi), a koja se zasnivala na promjenama u pređenom putu, SZO funkcionalnoj klasi i dispnei, kod 95 pacijenata koji su dobijali bosentan 125 mg dva puta dnevno, u randomizovanoj placebom kontrolisanoj studiji, ustanovljeno je da je u 8. nedelji, 66 pacijenata imalo poboljšanje, 22 je bilo stabilno a 7 je doživjelo pogoršanje. Od 22 pacijenta čije je stanje bilo stabilno nakon 8 nedelja kod njih, 6 je došlo do poboljšanja u nedeljama 12/16 a kod 4 je došlo do pogoršanja u odnosu na početnu vrijednost.

Od 7 pacijenata kod kojih je došlo do pogoršanja u 8. nedelji, kod njih 3 je došlo do poboljšanja u nedelji 12/16 a kod 4 je došlo do pogoršanja u poređenju sa početnim vrijednostima.

Invazivni hemodinamski parametri određeni su samo u prvoj studiji. Liječenje bosentanom dovelo je do značajnog povećanja srčanog indeksa što je bilo udruženo sa značajnim smanjenjem plućnog arterijskog pritiska, plućnog vaskularnog otpora i prosječnog pritiska u desnoj pretkomori.

Tokom liječenja bosentanom uočeno je smanjenje simptoma plućne arterijske hipertenzije. Mjerenje dispnee za vrijeme testa hodanja takođe je pokazalo da je došlo do poboljšanja kod pacijenata liječenih bosentanom. U AC-052-352 studiji, na početku terapije 92% od 213 pacijenata imalo je SZO funkcionalnu klasu III a 8% klasu IV. Liječenje bosentanom dovelo je do poboljšanja SZO funkcionalne klase kod 42,4% pacijenata (i u 30,4% pacijenata koji su dobijali placebo). Ukupna promjena SZO funkcionalne klase, u obje studije, bila je značajno bolja kod pacijenata liječenih bosentanom, u poređenju sa onima koji su dobijali placebo. Liječenje bosentanom bilo je udruženo sa značajnim smanjenjem brzine pogoršanja kliničke slike u 28. nedelji, u odnosu na placebo (10,7% u odnosu na 37,1%;  $p=0,0015$ ).

U randomizovanoj, dvostruko slijepoj, multicentričnoj, placebom kontrolisanoj studiji (AC-052-364 [EARLY]), 185 PAH pacijenata SZO funkcionalne klase II (srednja početna vrijednost pređenog puta šestominutnim hodanjem od 435 metara) dobijalo je bosentan 62,5 mg dva puta dnevno tokom 4 nedelje, a zatim 125 mg dva puta dnevno ( $n=93$ ) ili placebo ( $n=92$ ) tokom 6 mjeseci. Pacijenti u studiji prethodno nisu dobijali terapiju za PAH ( $n=156$ ) ili su bili na stabilnim dozama sildenafilu ( $n=29$ ). Koprimaryni parametar praćenja ishoda uključivao je: promjene u plućnom vaskularnom otporu (PVR) u odnosu na početne vrijednosti promjene u pređenom putu za 6 minuta, poslije 6 mjeseci terapije, u odnosu na placebo. Rezultati ispitivanja dati su u tabeli.

	PVR (dyn·s·cm <sup>-5</sup> )		6-minutni pređeni put (m)	
	Placebo (n = 88)	Bosentan (n = 80)	Placebo (n = 91)	Bosentan (n = 86)
Početna (BL); srednja (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Promjena u odnosu na BL; srednja (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Efekat liječenja	-22,6%		19	
95% CI	-34, -10		-4, 42	
p-vrijednost	< 0,0001		0,0758	

CI = interval pouzdanosti, PVR = plućni vaskularni otpor (engl. pulmonary vascular resistance)

SD= standardna devijacija

Liječenje bosentanom je bilo udruženo sa smanjenjem brzine pogoršanja kliničke slike koju zajednički određuju progresija simptoma, hospitalizacija zbog PAH i smrt u odnosu na placebo (proporcionalno smanjenje rizika za 77%, 95% CI 20%-94%,  $p=0,0114$ ). Efekat terapije dobijen je na osnovu poboljšanja komponente progresije simptoma. Dogodila se jedna hospitalizacija izazvana pogoršanjem PAH u grupi koja je dobijala bosentan i tri u grupi koja je dobijala placebo. Samo se po jedan smrtni slučaj dogodio u svakoj ispitivanoj grupi tokom 6 meseci dvostruko-slijepog ispitivanja, tako da se ne može izvesti zaključak o preživljavanju.

Dugoročni podaci su dobijeni od svih 173 pacijenta koji su liječeni bosentanom u kontrolisanoj fazi i/ili koji su sa placebo prešli na bosentan u produženoj otvorenoj fazi liječenja u studiji EARLY. Srednje trajanje izloženosti bosentanu iznosilo je 3,6 +/- 1,8 godina (do 6,1 godinu), pri čemu je 73% pacijenata liječeno najmanje 3 godine a 62% najmanje 4 godine. U otvorenom dijelu studije pacijenti su, po potrebi, mogli dobiti dodatnu terapiju za PAH. Većina pacijenata imala je idiopatsku ili nasljednu plućnu arterijsku hipertenziju (61%). Ukupno, 78% pacijenata ostalo je u SZO funkcionalnoj klasi II. Kaplan-Meier-ova procjene preživljavanja iznosile su 90% i 85% poslije 3 odnosno 4 godine nakon početka liječenja. Za isto vreme, kod 88% i 79% pacijenata nije došlo do pogoršanja PAH (definisano kao smrtni slučaj iz bilo kog razloga, transplantacija pluća, atrijska septostomija ili započinjanje intravenske ili supkutane primjene prostanoida). Relativni doprinosi prethodnog liječenja placebo u dvostruko-slijepoj fazi studije kao i drugih lijekova uvedenih tokom otvorenog perioda produžetka liječenja, nisu poznati.

U prospektivnoj, multicentričnoj, randomizovanoj, dvostruko-slijepoj, placebo kontrolisanoj studiji (AC-052-405 [BREATHE-5]), pacijenti sa plućnom arterijskom hipertenzijom SZO funkcionalne klase III i Eisenmenger-ovom fiziologijom udruženom sa kongenitalnom bolešću srca primali su bosentan 62,5 mg dva puta dnevno tokom 4 nedelje, zatim 125 mg dva puta dnevno tokom narednih 12 nedelja (n=37, od kojih je 31 imao pretežno desno-lijevi, bidirekcionu šant).

Primarni cilj studije bio je da se pokaže da bosentan nije pogoršao hipoksemiju. Poslije 16 nedelja, prosječna saturacija kiseonikom se povećala u grupi koja je dobijala bosentan za 1,0% (95% CI -0,7% - 2,8%) u poređenju sa grupom koja je dobijala placebo (n=17 pacijenata), što pokazuje da bosentan nije pogoršao hipoksemiju. Prosječan plućni vaskularni otpor bio je značajno smanjen u grupi koja je dobijala bosentan (dominantna efekat uočen je u podgrupi pacijenata sa bidirekcionim srčanim šantom). Poslije 16 nedjelja, prosječno povećanje pređenog puta, za 6 minuta, u odnosu na placebo, iznosilo je 53 metra (p=0,0079), što ukazuje da je došlo do poboljšanja kapaciteta za vježbanje.

Dvadeset i šest pacijenata nastavilo je da prima bosentan tokom produžene otvorene faze (AC-052-409) studije BREATHE-5, koja je trajala 24 nedelje (prosječno trajanje liječenja bilo je 24,4 +/- 2,0 nedelje) i efikasnost je uglavnom bila održana.

Otvorena, nekomparativna studija (AC-052-362 [BREATHE-4]) sprovedena je na 16 pacijenata sa PAH-om, SZO funkcionalne klase III, udruženom sa HIV infekcijom. Pacijenti su liječeni bosentanom 62,5 mg dva puta dnevno tokom 4 nedelje, a zatim sa 125 mg dva puta dnevno tokom narednih 12 nedelja. Posle 16 nedelja liječenja, došlo je do značajnog poboljšanja kapaciteta za vježbanje u odnosu na početne vrijednosti, prosječno povećanje 6-minutnog pređenog puta iznosilo je 91,4 metra (u odnosu na 332,6 metara koliko je iznosio prosječan pređeni put na početku (p<0,001). Ne može se izvesti formalan zaključak o uticaju bosentana na efikasnost antiretrovirusne terapije (vidjeti odjeljak 4.4).

Nijedna od studija nije pokazala da lijek Bosentan Pharmascience ima korisne efekte na preživljavanje pacijenata. Međutim, dugoročni status je praćen kod 235 pacijenata liječenih bosentanom u dvije dugotrajne, pivotalne, placebo kontrolisane studije (AC-052-351 i AC-052-352) i/ili otvorenim nekontrolisanim produžecima ovih studija. Srednje trajanje izloženosti bosentanu iznosilo je 1,9 godina +/- 0,7 godina (min: 0,1 godina; max: 3,3 godine) a pacijenti su praćeni u proseku 2,0 +/- 0,6 godina. Većina pacijenata imala je primarnu plućnu hipertenziju (72%) i SZO funkcionalnu klasu III (84%). U cjelokupnoj populaciji pacijenata, Kaplan-Meier-ove procjene preživljavanja iznosile su 93% i 84% poslije 1, odnosno 2 godine od početka liječenja bosentanom. Procjenjeno preživljavanje bilo je niže u podgrupi pacijenata sa sekundarnim PAH usljed sistemske skleroze. Na dobijene rezultate, kod 43/235 pacijenata, mogla je uticati i primjena epoprostenola.

#### *Studije sprovedene na djeci sa plućnom arterijskom hipertenzijom*

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

Bosentan film tablete su ispitivane u otvorenoj nekontrolisanoj studiji na 19 pedijatrijskih pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom, uzrasta 3-15 godina. Studija je primarno dizajnirana kao farmakokinetička studija (vidjeti odjeljak 5.2). Pacijenti su imali primarnu plućnu hipertenziju (10 pacijenata) ili plućnu arterijsku hipertenziju povezanu sa kongenitalnim srčanim bolestima (9 pacijenata) i imali su SZO funkcionalne klase II (n=15 pacijenata, 79%) ili III (n=4 pacijenta, 21%) na početku studije. Pacijenti su bili podjeljeni u tri grupe prema tjelesnoj masi i primali su doze od 2 mg/kg bosentana tokom 12 nedelja. Polovina pacijenata u svakoj grupi je već bila liječena intravenski epoprostenolom i doza epoprostenola je ostala konstantna tokom trajanja studije.

Hemodinamski parametri su određeni kod 17 pacijenata. Prosječno povećanje indeksa srca iznosilo je 0,5 L/min/m<sup>2</sup> u odnosu na početne vrijednosti, prosječno smanjenje plućnog arterijskog pritiska iznosilo je 8 mmHg, i prosječno smanjenje PVR je bilo 389 dyn·sec·cm<sup>-5</sup>. Ova poboljšanja hemodinamskih parametara bila su slična sa ili bez istovremene primjene epoprostenola. Promjene u parametrima testa fizičke aktivnosti u 12. nedelji liječenja, bile su veoma varijabilne i nisu bile statistički značajne.

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

FUTURE 1 je bila otvorena, nekontrolisana studija sprovedena sa bosentanom u obliku disperzibilne tablete primjenjenim u dozi održavanja od 4 mg/kg dva puta na dan kod 36 pacijenata uzrasta od 2 do 11 godina. Primarno je dizajnirana kao farmakokinetička studija (vidjeti odjeljak 5.2). Na početku, pacijenti su imali idiopatsku (31 pacijent ili 86%) ili porodičnu (5 pacijenata ili 14%) plućnu hipertenziju i bili su prema SZO u funkcionalnoj klasi II (n=23 pacijenta, 64%) ili klase III (n=13 pacijenta ili 36%). U FUTURE 1 studiji medijana izloženosti ispitivanom liječenju bila je 13,1 nedelju (raspon: 8,4 do 21,1). Od ovih pacijenata, njih 33 je bilo izloženo produženom liječenju bosentanom u obliku disperzibilne tablete u dozi od 4 mg/kg dva puta na dan u fazi nekontrolisanog produžetka studije FUTURE 2 i za njih je medijana sveukupnog trajanja liječenja iznosila 2,3 godine (raspon 0,2 do 5,0 godina). Na početku studije FUTURE 1, 9 pacijenata je uzimalo epoprostenol. 9 pacijenata je prvi put primalo PAH-specifičnu terapiju tokom studije. Kaplan-Meier procjena preživljavanja bez događaja pogoršanja PAH (smrt, transplantacija pluća ili hospitalizacija zbog PAH) poslije 2 godine je bila 78,9%. Kaplan-Meier procjena ukupnog preživljavanja poslije 2 godine je bila 91,2%.

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

U ovoj otvorenoj randomizovanoj studiji sa disperzibilnim tabletama bosentana od 32 mg, 64 djece sa stabilnom PAH uzrasta od 3 mjeseca do 11 godina je bilo randomizovano na terapiju bosentanom u trajanju od 24 nedelje dozom od 2 mg/kg dva puta na dan (n=33) ili 2 mg/kg tri puta na dan (n=31). Od toga 43 (67,2%) su bili ≥ 2 godine do 11 godina uzrasta, 15 (23,4%) su bili između 1 i 2 godine i 6 (9,4%) su bili između 3 mjeseca i 1 godine. Studija je primarno dizajnirana kao farmakokinetička studija (vidjeti odjeljak 5.2) i parametri efikasnosti su bili samo eksploratorni. Etiologija PAH u skladu sa Dana Point klasifikacijom, je uključivala idiopatsku PAH (46%), nasljednu PAH (3%), udruženu PAH poslije korektivne operacije na srcu (38%) i PAH udruženu sa urođenim srčanim oboljenjem sa sistemsko-pulmonalnim šantom, uključujući Eisenmenger-ov sindrom (13%). Pacijenti su bili u SZO funkcionalnoj klasi I (n=19 pacijenata, 29%), klasi II (n=27 pacijenata, 42%) ili klasa III (n=18 pacijenata, 28%) na početku ispitivanja. Pri ulasku u studiju, pacijenti su dobijali PAH terapiju (najčešće PDE-5 inhibitor - sildenafil) u monoterapiji (35,9%), bosentan u monoterapiji (10,9%) i kombinaciju bosentana, iloprosta i sildenafil kod 10,9% pacijenata i nastavili su svoju PAH terapiju tokom studije.

Na početku studije, manje od polovine pacijenata uključenih u studiju (45,3%=29/64) liječeno je bosentanom u monoterapiji, bez kombinacije sa drugim lijekovima za PAH. Na monoterapiji bosentanom je ostalo 40,6% (26/64) tokom 24 nedelje ispitivanja bez pogoršanja PAH. Analizom cjelokupne uključene populacije (64 pacijenta) je pokazano da je većina ostala stabilna (bez pogoršanja) zasnovano na nepedijatrijskoj specifičnoj procjeni funkcionalne klase prema SZO (97% dva puta na dan, 100% tri puta na dan) i ukupnom utisku kliničkog stanja (94% dva puta na dan, 93% tri puta na dan) tokom perioda terapije. Kaplan-Meier procjena preživljavanja bez događaja pogoršanja PAH-a (smrtni ishod, transplantacija pluća ili hospitalizacija zbog pogoršanja PAH) poslije 24 nedelje je bila 96,9% odnosno 96,7% u grupama koje dobijaju lijek dva odnosno tri puta na dan. Nije bilo dokaza o bilo kakvoj kliničkoj koristi primjene doze od 2 mg/kg tri puta na dan u poređenju sa dozom od 2 mg/kg na dan, dva puta na dan.

*Studije sprovedene na novorođenčadima sa perzistentnom pulmonalnom hipertenzijom (PPHN):*

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

Ovo je bila dvostruko-slijepa, placebom kontrolisana, randomizovana studija kod prijevremeno ili na vrijeme rođene djece (gestaciona starost 36-42 nedelje) sa PPHN. Pacijenti sa suboptimalnim odgovorom na inhalirani azot-oksidi (iNO), uprkos najmanje 4 sata kontinuirane terapije, su dobijali bosentan disperzibilne tablete u dozi od 2 mg/kg dva puta na dan (N=13) ili placebo (N=8) preko nazogastrične sonde kao dodatnu terapiju uz iNO do kompletne obustave iNO ili do neuspjeha terapije (definisano kao potreba za ekstrakorporalnom oksigenacijom membrane (ECMO) ili uvođenjem alternativnog pulmonalnog vazodilatatora) i to najduže 14 dana.

Medijana vremena izloženosti ispitivanom liječenju bila je 4,5 dana (raspon: 0,5 - 10,0) u grupi koja je primala bosentan i 4,0 dana (raspon: 2,5 - 6,5) u grupi koja je primala placebo. Rezultati nisu ukazivali na dodatnu korist od primjene bosentana u ovoj populaciji:

- Medijana vremena do kompletne obustave iNO je bila 3,7 dana (95% CLs 1,17, 6,95) u grupi koja je primala bosentan i 2,9 dana (95% CLs 1,26, 4,23) u grupi koja je primala placebo (p=0,34)
- Medijana vremena do potpunog odvikavanja od mehaničke ventilacije je bila 10,8 dana (95% CLs 3,21, 12,21 dana) u grupi koja je primala bosentan i 8,6 dana (95% CLs 3,71, 9,66 dana) u grupi koja je primala placebo (p=0,24)
- Jedan pacijent u grupi koja je primala bosentan je doživio terapijski neuspjeh (potreba za ECMO prema definiciji iz protokola), koji je deklarisan na osnovu povećanja vrijednosti indeksa oksigenacije u toku 8 sati od davanja prve doze ispitivanog lijeka. Ovaj pacijent se oporavio u toku 60 dana perioda praćenja

#### *Kombinacija sa epoprostenolom*

Kombinacija bosentana i epoprostenola je ispitivana u dvije studije: AC-052-355 (BREATHE-2) i AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 je bila multicentrična, randomizovana, dvostruko-slijepa studija sa 16 od 20 paralelnim grupama u kojoj je ispitivan bosentan u odnosu na placebo, kod 33 pacijenta sa ozbiljnom plućnom arterijskom hipertenzijom koji su istovremeno primali epoprostenol. AC-052-356 je bila otvorena, nekontrolisana studija: 10 od 19 pedijatrijskih pacijenata je bilo istovremeno na terapiji bosentanom i epoprostenolom tokom 12 nedelja studije. Bezbednosni profil kombinacije se nije razlikovao od očekivanog za svaku komponentu posebno. Kombinovanu terapiju su dobro podnosili i djeca i odrasli. Klinička korist kombinovane terapije nije pokazana.

#### *Sistemska skleroza sa ulkusima na prstima*

Dvije randomizovane, dvostruko-slijepo, multicentrične, placebo kontrolisane studije su sprovedene na 122 (studija AC-052-401, [RAPIDS-1]) i 190 (studija AC-052-331 [RAPIDS-2]) odraslih pacijenata sa sistemskom sklerozom i ulkusima na prstima (bilo da postoje ulkusi na prstima ili su postojali tokom prethodne godine). U studiji AC-052-331, pacijenti su morali da imaju najmanje jedan ulkus u skorije vreme, a 85% pacijenata u ove dvije studije imalo je aktivne ulkuse na prstima prije početka terapije. Poslije 4 nedjelje primjene bosentana u dozi 62,5 mg dva puta dnevno, u obje studije doza održavanja iznosila je 125 mg dva puta dnevno. Dvostruko-slijepa terapija trajala je 16 nedelja u studiji AC-052-401 i 24 nedelje u studiji AC-052-331.

Druge terapije za sistemsku sklerozu i ulkuse na prstima bile su dozvoljene ukoliko se nisu mijenjale u kontinuitetu najmanje 1 mjesec prije početka primjene bosentana i tokom dvostrukog-slijepog perioda studije. Primarni parametar efikasnosti u obje studije bio je broj novih ulkusa na prstima na kraju studije u odnosu na početne vrijednosti. Liječenje bosentanom dovelo je do pojave manjeg broja novih ulkusa na prstima u poređenju sa placebo. U studiji AC-052-401, za vrijeme 16 nedeljnog dvostruko-slijepog perioda terapije, kod pacijenata u bosentan grupi pojavilo se u prosjeku 1,4 nova ulkusa na prstima u odnosu na 2,7 nova ulkusa na prstima u grupi koja je primala placebo (p=0,0042). U studiji AC-052-331, tokom 24 nedeljnog dvostruko-slijepog perioda terapije, odgovarajuće vrijednosti bile su 1,9 odnosno 2,7 novih ulkusa u grupi koja je primala bosentan odnosno placebo (p=0,0351). U obje studije, pokazano je da je manje vjerovatno da pacijenti na bosentanu razviju višestruke ulkuse na prstima tokom terapije i da je kod njih potrebno duže vrijeme za razvoj svakog sljedećeg ulkusa nego kod pacijenata koji su dobijali placebo. Efekat bosentana na smanjenje broja novih ulkusa bio je izraženiji kod pacijenata koji su imali višestruke ulkuse na prstima.

Ni u jednoj od ove dvije studije nije uočeno da bosentan ima uticaja na vrijeme zacjeljivanja ulkusa na prstima.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Farmakokinetika bosentana je ispitana uglavnom na zdravim ispitanicima. Ograničeni podaci dobijeni na pacijentima pokazuju da izloženost bosentanu kod odraslih pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom približno 2 puta veća nego kod zdravih odraslih ispitanika.

Kod zdravih ispitanika, bosentan pokazuje dozno- i vremenski-zavisnu farmakokinetiku. Klirens i volumen distribucije se smanjuju sa povećanjem intravenske doze i povećavaju se sa vremenom. Poslije oralne primjene, sistemska izloženost je proporcionalna dozi sve do doze od 500 mg. Sa većim oralnim dozama C<sub>max</sub> i PIK se povećavaju manje nego što je proporcionalno datoj dozi.

#### Resorpcija

Kod zdravih ispitanika apsolutna bioraspoloživost bosentana je približno 50% i nezavisna je od hrane. Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu za 3-5 sati.

#### Distribucija

Bosentan se vezuje za proteine plazme u visokom stepenu (>98%), uglavnom za albumin. Bosentan ne prodire u eritrocite. Poslije primjene intravenske doze od 250 mg određen je volumen distribucije (V<sub>ss</sub>) od oko 18 litara.

#### Biotransformacija i eliminacija

Poslije pojedinačne intravenske doze od 250 mg, klirens je bio 8,2 L/h. Terminalno poluvreme eliminacije (t<sub>1/2</sub>) bilo je 5,4 sati.

Pri ponovljenom doziranju, koncentracije bosentana u plazmi smanjuju se postepeno na 50%-65% od onih utvrđenih poslije primjene pojedinačne doze. Ovo smanjenje je vjerovatno posljedica autoindukcije enzima jetre. Stanje ravnoteže se postiže za 3-5 dana. Bosentan se eliminiše putem žuči poslije metabolizma u jetri pomoću citohroma P450, izoenzima CYP2C9 i CYP3A4. Manje od 3% primjenjene oralne doze se izlučuje urinom. Bosentan formira tri metabolita i samo jedan od njih je farmakološki aktivan. Ovaj metabolit se uglavnom izlučuje nepromjenjen putem žuči. Kod odraslih pacijenata, izloženost aktivnom metabolitu je veća nego kod zdravih ispitanika. Kod pacijenata sa holestazom, izloženost aktivnom metabolitu može biti povećana.

Bosentan je induktor CYP2C9 i CYP3A4 i vjerovatno i CYP2C19 i P-glikoproteina. Bosentan je inhibirao pumpu za izbacivanje žučnih soli, in vitro, u kulturama hepatocita.

In vitro podaci su pokazali da bosentan nije imao relevantni inhibitorski uticaj na ispitivane CYP izoenzime (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Zbog toga se ne očekuje da bosentan poveća koncentracije u plazmi lijekova koji se metabolišu ovim izoenzimima.

#### Farmakokinetika kod posebnih populacija

Na osnovu dostupnih podataka, ne očekuje se da će na farmakokinetiku bosentana, kod odraslih u značajnom stepenu, uticati pol, tjelesna masa, rasa ili starost.

#### Djeca

Farmakokinetika je ispitivana kod pedijatrijskih pacijenata u 4 kliničke studije (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 i FUTURE-4, vidjeti odjeljak 5.1). Zbog ograničenosti podataka kod djece mlađe od 2 godine, farmakokinetika u tom uzrastu još uvijek nije dobro opisana.

Studija AC-052-356 (BREATHE-3) je ispitivala farmakokinetiku pojedinačne i višestrukih oralnih doza film-tableta bosentana kod 19 djece uzrasta od 3 do 15 godina sa pulmonalnom arterijskom hipertenzijom (PAH) koji su dobijali dozu 2mg/kg na osnovu tjelesne težine. U ovoj studiji, izloženost bosentanu tokom vremena u skladu sa poznatim svojstvima autoindukcije bosentana opada. Prosječne vrijednosti PIK (CV%) bosentana kod pedijatrijskih pacijenata koji su dobijali 31,25, 62,5 i 125 mg dva puta dnevno bile su 3,496 (49), 5,428 (79) odnosno 6,124 (27) nanograma·h/mL i samim tim niže od vrijednosti 8149 (47) nanograma·h/mL utvrđene kod odraslih pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom koji su bili na dozi od 125 mg dva puta dnevno. U stanju ravnoteže, sistemska izloženost kod pedijatrijskih pacijenata tjelesne mase 10-20 kg, 20-40 kg i >40 kg iznosila je 43%, 67% odnosno 75% od sistemske izloženosti kod odraslih.

U studiji (AC-052-365 [FUTURE 1]) 36 pedijatrijskih pacijenata sa PAH, uzrasta od 2 do 11 godina, dobijalo je disperzibilne tablete. Dozna proporcionalnost nije utvrđena budući da su koncentracije bosentana u plazmi i PIK u stanju ravnoteže bili slični kod doza od 2 i 4 mg/kg primjenjenih oralno (PIK<sub>0</sub>: 3,577 nanograma·h/mL pri dozi od 2 mg/kg dva puta dnevno i 3,371 nanograma·h/mL za dozu 4 mg/kg dva puta dnevno). Prosječna izloženost bosentanu kod pedijatrijskih pacijenata bila je oko jedne polovine izloženosti kod odraslih pacijenata pri dozi održavanja od 125 mg dva puta dnevno, ali je pokazano i veliko preklapanje sa izloženošću kod odraslih.

U studiji AC-052-373 (FUTURE 3), u kojoj su korištene disperzibilne tablete, izloženost bosentanu kod pacijenata na terapiji sa 2 mg/kg dva puta na dan je bila uporediva onoj u FUTURE 1 studiji. U cjelokupnoj populaciji (n=31), primjena doze od 2 mg/kg dva puta na dan je dovela do dnevne izloženosti lijeku od 8,535 nanograma·h/mL; Vrijednost PIK<sub>T</sub> je bila 4,268 nanograma·h/mL (CV: 61%). Kod pacijenata uzrasta između 3 mjeseca i 2 godine, dnevna izloženost je bila 7,879 nanograma·h/mL; Vrijednost PIK<sub>T</sub> je bila 3,939 nanograma·h/mL (CV: 72%). Kod pacijenata uzrasta između 3 mjeseca i 1 godine (n=2), Vrijednost PIK<sub>T</sub> je bila 5,914 nanograma·h/mL (CV: 85%) i kod pacijenata uzrasta između 1 i 2 godine (n=7), PIK<sub>T</sub> je bila 3,507 nanograma·h/mL (CV:70%). Kod pacijenata starijih od 2 godine (n=22) dnevna izloženost je bila 8,820 nanograma·h/mL; Vrijednost PIK<sub>T</sub> je bila 4,410 nanograma·h/mL (CV:58%). Doziranje bosentana od 2 mg/kg tri puta na dan nije povećavalo izloženost; dnevna izloženost je bila 7,275 nanograma·h/mL (CV: 83%, n=27). Na osnovu rezultata studija BREATHE-3, FUTURE 1 i FUTURE-3, izgleda da izloženost bosentanu dostiže plato u nižim dozama kod pedijatrijskih pacijenata u odnosu na odrasle, i da doze veće od 2 mg/kg dva puta na dan (4 mg/kg dva puta na dan ili 2 mg/kg tri puta na dan) neće dovesti do veće izloženosti bosentanu kod pedijatrijskih pacijenata.



U studiji AC-052-391 (FUTURE 4) sprovedenoj na novorođenčadi, koncentracije bosentana su polako i kontinuirano rastle tokom prvog intervala doziranja, dovodeći do niske izloženosti (PIK<sub>0-12</sub> u punoj krvi: 164 nanograma·h/mL, n=11). U stanju ravnoteže, PIK<sub>T</sub> je bila 6,165 nanograma·h/mL (CV: 133%, n=7), koja je slična izloženosti zapaženoj kod odraslih pacijenata sa PAH koji su dobijali 125 mg dva puta na dan i uzimajući u obzir krv/plazma odnos distribucije od 0,6.

Posljedice ovih nalaza u odnosu na hepatotoksičnost nisu poznate. Pol i istovremena primjena intravenskog epoprostenola nije imala značajan uticaj na farmakokinetiku bosentana.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa A) nisu uočene značajne promjene u farmakokinetici bosentana. U stanju ravnoteže PIK bosentana bila je za 9% veća a PIK aktivnog metabolita, Ro 48-5033, za 33% veća kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre u odnosu na zdrave ispitanike. Uticaj umjerenog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh klasa B) na farmakokinetiku bosentana i njegovog primarnog metabolita Ro 48-5033 ispitan je u studiji u koju je bilo uključeno 5 pacijenata sa plućnom

hipertenzijom udruženom sa portalnom hipertenzijom i oštećenjem funkcije jetre, Child-Pugh klase B, i 3 pacijenta sa plućnom arterijskom hipertenzijom druge etiologije i normalnom funkcijom jetre. Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre Child-Pugh klase B, u stanju ravnoteže srednja vrijednost PIK (95% CI) bosentana bila je 360 (212-613) nanograma·h/mL, tj. 4,7 puta veća, a srednja vrijednost PIK (95% CI) aktivnog metabolita Ro 48-5033 bila je 106 (58,4-192) nanograma·h/mL, tj. 12,4 puta veća nego kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre (bosentan: srednja vrijednost PIK [95% CI]: 76,1 [9,07-638] nanograma·h/mL; Ro 48-5033: srednja vrijednost PIK [95% CI] 8,57 [1,28-57,2] nanograma·h/mL). Iako je broj uključenih pacijenata bio ograničen i samim tim varijabilnost visoka, ovi podaci ukazuju na značajno povećanu izloženost bosentanu i njegovom primarnom metabolitu, Ro 48-5033, kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh klasa B).

Farmakokinetika bosentana nije ispitivana kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, Child-Pugh klase C. Bosentan Pharmascience je kontraindikovano kod pacijenata sa umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre, tj. Child-Pugh klasom B ili C (videti odeljak 4.3).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-30 mL/min), koncentracije bosentana u plazmi smanjene su za približno 10% a koncentracije metabolita bosentana povećane su za oko 2 puta, u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega. Ne zahtjeva se prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Nema iskustva sa primjenom bosentana kod pacijenata na dijalizi. Na osnovu fizičko-hemijskih osobina i visokog stepena vezivanja za proteine plazme, za bosentan se ne očekuje da se može ukloniti iz cirkulacije dijalizom u značajnom stepenu (vidjeti odjeljak 4.2).

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka**

Studija karcinogenosti na miševima u trajanju od 2 godine je pokazala kombinovanu incidenciju hepatocelularnih adenoma i karcinoma kod mužjaka, ali ne i ženki, pri koncentracijama u plazmi koje su bile 2 do 4 puta veće od terapijskih kod ljudi. Kod pacova, oralna primjena bosentana tokom 2 godine je dovela do malog ali značajnog povećanja kombinovane incidencije adenoma tiroidnih folikularnih ćelija i karcinoma kod mužjaka, ali ne i kod ženki, pri koncentracijama u plazmi koje su bile oko 9 do 14 puta veće od koncentracija postignutih pri primjeni terapijskih doza kod ljudi. Bosentan nije pokazao znake genotoksičnosti u testovima genotoksičnosti. Postoje dokazi o blagom poremećaju tireoidne hormonalne ravnoteže indukovane bosentanom kod pacova. Međutim, nema dokaza da bosentan utiče na tiroidnu funkciju (tiroksin, TSH) kod ljudi.

Dejstvo bosentana na mitohondrijalnu funkciju nije poznato.

Pokazano je da je bosentan teratogen kod pacova pri plazma koncentracijama koje su 1,5 puta veće od koncentracije koja se postiže pri primjeni terapijskih doza kod ljudi. Teratogeni efekti, uključujući malformacije glave i lica, kao i velikih krvnih sudova, su bili dozno-zavisni. Slične malformacije su uočene i za druge antagoniste ET receptora kao i na miševima bez ET-receptora (knock-out), što ukazuje na klasni efekat. Odgovarajuće mjere opreza se moraju preduzeti kada su u pitanju žene u reproduktivnom periodu (vidjeti odjeljke 4.3, 4.4 i 4.6).

Razvoj tubularne atrofije testisa i oštećenje fertiliteta su dovedeni u vezu sa hroničnom primjenom antagonista endotelinskih receptora kod glodara.

U studijama ispitivanja uticaja bosentana na fertilitet kod mužjaka i ženki pacova, nisu primjećeni uticaji na broj spermatozoida, njihovu pokretljivost i održivost, ili na sposobnost oplodjenja ili fertilitet pri izloženosti dozama koje su bile 21 odnosno 43 puta veće od očekivanih terapijskih nivoa kod ljudi; takođe nije bilo neželjenih dejstava na razvoj embriona prije implantacije ili na samu implantaciju. Blago povećanje incidencije tubularne atrofije testisa je primjećeno kod pacova koji su dobijali bosentan oralnim putem u dozama od 125 mg/kg/dan (što je oko 4 puta više od maksimalne preporučene doze za ljude [MRHD, engl. maximum recommended human dose] i ujedno najniža testirana doza) tokom dvije godine ali ne i pri dozama do 1500 mg/kg/dan (što je oko 50 puta veće od MRHD) tokom 6 mjeseci. Tokom studija toksičnosti kod juvenilnih pacova, u kojoj su pacovi tretirani od 4. postpartalnog dana sve do odraslog doba, zabilježena su smanjenja apsolutne mase testisa i epididimisa i smanjen broj spermatozoida u epididimusu nakon odvikavanja. Doza bez štetnog efekta - NOAEL (engl. No observed adverse effect level) je bila 21 put (21. postpartalni dan) i 2,3 puta (69. postpartalni dan) veća u odnosu na terapijsku izloženost kod ljudi. Međutim, nisu primjećeni uticaji na opšti razvoj, rast, senzornu i kognitivnu funkciju, kao ni na reproduktivnu sposobnost pri izloženosti 7 puta (kod mužjaka) odnosno 19 puta (kod ženki) većoj od terapijske izloženosti kod ljudi na 21. postpartalni dan. U odraslom dobu (69. postpartalni dan) nisu primjećeni uticaji bosentana pri izloženosti 1,3 puta (kod mužjaka) i 2,6 puta (kod ženki) većoj od terapijske izloženosti kod djece sa PAH.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Jezgro:

Skrob, preželatinizovan, kukuruzni 1500

Povidon E1201

Natrijum-skrobglikolat

Magnezijum-stearat (E572)

Film obloga:

Hiproksipropil metilceluloza (E464)

Titan-dioksid (E171)

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)

Triacetin (E1518)

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primjenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

36 mjeseci

### **6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju**

Lijek ne zahtjeva posebne uslove čuvanja.

Lijek čuvati na temperaturi do 30°C, zaštićeno od svjetlosti i vlage.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je PVC/PCTFE/aluminijumski blister koji sadrži 56 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 1 blister (56 film tableta) i Uputstvo za lijek.

### **6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)**

Svu neiskorištenu količinu lijeka i otpadnog materijala treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

### **6.7. Režim izdavanja lijeka**

“Rp”- Lijek se izdaje na ljekarski recept.

## **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)**

**PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanje lijeka u promet)**

**NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

## **NOSILAC DOZVOLE**

Evropa Lijek Pharma d.o.o.

Vlakovo 252, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

**Proizvođač (administrativno sjedište):**

Pharmascience International Limited  
Lampousas 1, 1095 Nicosia, Kipar

**Proizvođač (mjesto puštanja lijeka u promet):**

Pharmascience International Limited  
81-83 Griva Digeni Avenue, Iacovides Tower, 1st floor, Nicosia, 1090 Kipar

GE Pharmaceuticals Ltd  
Industrial Zone, Chekanitza South Area, Botvgrad, 2140 Bulgaria

**8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bosentan Pharmascience, 56 x 62,5 mg, film tableta: 04-07.3-1-9782/19 od 24.03.2022.

Bosentan Pharmascience, 56 x 125 mg, film tableta: 04-07.3-1-9783/19 od 24.03.2022.

**DATUM REVIZIJE TEKSTA**

24.11.2023.god