

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Bosentan Makpharm 62,5 mg filmom obložene tablete

Bosentan Makpharm 125 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Bosentan Makpharm 62,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 62,5 mg bosentana (u obliku bosentan hidrata).

Bosentan Makpharm 125 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 125 mg bosentana (u obliku bosentan hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tablete):

Bosentan Makpharm 62,5 mg filmom obložene tablete

Narančasto-bijele, okrugle, obložene tablete promjena oko 6 mm i debljine 3,2 mm, s utisnutim „B“ na jednoj strani i „62,5“ na drugoj strani.

Bosentan Makpharm 125 mg filmom obložene tablete

Narančasto-bijele, ovalne, obložene tablete oko 11 mm duljine, 5,1 mm širine i 4,2 mm debljine, s utisnutim „B“ na jednoj strani i „125“ na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje plućne arterijske hipertenzije (PAH) kako bi se poboljšao kapacitet fizičkog opterećenja i simptomi kod bolesnika s WHO funkcionalnim stupnjem III. Djelotvornost je dokazana kod:

- Primarne (idiopatske i nasljedne) plućne arterijske hipertenzije
- Plućne arterijske hipertenzije koja se javlja kao posljedica sklerodermije bez značajne intersticijske plućne bolesti
- Plućne arterijske hipertenzije povezane s kongenitalnim sistemsko-plućnim šantom i Eisenmengerovom fiziologijom.

Neka poboljšanja zapažena su također kod bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom WHO funkcionalnog stupnja II (vidjeti dio 5.1).

Bosentan Makpharm je također indiciran za smanjenje broja novih ulceracija na prstima kod bolesnika sa sistemskom sklerozom i aktivnom bolešću ulceracija prstiju (vidjeti dio 5.1).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Način primjene

Tablete se uzimaju peroralno ujutro i navečer, s ili bez hrane. Filmom obložene tablete treba progutati s vodom.

### Doziranje

#### Plućna arterijska hipertenzija

Liječenje smije započeti i nadzirati jedino liječnik s iskustvom u liječenju PAH-a. Kartica s upozorenjima za bolesnika koja se nalazi u pakiranju lijeka pruža važne sigurnosne informacije kojih bolesnici moraju biti svjesni prije i za vrijeme liječenja bosentanom.

#### Odrasli

Kod odraslih bolesnika, liječenje lijekom Bosentan Makpharm treba započeti dozom od 62,5 mg dvaput dnevno u trajanju od 4 tjedna i potom povećati na dozu održavanja od 125 mg dvaput dnevno. Iste preporuke vrijede i pri ponovnom uvođenju liječenja lijekom Bosentan Makpharm nakon prekida terapije (vidjeti dio 4.4).

#### Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski farmakokinetički podaci pokazali su da su koncentracije bosentana u plazmi kod djece s PAH-om u dobi od 1 do 15 godina u prosjeku bile niže nego kod odraslih bolesnika i nisu se povećale povećanjem doze lijeka Bosentan Makpharm iznad 2 mg/kg tjelesne težine ili povećanjem učestalosti doziranja s dvaput dnevno na triput dnevno (vidjeti dio 5.2). Povećanje doze ili učestalosti doziranja vjerojatno neće rezultirati dodatnom kliničkom koristi.

Na temelju tih farmakokinetičkih rezultata, preporučena početna doza i doza održavanja u djece s PAH-om u dobi od 1 godine i starije iznosi 2 mg/kg ujutro i uvečer.

U novorođenčadi s perzistentnom plućnom hipertenzijom novorođenčeta (PPHN) nije se pokazala korist bosentana u standardnom liječenju. Nije moguće dati preporuku o doziranju (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

#### *Zbrinjavanje u slučaju kliničkog pogoršanja PAH*

U slučaju kliničkog pogoršanja (npr. smanjenje prijeđene udaljenosti u 6-minutnom testu hoda za najmanje 10% u odnosu na mjerenje prije liječenja) unatoč liječenju s lijekom Bosentan Makpharm u trajanju od najmanje 8 tjedana (ciljna doza uzimana najmanje 4 tjedna), potrebno je razmotriti alternativne terapije. Međutim, neki bolesnici u kojih nije nastupilo poboljšanje nakon 8 tjedana liječenja s lijekom Bosentan Makpharm mogu pozitivno reagirati nakon dodatnih 4 do 8 tjedana liječenja.

U slučaju naknadnog pogoršanja kliničke slike unatoč uzimanju lijeka Bosentan Makpharm (tj. nakon nekoliko mjeseci liječenja), treba ponovo razmotriti način liječenja. Kod nekih bolesnika koji ne reagiraju dobro na 125 mg lijeka Bosentan Makpharm dvaput dnevno, može doći do blagog poboljšanja kapaciteta fizičkog opterećenja kada se doza poveća na 250 mg dvaput dnevno. Potrebno je pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika, uzimajući u obzir da je toksično djelovanje na jetru ovisno o dozi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

#### *Prekid liječenja*

Postoji ograničeno iskustvo s naglim prekidom primjene lijeka Bosentan Makpharm u bolesnika s PAH-om. Nije primijećena pojava akutnog pogoršanja (rebounda). Međutim, kako bi se izbjegla moguća pojava štetnog kliničkog pogoršanja zbog potencijalnog rebound učinka, preporučuje se postupno smanjivanje doze (primijeniti pola doze tijekom 3 do 7 dana). Preporučuje se intenzivno praćenje bolesnika tijekom perioda prekida uzimanja lijeka.

Ukoliko se donijela odluka o ukidanju lijeka Bosentan Makpharm, to treba provesti postupno uz uvođenje alternativne terapije.

## Sistemska skleroza s aktivnom bolešću ulceracija prstiju

Liječenje smije započeti i nadzirati samo liječnik s iskustvom u liječenju sistemske skleroze. Kartica s upozorenjima za bolesnika koja se nalazi u pakiranju lijeka pruža važne sigurnosne informacije kojih bolesnici moraju biti svjesni prije i za vrijeme liječenja bosentanom.

### Odrasli

Liječenje lijekom Bosentan Makpharm treba započeti dozom od 62,5 mg dvaput dnevno u trajanju od 4 tjedna i potom povećati na dozu održavanja od 125 mg dvaput dnevno. Iste preporuke vrijede i pri ponovnom uvođenju liječenja lijekom Bosentan Makpharm nakon prekida terapije (vidjeti dio 4.4). Iskustvo vezano uz ovu indikaciju ograničeno je šestomjesečnim trajanjem kontrolirane kliničke studije (vidjeti dio 5.1).

Potrebno je redovito procjenjivati odgovor bolesnika na liječenje i potrebu za dugotrajnom terapijom. Treba napraviti pažljivu procjenu koristi i rizika, uzimajući u obzir da je bosentan toksičan za jetru (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

### Pedijatrijska populacija

Nema podataka o sigurnosti i djelotvornosti kod bolesnika mlađih od 18 godina. Nema farmakokinetičkih podataka za Bosentan Makpharm kod male djece s ovom bolešću.

### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Bosentan Makpharm je kontraindiciran kod bolesnika s umjerenom do teškom disfunkcijom jetre (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2). Prilagodba doze nije potrebna kod bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (tj. Child-Pugh stadij A) (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Prilagodba doze nije potrebna kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Prilagođavanje doze nije potrebno kod bolesnika na dijalizi (vidjeti dio 5.2).

#### *Starije osobe*

Prilagođavanje doze nije potrebno kod bolesnika starijih od 65 godina.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Umjerenom do teško oštećenje funkcije jetre, tj. Child-Pugh stadij B ili C (vidjeti dio 5.2)
- Početne vrijednosti jetrenih aminotransferaza, tj. aspartat-aminotransferaze (AST) i/ili alanin-aminotransferaze (ALT), 3 x veće od gornje granice normalnih vrijednosti (GGN; vidjeti dio 4.4)
- Istovremena primjena ciklosporina A (vidjeti dio 4.5)
- Trudnoća (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- Žene reproduktivne dobi koje ne primjenjuju pouzdane metode kontracepcije (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 4.6).

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Djelotvornost lijeka Bosentan Makpharm nije utvrđena u bolesnika s teškom PAH-om. Ako se kliničko stanje pogorša, treba razmotriti prijelaz na terapiju koja se preporučuje u teškoj fazi bolesti (npr. epoprostenol) (vidjeti dio 4.2).

Omjer koristi i rizika kod primjene bosentana nije ustanovljen u bolesnika s PAH-om WHO funkcionalnog stupnja I.

Bosentan Makpharm se smije započeti davati samo ako je sistemski sistolički krvni tlak viši od 85 mmHg.

Za Bosentan Makpharm nije pokazano da je učinkovit u zacjeljivanju postojećih ulceracija prstiju.

#### Funkcija jetre

Povišenje razine jetrenih aminotransferaza, tj. aspartat- i alanin-aminotransferaze (AST i/ili ALT) ovisno je o dozi bosentana. Promjene u vrijednostima jetrenih enzima javljaju se uglavnom tijekom prvih 26 tjedana liječenja, ali se također mogu javiti u kasnijoj fazi liječenja (vidjeti dio 4.8). Povišenje jetrenih enzima dijelom 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 s potencijalnim teškim oštećenjem jetre. Rizik od poremećaja funkcije jetre može biti povećan kod istodobne primjene inhibitora crpke za izlučivanje žučnih soli, poput rifampicina, glibenklamida i ciklosporina A (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5), s tim da su dostupni samo ograničeni podaci.

**Prije početka liječenja i svaki mjesec tijekom liječenja lijekom Bosentan Makpharm treba izmjeriti vrijednosti jetrenih aminotransferaza. Vrijednosti jetrenih aminotransferaza treba također mjeriti 2 tjedna nakon svakog povećanja doze.**

#### Preporuke u slučaju povećanja vrijednosti ALT/AST

##### **Vrijednosti ALT/AST    Preporuke za liječenje i praćenje bolesnika**

$> 3 \text{ i } \leq 5 \times \text{GGN}$	Nalaz treba potvrditi drugim testom jetrene funkcije; ako je potvrđen, donijeti odluku za svakog bolesnika ponaosob da li nastaviti liječenje lijekom Bosentan Makpharm, vjerojatno smanjenom dozom ili prekinuti primjenu lijekom Bosentan Makpharm (vidjeti dio 4.2). Praćenje vrijednosti aminotransferaza treba nastaviti najmanje svaka 2 tjedna. Ako se vrijednosti aminotransferaza vrata na vrijednosti prije liječenja, treba razmotriti nastavak ili ponovno liječenje lijekom Bosentan Makpharm u skladu s dolje navedenim uvjetima.
$> 5 \text{ i } \leq 8 \times \text{GGN}$	Nalaz treba potvrditi drugim testom jetrene funkcije; ako je potvrđen, treba prekinuti liječenje i pratiti vrijednosti aminotransferaza najmanje svaka 2 tjedna. Ako se vrijednosti aminotransferaza vrata na vrijednosti prije liječenja, treba razmotriti ponovno liječenje lijekom Bosentan Makpharm u skladu s dolje navedenim uvjetima.
$> 8 \times \text{GGN}$	Liječenje treba prekinuti bez razmatranja ponovnog liječenja lijekom Bosentan Makpharm.

**U slučaju drugih kliničkih simptoma oštećenja jetre, tj. mučnine, povraćanja, vrućice, bolova u abdomenu, žutice, neuobičajene slabosti ili umora, simptoma sličnih gripi (artralgija, mijalgija, vrućica), liječenje treba prekinuti bez razmatranja ponovnog liječenja lijekom Bosentan Makpharm.**

*Ponovno liječenje lijekom Bosentan Makpharm*

Ponovno liječenje lijekom Bosentan Makpharm treba razmotriti samo ako moguće koristi od liječenja lijekom Bosentan Makpharm nadmašuju moguće rizike te kada su vrijednosti jetrenih aminotransferaza unutar vrijednosti prije liječenja. Preporučuje se savjet hepatologa. Ponovno liječenje treba biti u skladu sa smjernicama danim u dijelu 4.2. **Vrijednosti aminotransferaza treba provjeriti do 3 dana nakon ponovnog početka liječenja, nakon 2 tjedna te potom u skladu s gore navedenim preporukama.**

GGN = gornja granica normale

### Koncentracija hemoglobina

Liječenje bosentanom povezano je sa smanjenjem koncentracije hemoglobina ovisnim o dozi (vidjeti dio 4.8). U placebom kontroliranim studijama smanjenje koncentracije hemoglobina uzrokovano bosentanom nije bilo progresivno te se ustalilo nakon prvih 4–12 tjedana liječenja. Preporučuje se provjeriti koncentracije hemoglobina prije početka liječenja, svaki mjesec tijekom prva 4 mjeseca, a potom svaka 3 mjeseca. Ako dođe do klinički značajnog smanjenja koncentracije hemoglobina, treba odrediti njegov uzrok te potrebu za specifičnim liječenjem. U postmarketinškom razdoblju zabilježeni su slučajevi anemije, koji su zahtijevali transfuziju crvenih krvnih stanica (vidjeti dio 4.8).

### Žene reproduktivne dobi

Budući da Bosentan Makpharm može smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva te uzimajući u obzir rizik od pogoršanja plućne hipertenzije u trudnoći i teratogene učinke uočene u životinja:

- Liječenje lijekom Bosentan Makpharm ne smije se započeti u žena reproduktivne dobi ako ne provode pouzdane metode kontracepcije i ako test na trudnoću prije liječenja nije negativan
- Hormonski kontraceptivi ne mogu biti jedina kontracepcija tijekom liječenja lijekom Bosentan Makpharm
- Preporučuje se mjesečno testiranje na trudnoću kako bi se trudnoća rano otkrila.

Za daljnje informacije vidjeti dio 4.5 i 4.6.

### Okluzivna bolest plućnih vena

Slučajevi plućnog edema zabilježeni su kod primjene vazodilatatora (uglavnom prostaciklina) u bolesnika s okluzivnom bolešću plućnih vena. Pojave li se znakovi plućnog edema kod primjene lijeka Bosentan Makpharm u bolesnika s PAH-om, treba razmotriti mogućnost okluzivne bolesti vena. U postmarketinškom razdoblju rijetko su zabilježeni slučajevi plućnog edema u bolesnika koji su dobivali Bosentan Makpharm i u kojih je postojala sumnja na okluzivnu bolest plućnih vena.

### Bolesnici s plućnom arterijskom hipertenzijom i istodobnim zatajenjem lijevog ventrikula

Nije provedena posebna studija u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom i istodobnim zatajenjem lijevog ventrikula. Međutim, na 1611 bolesnika (804 je dobivalo bosentan, a 807 placebo) s teškim kroničnim zatajenjem srca provedena je placebom kontrolirana studija u prosječnom trajanju od 1,5 godine (studija AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). U toj studiji učestalost hospitalizacije zbog kroničnog zatajenja srca tijekom prvih 4–8 tjedana liječenja bosentanom bila je povećana, što je možda bio rezultat zadržavanja tekućine. U toj studiji zadržavanje tekućine odrazilo se putem ranog povećanja tjelesne težine, smanjenja koncentracije hemoglobina i povećane učestalosti edema nogu. Na kraju studije nije bilo razlike između broja ukupnih hospitalizacija zbog zatajenja srca niti u smrtnosti između bolesnika koji su dobivali bosentan, odnosno placebo. Stoga se preporučuje nadzirati bolesnike s obzirom na znakove zadržavanja tekućine (npr. povećanje tjelesne težine), osobito ako istodobno boluju od teške sistoličke disfunkcije. Pojave li se znakovi zadržavanja tekućine, preporučuje se započeti liječenje diureticima ili povećati dozu diuretika koje bolesnici već uzimaju. Liječenje diureticima treba uzeti u obzir u bolesnika u kojih je već prisutno zadržavanje tekućine prije početka liječenja lijekom Bosentan Makpharm.

## Plućna arterijska hipertenzija povezana s HIV infekcijom

Iskustvo iz kliničke studije s primjenom lijeka Bosentan Makpharm u bolesnika s PAH-om povezanom s HIV-infekcijom koja je liječena antiretrovirusnim lijekovima ograničeno je (vidjeti dio 5.1). Studija interakcije između bosentana i lopinavira te ritonavira na zdravim dobrovoljcima je pokazala povišene koncentracije bosentana u plazmi s maksimalnom razinom tijekom prva 4 dana terapije (vidjeti dio 4.5). Kada je terapija lijekom Bosentan Makpharm započeta kod bolesnika koji zahtijevaju liječenje ritonavinom – inhibitorom proteaze, bolesnikovu podnošljivost lijeka Bosentan Makpharm treba pomno pratiti s posebnom pažnjom na početku faze uvođenja, s obzirom na rizik od hipotenzije i nalaze funkcije jetre. Povećan dugoročan rizik od hepatotoksičnosti i hematoloških nuspojava ne može se isključiti kod istodobne primjene bosentana i antiretrovirusnih lijekova. Zbog mogućnosti interakcija, koje su vezane za inducirajući učinak bosentana na CYP450 (vidjeti dio 4.5), a koje mogu utjecati na učinkovitost antiretrovirusne terapije, te bolesnike treba također pažljivo nadzirati s obzirom na kontrolu HIV-infekcije.

## Plućna hipertenzija kao posljedica kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB)

Sigurnost i podnošljivost bosentana ispitana je u eksploratornoj, nekontroliranoj 12-tjednoj studiji na 11 bolesnika s plućnom hipertenzijom kao posljedicom teške kronične opstruktivne plućne bolesti (stadij III prema klasifikaciji GOLD). Primijećeno je povećanje minutne ventilacije i smanjenje zasićenja kisikom, a najčešća nuspojava bila je dispneja koja je prestala prekidom uzimanja bosentana.

### Istodobna primjena s drugim lijekovima

Kontraindicirana je istodobna primjena lijeka Bosentan Makpharm s ciklosporinom A (vidjeti dio 4.3 i 4.5). Istodobna primjena lijeka Bosentan Makpharm s glibenklamidom, flukonazolom i rifampicinom se ne preporučuje. Za više pojedinosti molimo pogledajte dio 4.5.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu inhibitora CYP3A4 i CYP2C9 s lijekom Bosentan Makpharm (vidjeti dio 4.5).

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Bosentan inducira izoenzime citokroma P450 (CYP), CYP2C9 i CYP3A4. Podaci *in vitro* također ukazuju na indukciju CYP2C19. Stoga su koncentracije tvari koje metaboliziraju ti izoenzimi kod istodobne primjene lijeka Bosentan Makpharm smanjene u plazmi. Treba uzeti u obzir mogućnost promijenjene učinkovitosti lijekova koje metaboliziraju ovi izoenzimi. Doziranje tih lijekova treba prilagoditi nakon početka istodobnog liječenja lijekom Bosentan Makpharm, kod promjene doze ili kod prekida istodobnog liječenja lijekom Bosentan Makpharm.

Bosentan metaboliziraju CYP2C9 i CYP3A4. Inhibicija tih izoenzima može povećati koncentracije bosentana u plazmi (vidjeti ketokonazol). Utjecaj inhibitora CYP2C9 na koncentraciju bosentana nije ispitan. Kombinaciju bosentana i inhibitora CYP2C9 treba primijeniti s oprezom.

*Flukonazol i drugi inhibitori i CYP2C9 i CYP3A4:* Istodobna primjena flukonazola, koji uglavnom inhibira CYP2C9, ali do neke mjere i CYP3A4, može dovesti do velikog povećanja koncentracije bosentana u plazmi. Kombinacija se ne preporučuje. Iz istog razloga ne preporučuje se istodobna primjena jakog inhibitora CYP3A4 (poput ketokonazola, itrakonazola ili ritonavira) i inhibitora CYP2C9 (poput vorikonazola) s lijekom Bosentan Makpharm.

*Ciklosporin A:* istodobna primjena lijeka Bosentan Makpharm i ciklosporina A (inhibitor kalcineurina) kontraindicirana je (vidjeti dio 4.3). Kod istodobne primjene početne najniže koncentracije bosentana bile su 30 puta više od onih koje su izmjerene nakon primjene samog bosentana. U stanju dinamičke ravnoteže koncentracije bosentana u plazmi bile su 3 do 4 puta više nego kod primjene samog bosentana. Najvjerojatnije je mehanizam te interakcije inhibicija ciklosporinom transportnog proteina

kojim se bosentan unosi u hepatocite. Koncentracije ciklosporina A u krvi (supstrat za CYP3A4) bile su smanjenje za približno 50%. To je najvjerojatnije posljedica indukcije CYP3A4 uz pomoć bosentana.

*Takrolimus, sirolimus:* istodobna primjena takrolimusa ili sirolimusa s lijekom Bosentan Makpharm nije ispitana u ljudi, ali istodobna primjena takrolimusa ili sirolimusa s lijekom Bosentan Makpharm kao i kod ciklosporina A može uzrokovati povećanje koncentracije lijeka Bosentan Makpharm u plazmi. Istodobna primjena lijeka Bosentan Makpharm može smanjiti koncentracije takrolimusa i sirolimusa u plazmi. Stoga se istodobna primjena lijeka Bosentan Makpharm i takrolimusa ili sirolimusa ne preporuča. Bolesnike kojima je potrebna kombinacija tih lijekova treba pažljivo nadzirati s obzirom na pojavu nuspojava vezanih za Bosentan Makpharm te s obzirom na koncentracije takrolimusa ili sirolimusa u plazmi.

*Glibenklamid:* istodobna primjena bosentana 125 mg dvaput dnevno tijekom 5 dana smanjila je koncentraciju glibenklamida u plazmi (supstrat za CYP3A4) za 40%, s mogućim značajnim smanjenjem hipoglikemijskog učinka. Koncentracije bosentana u plazmi bile su također smanjene za 29%. Primijećena je i povećana učestalost povišenih vrijednosti aminotransferaza u bolesnika koji su istodobno dobivali ta dva lijeka. Oba lijeka, glibenklamid i bosentan inhibiraju crpku za izlučivanje žučnih soli, što može objasniti povišene aminotransferaze. Stoga se ta kombinacija lijekova ne smije uzimati. Podaci o interakcijama s drugim sulfonilurejama nisu dostupni.

*Rifampicin:* istodobna primjena u 9 zdravih osoba kroz 7 dana bosentana 125 mg dvaput dnevno s rifampicinom, jakim induktorom CYP2C9 i CYP3A4, smanjila je koncentracije bosentana u plazmi za 58%, a u pojedinim slučajevima i za gotovo 90%. Kao rezultat, očekuje se značajno smanjenje učinka bosentana kod istodobne primjene s rifampicinom. Istodobna primjena rifampicina i lijeka Bosentan Makpharm nije preporučljiva. Premda nema podataka o drugim induktorima CYP3A4, poput karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina i gospine trave, očekuje se smanjeno sistemsko izlaganje bosentanu kod njegove istodobne primjene s navedenim lijekovima. Ne može se isključiti klinički značajno smanjenje djelotvornosti.

*Lopinavir+ritonavir (i drugi ritonavirovi pojačani inhibitori proteaze):* istodobna primjena bosentana 125 mg dvaput dnevno i lopinavira 400 mg + ritonavira 100 mg dvaput dnevno kroz 9,5 dana kod zdravih dobrovoljaca rezultirala je početnim najnižim koncentracijama bosentana u plazmi koje su bile približno 48 puta više od onih izmjerenih nakon primjene bosentana samostalno. Deveti dan koncentracije bosentana u plazmi bile su približno 5 puta više od onih izmjerenih nakon primjene bosentana samostalno. Najvjerojatniji je uzrok te interakcije inhibicija ritonavirov transportnog proteina kojim se bosentan unosi u hepatocite te CYP3A4, reducirajući pritom klirens bosentana. Kada se Bosentan Makpharm primjenjuje u kombinaciji sa lopinavirom+ritonavirov ili nekim drugim inhibitorima proteaza pojačanih ritonavirov, treba pratiti bolesnikovu podnošljivost lijeka Bosentan Makpharm.

Nakon istodobne primjene bosentana kroz 9,5 dana, izloženost lopinaviru i ritonaviru u plazmi se smanjila u klinički neznajnom opsegu (približno 14% odnosno 17%). Međutim, potpuna indukcija bosentanom možda nije bila dosegnuta te stoga nije moguće isključiti daljnje snižavanje inhibitora proteaze. Preporučeno je prikladno praćenje HIV liječenja. Slični učinci očekuju se i s ostalim inhibitorima proteaza pojačanim ritonavirov (vidjeti dio 4.4).

*Drugi antiretrovirusni lijekovi:* zbog nedostatka podataka nema specifične preporuke glede drugih dostupnih antiretrovirusnih lijekova. Kombinacija nevirapina i bosentana se ne preporučuje zbog izrazite hepatotoksičnosti nevirapina koja bi mogla pojačati hepatotoksičnost bosentana.

*Hormonski kontraceptivi:* istodobna primjena bosentana 125 mg dvaput dnevno tijekom 7 dana s jednokratnom dozom oralnog kontraceptiva koji sadrži noretisteron 1 mg i etinilestradiol 35 µg, smanjila je AUC noretisterona i etinilestradiola za 14%, odnosno 31%. U nekih osoba smanjenje je iznosilo do 56%, odnosno 66%. Stoga se sami hormonski kontraceptivi, neovisno o putu primjene (tj.

u oralnom, injekcijskom, transdermalnom ili implantacijskom obliku) ne smatraju pouzdanom metodom kontracepcije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

*Varfarin:* istodobnom primjenom bosentana 500 mg dvaput dnevno tijekom 6 dana smanjila se koncentracija u plazmi S-varfarina (supstrat za CYP2C9) i R-varfarina (supstrat CYP3A4) za 29%, odnosno 38%. Tijekom kliničkih studija istodobne primjene bosentana i varfarina u bolesnika s PAH-om nije došlo do klinički značajnih promjena internacionalnog normaliziranog omjera (INR) ili doze varfarina (između početne i krajnje vrijednosti u kliničkim studijama). Učestalost promjena doze varfarina tijekom studija uslijed promjena INR-a ili nuspojava bila je slična među bolesnicima koji su dobivali bosentan, odnosno placebo. Prilagođavanje doze varfarina i sličnih oralnih antikoagulanasa nije potrebno u početku primjene bosentana, no ipak se preporuča intenzivno praćenje INR-a, osobito u početku liječenja bosentanom i kod povećanja doze.

*Simvastatin:* istodobna primjena bosentana 125 mg dvaput dnevno tijekom 5 dana dovela je do smanjenja koncentracija simvastatina u plazmi (supstrat CYP3A4) te njegovog aktivnog  $\beta$ -hidroksikiselinskog metabolita za 34%, odnosno 46%. Istodobna primjena simvastatina nije utjecala na koncentracije bosentana u plazmi. Treba pratiti razinu kolesterola i u skladu s njom po potrebi prilagoditi dozu simvastatina.

*Ketokonazol:* istodobna primjena bosentana 62,5 mg dvaput dnevno kroz 6 dana s ketokonazolom, jakim inhibitorom CYP3A4, povećane su koncentracije bosentana u plazmi za oko 2 puta. Prilagođavanje doze lijeka Bosentan Makpharm nije potrebno. Premda nije dokazano u studijama *in vivo*, slična povećanja koncentracije bosentana u plazmi očekuju se i za druge jake inhibitore CYP3A4 (poput itrakonazola ili ritonavira). Međutim, kada se kombinira sa inhibitorima CYP3A4, u bolesnika sa smanjenim djelovanjem CYP2C9 postoji rizik od većih povećanja koncentracije bosentana u plazmi, koja mogu uzrokovati štetne događaje.

*Epoprostenol:* ograničeni podaci dobiveni iz studije (AC-052-356 [BREATHE-3]) u kojoj je 10 pedijatrijskih bolesnika dobilo kombinaciju bosentana i epoprostenola pokazuju da su i nakon primjene jednokratnih i višekratnih doza vrijednosti  $C_{max}$  i AUC bosentana bile slične u bolesnika sa ili bez kontinuirane infuzije epoprostenola (vidjeti dio 5.1).

*Sildenafil:* istodobna primjena bosentana 125 mg dvaput dnevno (u stanju dinamičke ravnoteže) sa sildenafilom 80 mg tri puta dnevno (u stanju dinamičke ravnoteže) tijekom 6 dana u zdravih dobrovoljaca dovela je do smanjenja AUC kod sildenafilila za 63% i povećanja AUC kod bosentana za 50%. Kod istodobne primjene potreban je oprez.

*Tadalafil:* Bosentan (125 mg dva puta dnevno) je smanjio sistemsku izloženost tadalafila (40 mg dnevno) za 42% i  $C_{max}$  za 27% nakon istodobne primjene višestruke doze. Tadalafil nije utjecao na izloženost (AUC i  $C_{max}$ ) bosentana ili njegovih metabolita.

*Digoksin:* istodobna primjena kroz 7 dana bosentana 500 mg dvaput dnevno s digoksinom smanjila je AUC,  $C_{max}$  i  $C_{min}$  digoksina za 12%, 9%, odnosno 23%. Mogući mehanizam te interakcije jest indukcija P-glikoproteina. Ta interakcija vjerojatno nije od kliničkog značaja.

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (teratogenost, embriotoksičnost, vidjeti dio 5.3). Nema pouzdanih podataka o primjeni lijeka Bosentan Makpharm kod trudnica.



Potencijalni rizik za ljude još uvijek nije poznat. Bosentan Makpharm je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dio 4.3).

### Žene reproduktivne dobi

Prije početka liječenja lijekom Bosentan Makpharm žena reproduktivne dobi treba provjeriti da nisu trudne, dati im odgovarajuće savjete o pouzdanim metodama kontracepcije i inicirati pouzdanu kontracepciju. Bolesnici i liječnici moraju znati da zbog mogućih farmakokinetičkih interakcija lijeka Bosentan Makpharm može smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.5). Stoga žene reproduktivne dobi ne smiju uzimati hormonske kontraceptive (uključujući oralne, injekcijske, transdermalne ili implantacijske oblike) kao jedinu metodu kontracepcije, već također moraju uzimati dodatnu ili alternativnu pouzdanu metodu kontracepcije. Postoji li nedoumica o vrsti kontracepcijskog sredstva primjerenog pojedinoj bolesnici, preporučuje se savjetovanje s ginekologom. Zbog mogućeg zatajenja hormonske kontracepcije tijekom liječenja lijekom Bosentan Makpharm te uzimajući u obzir da u trudnoći dolazi do teškog pogoršanja plućne hipertenzije, preporučuju se mjesečni testovi na trudnoću tijekom liječenja lijekom Bosentan Makpharm kako bi se trudnoća rano otkrila.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se bosentan u majčino mlijeko. Dojenje se ne preporučuje tijekom liječenja lijekom Bosentan Makpharm.

### Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su učinke na testise (vidjeti dio 5.3). U kliničkom ispitivanju koje je istraživalo učinke bosentana na funkciju testisa muških bolesnika s PAH-om, šest od 24 ispitanika (25%) imalo je smanjenu koncentraciju spermija od najmanje 50% od početne vrijednosti nakon 6 mjeseci liječenja bosentanom. Na temelju tih rezultata i pretkliničkih podataka, ne može se isključiti mogućnost štetnog učinka bosentana na spermatogenezu u muškaraca. U muške djece se ne može isključiti dugoročan utjecaj na plodnost nakon liječenja bosentanom.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedene specifične studije za procjenu direktnog utjecaja lijeka Bosentan Makpharm na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, Bosentan Makpharm može uzrokovati hipotenziju sa simptomima omaglice, zamagljenog vida ili sinkope koji mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

U 20 placebom kontroliranih studija, provedenih kod različitih terapijskih indikacija, ukupno 2486 bolesnika dobivalo je bosentan u dnevnim dozama od 100 mg do 2000 mg, a 1838 bolesnika dobivalo je placebo. Prosječno trajanje liječenja iznosilo je 45 tjedana. Nuspojave su definirane kao reakcije koje su se pojavile kod najmanje 1% bolesnika koji su dobivali bosentan i s učestalošću od najmanje 0,5% više nego kod onih koji su dobivali placebo. Najčešće nuspojave bile su glavobolja (11,5%), edem/zadržavanje tekućine (13,2%), promijenjeni nalazi jetrene funkcije (10,9%) i anemija/snižene vrijednosti hemoglobina (9,9%).

Liječenje bosentanom povezano je s povišenjem vrijednosti jetrenih aminotransferaza ovisnim o dozi i smanjenjem koncentracije hemoglobina (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave uočene u 20 placebom kontroliranih studija s bosentanom i iskustvima nakon stavljanja lijeka na tržište poredane su prema učestalosti koristeći sljedeću konvenciju: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane prema sve manjoj ozbiljnosti. Nisu zapažene klinički značajne razlike u nuspojavama između cjelokupnog zbira podataka i odobrenih indikacija.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	Anemija, smanjenje koncentracije hemoglobina, (vidjeti dio 4.4)
	Nepoznato	Anemija ili smanjenje koncentracije hemoglobina koje zahtijeva transfuziju crvenih krvnih stanica <sup>1</sup>
	Manje često	Trombocitopenija <sup>1</sup>
	Manje često	Neutropenija, leukopenija <sup>1</sup>
Poremećaji imunološkog sustava	Često	Reakcije preosjetljivosti (uključujući dermatitis, pruritus i osip) <sup>2</sup>
	Rijetko	Anafilaksija i/ili angioedem <sup>1</sup>
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Glavobolja <sup>3</sup> ,
	Često	Sinkopa <sup>1,4</sup>
Poremećaji oka	Nepoznato	Zamagljen vid <sup>1</sup>
Srčani poremećaji	Često	Palpitacije <sup>1,4</sup>
Krvožilni poremećaji	Često	Navale crvenila
	Često	Hipotenzija <sup>1,4</sup>
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Često	Nazalna kongestija <sup>1</sup>
Poremećaji probavnog sustava	Često	Gastroezofagealna refluksna bolest Proljev
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo često	Poremećaj nalaza funkcije jetre (vidjeti dio 4.4)
	Manje često	Povišene razine aminotransferaze povezane s hepatitisom (uključujući moguće pogoršanje podležećeg hepatitisa) i/ili žuticom <sup>1</sup> (vidjeti dio 4.4)
	Rijetko	Ciroza jetre, zatajenje jetre <sup>1</sup>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Eritem
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Edem, retencija tekućine <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Podaci dobiveni iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet, učestalosti se temelje na statističkom modeliranju podataka iz placebom kontroliranog kliničkog istraživanja.

<sup>2</sup> Reakcije preosjetljivosti prijavljene su u 9,9% bolesnika koji su dobivali bosentan i u 9,1% bolesnika koji su dobivali placebo.

<sup>3</sup> Glavobolja je prijavljena u 11,5% bolesnika koji su dobivali bosentan i 9,8% bolesnika koji su dobivali placebo.

<sup>4</sup> Ti tipovi reakcija mogu bili povezani s osnovnom bolešću.

<sup>5</sup> Edem ili retencija tekućine prijavljeni su u 13,2% bolesnika koji su dobivali bosentan i 10,9% bolesnika koji su dobivali placebo.

U postmarketinškom razdoblju prijavljeni su rijetki slučajevi neobjašnjive ciroze jetre nakon produljene terapije s lijekom Bosentan Makpharm u bolesnika s višestrukim istodobnim poboljšavanjima i terapijama lijekovima. Također postoje rijetki izvještaji o zatajenju jetre. Ti slučajevi pojačavaju važnost točnog pridržavanja mjesečnog rasporeda praćenja funkcije jetre tijekom liječenja lijekom Bosentan Makpharm (vidjeti dio 4.4).

### Pedijatrijska populacija

*Nekontrolirane kliničke studije u pedijatrijskih bolesnika:*

Sigurnosni profil u prvoj nekontroliranoj pedijatrijskoj studiji provedenoj s filmom obloženom tabletom (BREATHE-3: n = 19, medijan dobi 10 godina [raspon 3–15 godina], otvoreno davanje bosentana 2 mg/kg dvaput dnevno; trajanje liječenja 12 tjedana) bio je sličan kao kod pivotalnih studija odraslih bolesnika s PAH-om. U BREATHE-3, najčešće nuspojave bile su crvenilo uz osjećaj vrućine (21%), glavobolja i poremećaj nalaza funkcije jetre (svaka po 16%).

Analiza objedinjenih podataka iz nekontroliranih pedijatrijskih studija provedenih na oboljelima od PAH-a s 32 mg bosentana u obliku disperzibilne (raspadljive) tablete (FUTURE 1/2, FUTURE 3/produžetak) uključila je ukupno 100 djece liječene bosentanom 2 mg/kg dvaput dnevno (n = 33), 2 mg/kg triput dnevno (n = 31) ili 4 mg/kg dvaput dnevno (n = 36). Pri uključanju, 6 bolesnika bilo je u dobi između od 3 mjeseca do 1 godine, 15 djece bilo je u dobi od 1 do manje od 2 godine i 79 ih je bilo u dobi od 2 do 12 godina. Medijan trajanja liječenja bio je 71,8 tjedana (raspon 0,4 - 258 tjedana).

Sigurnosni profil u ovoj analizi združenih podataka iz nekontroliranih pedijatrijskih studija bio je sličan onome opaženom u pivotalnim studijama u odraslih bolesnika s PAH-om, osim za infekcije koje su bile češće zabilježene nego u odraslih (69,0% naspram 41,3%). Ova razlika u učestalosti infekcija djelomično može biti posljedica duljeg medijana izloženosti pedijatrijske populacije (medijan 71,8 tjedana) u usporedbi s odraslom populacijom (medijan 17,4 tjedna). Najčešći štetni događaji bili su infekcije gornjeg dijela dišnog sustava (25%), plućna (arterijska) hipertenzija (20%), nazofaringitis (17%), pireksija (15%), povraćanje (13%), bronhitis (10%), abdominalna bol (10%) i proljev (10%). Nije bilo značajne razlike u učestalosti štetnih događaja između bolesnika mlađih i starijih od 2 godine, no to se temelji na samo 21 djetetu mlađem od 2 godine, uključujući 6 bolesnika između 3 mjeseca i 1 godine starosti. Štetan događaj poremećaja funkcije jetre javio se u 9%, a anemija/smanjenje razine hemoglobina u 5% bolesnika.

U randomiziranoj, placebom kontroliranoj studiji provedenoj na bolesnicima s PPHN-om (FUTURE-4) ukupno je 13 novorođenčadi liječeno bosentanom u obliku tablete za oralnu suspenziju u dozi od 2 mg/kg dvaput dnevno (8 bolesnika primalo je placebo). Medijan trajanja liječenja bosentanom bio je 4,5 dana (raspon 0,5-10,0 dana), a placebom 4,0 dana (raspon 2,5-6,5 dana). Najčešći štetni događaji u bolesnika koji su primali bosentan i placebo bili su: anemija ili smanjenje razine hemoglobina (u 7 odnosno 2 bolesnika), generalizirani edem (u 3 odnosno 0 bolesnika) i povraćanje (u 2 odnosno 0 bolesnika).

#### Abnormalne vrijednosti laboratorijskih nalaza

##### *Abnormalne vrijednosti testova jetrene funkcije*

Tijekom kliničkog programa, povišenje jetrenih aminotransferaza ovisno o dozi javilo se uglavnom tijekom prvih 26 tjedana, većinom se postupno razvilo te je bilo pretežno asimptomatsko. Tijekom postmarketinškog razdoblja zabilježeni su rijetki slučajevi ciroze jetre i zatajenja jetre.

Mehanizam te nuspojave nije jasan. Moguć je spontani obrat povišenih vrijednosti aminotransferaza na normalne vrijednosti tijekom liječenja dozom održavanja ili nakon smanjenja doze lijeka Bosentan Makpharm, a ponekad je potreban privremeni ili potpuni prekid liječenja (vidjeti dio 4.4).

U 20 integriranih placebom kontroliranih studija povišenje jetrenih aminotransferaza  $\geq 3$  x u odnosu na gornju granicu normale (GGN) primijećeno je u 11,2% bolesnika koji su dobivali bosentan u odnosu na 2,4% bolesnika koji su dobivali placebo. Povećanja za  $\geq 8$  x GGN viđena su u 3,6% bolesnika koji su dobivali bosentan i 0,4% bolesnika koji su dobivali placebo. Povećanje aminotransferaza bilo je povezano s povećanjem bilirubina ( $\geq 2$  x GGN) bez dokaza opstrukcije žuči u 0,2% (5 bolesnika) koji su dobivali bosentan i 0,3% (6 bolesnika) koji su dobivali placebo.

U analizi objedinjenih podataka 100 djece s PAH-om iz nekontroliranih pedijatrijskih studija FUTURE 1/2 i FUTURE 3/produžetak, zabilježen je porast razine jetrenih aminotransferaza  $\geq 3$  x GGN u 2% bolesnika.

U FUTURE-4 studiji koja je uključila 13 novorođenčadi s PPHN-om liječene bosentanom u dozi od 2 mg/kg dvaput dnevno kraće od 10 dana (raspon 0,5-10,0 dana) nije bilo slučajeva s porastom razine jetrenih aminotransferaza  $\geq 3 \times$  GGN tijekom liječenja, ali se pojavio jedan slučaj hepatitisa 3 dana nakon završetka liječenja bosentanom.

#### *Hemoglobin*

U placebo kontroliranim studijama na odraslima, smanjenje koncentracije hemoglobina ispod 10 g/dl od početne vrijednosti prijavljeno je kod 8,0% bolesnika koji su dobivali bosentan i 3,9% bolesnika koji su dobivali placebo (vidjeti dio 4.4).

U analizi objedinjenih podataka 100 djece s PAH-om iz nekontroliranih pedijatrijskih studija FUTURE 1/2 i FUTURE 3/produžetak, zabilježeno je smanjenje koncentracije hemoglobina od početne vrijednosti na ispod 10 g/dl u 10,0% bolesnika. Nije bilo smanjenja ispod 8 g/dl.

U studiji FUTURE-4, u 6 od 13 novorođenčadi s PPHN-om liječene bosentanom došlo je do smanjenja razine hemoglobina s normalne razine na početku liječenja na razinu ispod donje razine referentnih vrijednosti tijekom liječenja.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Bosentan je primijenjen jednokratno u dozi do 2400 mg u zdravih osoba te do 2000 mg dnevno tijekom 2 mjeseca u bolesnika s bolešću izuzev plućne hipertenzije. Najčešća nuspojava bila je glavobolja blagog do umjerenog intenziteta.

Masivno predoziranje može prouzročiti izrazitu hipotenziju koja zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu podršku. Tijekom postmarketinškog razdoblja zabilježen je jedan slučaj predoziranja s 10 000 mg lijeka Bosentan Makpharm u muškog adolescenta. Imao je simptome mučnine, povraćanja, hipotenzije, vrtoglavice, znojenja i zamagljenog vida. Potpuno se oporavio unutar 24 sata uz održavanje krvnog tlaka. Napomena: bosentan se ne uklanja dijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: ostali antihipertenzivi, ATK oznaka: C02KX01

#### Mehanizam djelovanja

Bosentan je dvojni antagonist endotelinskih receptora s afinitetom za endotelin A- i B-receptore (ET<sub>A</sub> i ET<sub>B</sub>). Bosentan smanjuje plućni i sistemski krvožilni otpor te tako povećava minutni volumen srca bez povećanja srčane frekvencije.

Neurohormon endotelin-1 (ET-1) jedan je od najjačih poznatih vazokonstriktora, a također može potaknuti fibrozu, staničnu proliferaciju, hipertrofiju i remodeliranje srca te djeluje proinflamatorno. Do tih učinaka dolazi uslijed vezanja endotelina za receptore ET<sub>A</sub> i ET<sub>B</sub> koji se nalaze u endotelu i glatkim mišićnim stanicama krvnih žila. Koncentracije ET-1 u tkivima i plazmi su povećane kod nekih kardiovaskularnih poremećaja i bolesti vezivnog tkiva, uključujući PAH, sklerodermiju, akutno i kronično zatajenje srca, ishemiju miokarda, sistemsku hipertenziju i aterosklerozu, što ukazuje na

patogenu ulogu ET-1 kod tih bolesti. Kod PAH-a i zatajenja srca, u odsustvu antagonista endotelinskih receptora, povišene koncentracije ET-1 strogo su povezane s težinom i prognozom tih bolesti.

Bosentan se nadmeće s ET-1 i drugim ET-peptidima za vezanje za receptore ET<sub>A</sub> i ET<sub>B</sub>, s nešto većim afinitetom za receptore ET<sub>A</sub> ( $K_i = 4,1\text{--}43$  nanomola) nego za receptore ET<sub>B</sub> ( $K_i = 38\text{--}730$  nanomola). Bosentan specifično antagonistički djeluje na ET-receptore i ne veže se za druge receptore.

### Djelotvornost

#### *Životinjski modeli*

Na životinjskim modelima plućne hipertenzije, kronična oralna primjena bosentana smanjila je plućni krvožilni otpor i zaustavila hipertrofiju plućnih žila i desnog ventrikula. Na životinjskom modelu plućne fibroze, bosentan je smanjio odlaganje kolagena u plućima.

#### *Djelotvornost kod odraslih bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom*

Dvije randomizirane, dvostruko slijepe, multicentrične, placebom kontrolirane studije provedene su na 32 (studija AC-052-351) i 213 (studija AC-052-352 [BREATHE-1]) odraslih bolesnika s PAH-om WHO funkcijskog stupnja III–IV (primarna plućna hipertenzija ili plućna hipertenzija koja se javlja usporedno uz sklerodermiju). Nakon 4 tjedna uzimanja bosentana 62,5 mg dvaput dnevno doze održavanja u tim studijama bile su 125 mg dvaput dnevno u AC-052-351, 125 mg dvaput dnevno i 250 mg dvaput dnevno u AC-052-352.

Bosentan je dodan terapiji koju je bolesnik u tom trenutku dobivao, a moglo se raditi o kombinaciji antikoagulansa, vazodilatatora (npr. blokatora kalcijevih kanala), diuretika, kisika, digoksina, ali ne i epoprostenola. Kontrola je bila placebo zajedno s trenutačnom terapijom.

Primarna mjera ishoda za svaku studiju bila je promjena u 6-minutnoj postignutoj udaljenosti hodom nakon 12 tjedana za prvu studiju te nakon 16 tjedana za drugu studiju. U obje studije liječenje bosentanom dovelo je do značajnog povećanja fizičke sposobnosti. Povećanja u hodanjem prijedenoj udaljenosti u odnosu na početnu vrijednost ispravljena za placebo iznosila su 76 metara ( $p = 0,02$ , t-test), odnosno 44 metra ( $p = 0,0002$ , Mann-Whitney U-test) u primarnom ishodu svake studije.

Razlike između dvije skupine, koje su dobivale 125 mg dvaput dnevno i 250 mg dvaput dnevno, nisu bile statistički značajne, no postojao je trend poboljšanja fizičkih sposobnosti u skupini koja je dobivala 250 mg dvaput dnevno.

Poboljšanje u prijedenoj udaljenosti bilo je vidljivo nakon 4 tjedna liječenja i jasno uočljivo nakon 8 tjedana liječenja te održano do 28 tjedana dvostruko slijepe studije u dijelu populacije bolesnika.

U retrospektivnoj analizi koja se zasniva na promjeni udaljenosti prijedene hodanjem, WHO funkcijskog stanja i dispneje, na 95 bolesnika koji su dobivali bosentan 125 mg dvaput dnevno u randomiziranoj, placebom kontroliranoj studiji, pronađeno je da je nakon 8 tjedana u 66 bolesnika stanje bilo poboljšano, u 22 stabilno, a u 7 pogoršano. Od 22 bolesnika čije je stanje bilo stabilno nakon 8 tjedana u njih 6 došlo je do poboljšanja nakon 12/16 tjedana, a u 4 je došlo do pogoršanja u odnosu na početnu vrijednost. Od 7 bolesnika kod kojih je došlo do pogoršanja nakon 8 tjedana, u njih 3 došlo je do poboljšanja nakon 12/16 tjedana, a u 4 je došlo do pogoršanja.

Invazivni hemodinamički parametri određeni su samo u prvoj studiji. Liječenje bosentanom dovelo je do značajnog povećanja srčanog indeksa sa značajnim smanjenjem plućnog arterijskog tlaka, plućnog krvožilnog otpora i srednjeg tlaka u desnom atriju.

Kod liječenja bosentanom primijećeno je smanjenje simptoma PAH-a. Mjerenje dispneje tijekom testova hodanja pokazalo je poboljšanje u bolesnika koji su dobivali bosentan. U studiji AC-052-352, 92% od 213 bolesnika imalo je prije liječenja funkcijsko stanje WHO stupnja III, a 8% stupnja IV. Liječenje bosentanom dovelo je do poboljšanja WHO funkcijskog stanja u 42,4% bolesnika (i u 30,4% bolesnika koji su dobivali placebo). Ukupna promjena WHO funkcijskog stanja tijekom obje studije

bila je znatno bolja među bolesnicima koji su dobivali bosentan u odnosu na one koji su dobivali placebo. Liječenje bosentanom dovelo je do značajnog smanjenja brzine pogoršanja kliničke slike u odnosu na placebo nakon 28 tjedana (10,7% u odnosu na 37,1% ; p = 0,0015).

U randomiziranoj, dvostruko slijepoj, multicentričnoj i placebom kontroliranoj studiji (AC-052-364 [EARLY]) 185 bolesnika s PAH-om funkcijskog stanja WHO stupnja II (srednja početna vrijednost udaljenosti prijedene šestominutnim hodanjem od 435 metara) dobivali su bosentan 62,5 mg dvaput dnevno tijekom 4 tjedna, a potom 125 mg dvaput dnevno (n = 93) ili placebo (n = 92) tijekom 6 mjeseci. Uključeni bolesnici do tada nisu dobivali terapiju za PAH (n = 156) ili su dobivali stalnu dozu sildenafil (n = 29). Ko-primarne mjere ishoda bile su postotak promjene plućnog krvožilnog otpora (PVR) i promjena u udaljenosti prijedenoj šestominutnim hodanjem nakon šest mjeseci u odnosu na stanje prije liječenja, u usporedbi s placebom. Donja tablica prikazuje provedene analize.

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

CL = granica pouzdanosti; PVR = plućni krvožilni otpor; SD = standardna devijacija

Kod liječenja bosentanom došlo je u odnosu na placebo do smanjenja brzine pogoršanja kliničke slike, koju zajednički određuju napredovanje simptoma, hospitalizacija zbog PAH-a i smrt (smanjenje rizika za 77%, 95% interval pouzdanosti [CI] 20–94%, p = 0,0114). Učinkovitost liječenja zasnivala se ponajviše na smanjenju napredovanja simptoma. U skupini koja je dobivala bosentan došlo je do jedne hospitalizacije zbog pogoršanja PAH-a te do tri hospitalizacije u skupini koja je dobivala placebo. Došlo je do jednog smrtnog slučaja u svakoj skupini tijekom šestomjesečne dvostruko slijepo studije pa se ne može donijeti zaključak o utjecaju na preživljenje.

Dugoročni podaci su dobiveni od svih 173 bolesnika koji su liječeni s bosentanom u kontrolnoj fazi i/ili koji su s placebo prešli na bosentan u produžnoj otvorenoj fazi liječenja u ispitivanju EARLY. Srednje trajanje izloženosti liječenju bosentanom bila je 3,6 ± 1,8 godina (do 6,1 godina), s time da je 73% bolesnika liječeno barem 3 godine, a 62% barem 4 godine. Bolesnici su mogli dobiti dodatno liječenje PAH prema potrebi u otvorenom produžetku liječenja. Većina bolesnika imala je dijagnozu idiopatskog ili nasljednog PAH-a (61%). Sveukupno, 78% bolesnika ostalo je u funkcionalnoj klasi II prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije (WHO). Kaplan-Meier procjene preživljenja bile su 90% odnosno 85% u 3. odnosno 4. godini nakon početka liječenja. U istim vremenskim razdobljima, kod 88% i 79% bolesnika nije došlo do pogoršanja PAH (definiranog kao smrtnost iz svih uzroka, transplantacija pluća, atrijalna septostomija ili početak intravenoznog ili supkutanog prostanidnog liječenja). Nisu poznati relativni doprinosi prethodnog liječenja placebo u dvostruko slijepoj fazi ispitivanja i drugih lijekova koje se počelo uzimati tijekom otvorenog perioda produžetka liječenja.

U prospektivnoj, multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj i placebom kontroliranoj studiji (AC-052-405 [BREATHE-5]) bolesnici s PAH-om funkcijskog stanja WHO stupnja III i Eisenmengerovim sindromom povezanim s kongenitalnom srčanom bolesti dobivali su bosentan 62,5 mg dvaput dnevno tijekom 4 tjedna, a potom 125 mg dvaput dnevno tijekom daljnjih 12 tjedana (n = 37, od kojih je 31 imalo dvosmjerni unutarsrčani šant uglavnom s desne na lijevu stranu). Glavni cilj bio je pokazati da bosentan nije pogoršao hipoksemiju. Nakon 16 tjedana srednje zasićenje kisikom bilo je povećano za 1,0% u skupini koja je dobivala bosentan (95% CI=0,7%–2,8%) u odnosu na

skupinu koja je dobivala placebo (n = 17), što pokazuje da bosentan nije pogoršao hipoksemiju. Srednji plućni krvožilni otpor bio je značajno manji u skupini koja je dobivala bosentan (najveći učinak primijećen je u podskupini bolesnika koji su imali dvosmjerni unutarsrčani šant). Nakon 16 tjedana srednje povećanje 6-minutne udaljenosti prijeđene hodanjem bilo je 53 metra (ispravljeno s obzirom na placebo; p = 0,0079), što odražava poboljšanje fizičkih sposobnosti.

Dvadeset i šest bolesnika nastavilo je primati bosentan tijekom 24-tjedne produžene otvorene faze liječenja (AC-052-409) ispitivanja BREATHE-5 (srednje trajanje liječenja = 24,4 ± 2,0 tjedna) i općenito je djelotvornost bila održana.

Otvorena, nekomparativna studija (AC-052-362 [BREATHE-4]) provedena je na 16 bolesnika s PAH-om funkcijskog stanja WHO stupnja III povezanom s HIV-infekcijom. Bolesnici su dobivali bosentan 62,5 mg dvaput dnevno tijekom 4 tjedna, a potom 125 mg dvaput dnevno tijekom daljnjih 12 tjedana. Nakon 16 tjedana liječenja došlo je do znatnog poboljšanja fizičke sposobnosti u odnosu na početnu vrijednost: srednje povećanje tijekom 6-minutne postignute udaljenosti hodom bilo je 91,4 metra u odnosu na 332,6 metara koja čine prosječnu prijeđenu udaljenost prije liječenja (p<0,001). Ne mogu se donijeti službeni zaključci s obzirom na utjecaj bosentana na antiretrovirusnu terapiju (vidjeti također dio 4.4).

Ne postoje studije koje bi pokazale povoljno djelovanje liječenja lijekom Bosentan Makpharm na preživljenje bolesnika. Dugoročna vitalnost zabilježena je za svih 235 bolesnika koji su dobivali bosentan u sklopu dvije placebo kontrolirane studije (AC-052-351 i AC-052-352) i/ili njihova dva nekontrolirana, otvorena produženja. Srednje trajanje izloženosti bosentanu bilo je 1,9 godina ± 0,7 godina (min.: 0,1 godina; maks.: 3,3 godine), a bolesnici su praćeni tijekom 2,0 ± 0,6 godina. Većina bolesnika imala je dijagnozu plućne arterijske hipertenzije (72%) te su bili u skupini III prema WHO funkcijskom stanju (84%). U toj populaciji Kaplan-Meier procjena preživljenja bila je 93% i 84% 1, odnosno 2 godine od početka liječenja bosentanom. Procjena preživljenja bila je niža u podskupini bolesnika koji su imali PAH usporedno sa sistemskom sklerozom. Na procijenjene vrijednosti vjerojatno je utjecao početak liječenja epoprostenolom u 43/235 bolesnika.

#### *Studije provedene u djece s plućnom arterijskom hipertenzijom*

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

Bosentan u obliku filmom obloženih tableta procijenjen je u otvorenoj nekontroliranoj studiji na 19 pedijatrijskih bolesnika s PAH-om u dobi od 3 do 15 godina. Ta studija zamišljena je prvenstveno kao farmakokinetička studija (vidjeti dio 5.2). Obuhvaćeno je 10 bolesnika s PAH-om hipertenzijom i 9 bolesnika s PAH-om povezanom s kongenitalnom srčanom bolesti koji su bili WHO funkcionalnog stupnja II (n = 15; 79%) ili stupnja III (n = 4, 21%) na početku studije. Bolesnici su podijeljeni u tri skupine s obzirom na tjelesnu težinu i dobivali su bosentan u dozi od otprilike 2 mg/kg dvaput dnevno tijekom 12 tjedana. Pola bolesnika u svakoj skupini je već dobivalo intravenski epoprostenol te je doza epoprostenola ostala nepromijenjena tijekom studije.

Hemodinamički parametri određeni su u 17 bolesnika. Prosječno povećanje srčanog indeksa u odnosu na početnu vrijednost bilo je 0,5 l/min/m<sup>2</sup>, prosječno smanjenje srednjeg plućnog arterijskog tlaka bilo je 8 mmHg, a prosječno smanjenje plućnog krvožilnog otpora bilo je 389 dyn•s•cm<sup>-5</sup>. Ta hemodinamička poboljšanja u odnosu na početnu vrijednost bila su slična sa ili bez istodobne primjene epoprostenola. Promjene u testu fizičkog opterećenja nakon 12 tjedana bile su jako varijabilne te nisu bile statistički značajne.

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

FUTURE 1 bila je otvorena nekontrolirana studija provedena s bosentanom u obliku tablete za oralnu suspenziju primijenjenim u dozi održavanja od 4 mg/kg dvaput dnevno na 36 bolesnika u dobi od 2 do 11 godina. Bila je zamišljena prvenstveno kao farmakokinetička studija (vidjeti dio 5.2). Na početku studije, bolesnici su imali idiopatsku (31 bolesnik [86%]) ili obiteljsku (5 bolesnika [14%]) PAH i bili su funkcionalnog stupnja II (n = 23 [64%]) ili III (n = 13 [36%]) prema WHO. U FUTURE 1 studiji medijan izloženosti ispitivanom liječenju bio je 13,1 tjedana (raspon 8,4 do 21,1). Od tih bolesnika,

njih 33 bilo je izloženo produljenom liječenju bosentanom u obliku tableta za oralnu suspenziju u dozi od 4 mg/kg dvaput na dan u fazi nekontroliranog produžetka studije FUTURE 2 i za njih je medijan sveukupnog trajanja liječenja iznosio 2,3 godine (raspon 0,2 do 5,0 godina). Na početku FUTURE 1 studije, 9 bolesnika je uzimalo epoprostenol. 9 bolesnika je prvi puta započelo s liječenjem specifičnim za PAH tijekom studije. Kaplan-Meierova procjena preživljenja bez događaja pogoršanja PAH (smrt, transplantacija pluća ili hospitalizacija zbog pogoršanja PAH-a) nakon 2 godine bila je 78,9%. Kaplan-Meierova procjena ukupnog preživljenja nakon 2 godine bila je 91,2%.

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

U ovoj otvorenoj randomiziranoj studiji s 32 mg bosentana u obliku disperzibilne (raspadljive) tablete, 64 djece sa stabilnom PAH-om u dobi od 3 mjeseca do 11 godina randomizirano je u skupine liječenja bosentanom u dozi od 2 mg/kg dvaput na dan (n = 33) ili u dozi od 2 mg/kg triput na dan (n = 31) tijekom 24 tjedna. 43 (67,2%) ih je bilo  $\geq 2$  do 11 godina starosti, 15 (23,4%) ih je bilo između 1 i 2 godine starosti te njih 6 (9,4%) bilo je staro između 3 mjeseca i 1 godine. Studija je prvenstveno zamišljena kao farmakokinetička studija (vidjeti dio 5.2) i mjere ishoda djelotvornosti bile su samo eksploratorne. Etiologija PAH-a, prema Dana Point klasifikaciji, uključivala je idiopatsku PAH (46%), nasljednu PAH (3%), udruženu PAH nakon korektivne operacije srca (38%) te PAH udruženu s prirođenom srčanom manom sa sistemsko-plućnim šantom, uključujući i Eisenmengerov sindrom (13%). Bolesnici su prema WHO funkcionalnom statusu klasificirani u stupanj I (n = 19, 29%), stupanj II (n = 27, 42%) ili stupanj III (n = 18, 28%) na početku ispitivanog liječenja. Pri ulasku u studiju, bolesnici su bili liječeni lijekovima za PAH (najčešće inhibitorom PDE-5 [sildenafil] u monoterapiji [35,9%], bosentanom u monoterapiji [10,9%] i kombinacijom bosentana, iloprosta i sildenafilila u [10,9%] i nastavili su svoje liječenje za PAH tijekom studije.

Na početku studije manje od polovice uključenih bolesnika (45,3% [29/64] liječeno je bosentanom u monoterapiji, bez kombinacije s drugim lijekovima za PAH. 40,6% [26/64] i dalje su liječeni bosentanom u monoterapiji tijekom 24 tjedna ispitivanog liječenja bez pogoršanja PAH-a. Analiza cijele uključene populacije (64 bolesnika) pokazala je da je većina ostala barem stabilna (tj. bez pogoršanja) temeljeno na procjeni WHO funkcionalnog statusa nespecifičnog za djecu (97% za doziranje dvaput dnevno, 100% za doziranje triput dnevno) i kliničkom općem dojmu liječnika (94% za doziranje dvaput dnevno, 93% za doziranje triput dnevno) tijekom razdoblja liječenja. Kaplan-Meierova procjena preživljenja bez događaja pogoršanja PAH-a (smrt, transplantacija pluća ili hospitalizacija zbog pogoršanja PAH-a) nakon 24 tjedna bila je 96,9% u skupini koja je lijek primala dvaput dnevno i 96,7% u skupini koja je lijek primala triput dnevno.

Nije bilo dokaza nikakve kliničke koristi primjene doze od 2 mg/kg triput dnevno u usporedbi s doziranjem od 2 mg/kg dvaput dnevno.

*Studija provedena na novorođenčadi s perzistentnom plućnom hipertenzijom novorođenčeta (PPHN):*

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

FUTURE 4 je bila dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, randomizirana studija u nedonoščadi ili donošene novorođenčadi (gestacijske dobi 36-42 tjedna) s PPHN. Bolesnici sa suboptimalnim odgovorom na udisanje dušikovog (II) oksida (engl. *Inhaled nitric oxide*, iNO) unatoč najmanje 4 sata neprekinutog liječenja liječeni su bosentanom u obliku tableta za oralnu suspenziju u dozi od 2 mg/kg dvaput dnevno (N = 13) ili placebom (N = 8) putem nazogastrične sonde kao dodatnom terapijom uz iNO sve do potpunog odvikavanja od iNO ili do terapijskog neuspjeha (definiranog kao potreba za ekstrakorporalnom membranskom oksigenacijom [ECMO] ili uvođenjem alternativnog pulmonalnog vazodilatatora) i to najdulje 14 dana. Medijan izloženosti ispitivanom liječenju bio je 4,5 (raspon 0,5-10,0) dana u skupini koja je primala bosentan i 4,0 (raspon 2,5-6,5) dana u skupini koja je primala placebo.

Rezultati nisu upućivali na dodatnu korist od bosentana u ovoj populaciji:

- Medijan vremena do potpunog odvikavanja od iNO bio je 3,7 dana (95% granica pouzdanosti [CLs] 1,17; 6,95) uz bosentan i 2,9 dana (95% CLs 1,26; 4,23) uz placebo (p = 0,34).



- Medijan vremena do potpunog odvikavanja od mehaničke ventilacije bio je 10,8 dana (95% CLs 3,21; 12,21 dana) uz bosentan i 8,6 dana (95% CLs 3,71; 9,66 dana) uz placebo ( $p = 0,24$ ).
- U jednog bolesnika iz skupine koja je primala bosentan došlo je do terapijskog neuspjeha (potrebe za ECMO prema definiciji protokola) koji je utvrđen na temelju rastućih vrijednosti oksigenacijskog indeksa unutar 8 sati od davanja prve doze ispitivanog lijeka. Taj bolesnik se oporavio unutar razdoblja praćenja od 60 dana.

#### *Kombinacija s epoprostenolom*

Kombinacija bosentana i epoprostenola ispitana je u sklopu dvije studije: AC-052-355 (BREATHE-2) i AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 bila je multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, s paralelnim grupama, studija bosentana u odnosu na placebo na 33 bolesnika s teškim PAH-om koji su istodobno dobivali epoprostenol. AC-052-356 bila je otvorena, nekontrolirana studija; 10 od 19 pedijatrijskih bolesnika istodobno su dobivali bosentan i epoprostenol tijekom 12 tjedana. Sigurnost primjene kombinacije lijekova nije se razlikovala od sigurnosti primjene svakog lijeka zasebno. Djeca i odrasli dobro su podnosili kombiniranu terapiju. Klinička korist od kombinirane terapije nije pokazana.

#### *Sistemska skleroza s bolešću ulceracije prstiju*

Dvije randomizirane, dvostruko slijepa, multicentrične, placebom kontrolirane studije provedene su na 122 (studija AC-052-401 [RAPIDS-1]) i 190 (studija AC-052-331 [RAPIDS-2]) odrasla bolesnika sa sistemskom sklerozom i bolešću ulceracija prstiju (trenutačno prisutne ulceracije ili postojanje ulceracija u anamnezi unatrag godine dana). U studiji AC-052-331 bolesnici su imali barem jednu nedavnu pojavu ulceracije prstiju, a u dvije studije zajedno 85% bolesnika imalo je ulceraciju prstiju na početku. Nakon 4 tjedna primanja bosentana 62,5 mg dvaput dnevno, doza održavanja bila je 125 mg dvaput dnevno u obje studije. Trajanje dvostruko slijepa terapije bilo je 16 tjedana za studiju AC-052-401 i 24 tjedna za studiju AC-052-331.

Dodatni lijekovi za sistemsku sklerozu i ulceracije prstiju bili su dozvoljeni ako su uzimani najmanje 1 mjesec prije početka liječenja i tijekom dvostruko slijepog razdoblja studije.

Broj novih ulceracija prstiju na kraju liječenja u odnosu na početak liječenja bio je primarna mjera ishoda za obje studije. Kod liječenja bosentanom bilo je manje novih ulceracija prstiju nego kod placeba. U studiji AC-052-401 tijekom 16 tjedana dvostruko slijepa terapije u bolesnika koji su dobivali bosentan pojavilo se u prosjeku 1,4 novih ulceracija prstiju u odnosu na 2,7 novih ulceracija prstiju u skupini koja je dobivala placebo ( $p = 0,0042$ ). U studiji AC-052-331 tijekom 24 tjedna dvostruko slijepa terapije pojavilo se 1,9, odnosno 2,7 novih ulceracija prstiju ( $p = 0,0351$ ). U obje studije u bolesnika koji su dobivali bosentan bila je manja vjerojatnost za razvoj novih ulceracija prstiju tijekom studije i trebalo im je dulje da razviju svaku novu ulceraciju nego u bolesnika koji su dobivali placebo. Učinak bosentana na smanjenje broja novih ulceracija prstiju bio je više izražen u bolesnika s brojnim ulceracijama prstiju.

Ni u jednoj studiji nije zapažen učinak bosentana na vrijeme zacjeljivanja ulceracija prstiju.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetika bosentana uglavnom je ispitana kod zdravih osoba. Ograničeni podaci za odrasle bolesnike s PAH-om pokazuju 2 puta veću izloženost bosentanu kod bolesnika nego kod zdravih osoba.

U zdravih osoba farmakokinetika bosentana ovisna je o dozi i vremenu. Klirens i volumen raspodjele smanjuju se s povećanjem intravenskih doza a povećavaju se s vremenom. Nakon oralne primjene sistemska izloženost je proporcionalna sve do doze od 500 mg. Kod viših doza,  $C_{max}$  i AUC povećavaju se manje nego proporcionalno dozi.

### Apsorpcija

Kod zdravih osoba, apsolutna bioraspodjeljivost bosentana iznosi oko 50% i hrana ne utječe na nju. Maksimalne koncentracije u plazmi dostignute su unutar 3-5 sati.

#### Distribucija

Bosentan je u velikom postotku vezan (> 98%) za proteine plazme, uglavnom albumin. Bosentan ne prodire u eritrocite.

Volumen raspodjele ( $V_{ss}$ ) od oko 18 litara bio je utvrđen nakon intravenske doze od 250 mg.

#### Biotransformacija i eliminacija

Nakon jedne intravenske doze od 250 mg, klirens je bio 8,2 l/h. Terminalno poluvrijeme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) je 5,4 sati.

Nakon višestrukog doziranja, koncentracije bosentana u plazmi postupno se smanjuju do 50–65% koncentracije u plazmi nakon pojedinačne doze. To smanjenje vjerojatno je uzrokovano autoindukcijom jetrenih enzima za metaboliziranje. Stanje dinamičke ravnoteže uspostavlja se unutar 3–5 dana.

Bosentan se eliminira izlučivanjem putem žuči, nakon metaboliziranja putem citokrom P450 izoenzima CYP2C9 i CYP3A4 u jetri. Manje od 3% primijenjene oralne doze izlučuje se urinom.

Bosentan stvara tri metabolita i samo jedan od njih je farmakološki aktivan. Ovaj metabolit uglavnom se izlučuje nepromijenjen putem žuči. Izloženost aktivnom metabolitu veća je kod odraslih bolesnika nego kod zdravih osoba. Izloženost aktivnom metabolitu može se povećati kod bolesnika kod kojih je dokazano prisustvo kolestaze.

Bosentan inducira CYP2C9 i CYP3A4, a vjerojatno i CYP2C19, kao i p-glikoprotein. *In vitro*, bosentan inhibira eksportnu crpku za žučne soli u kulturama hepatocita.

*In vitro* podaci pokazali su da bosentan nije imao značajan inhibitorski učinak na ispitane CYP izoenzime (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Stoga se ne očekuje da bosentan povećava koncentracije u plazmi lijekova koje metaboliziraju ti izoenzimi.

#### Farmakokinetika u posebnim populacijama

Na temelju istraženog raspona svake varijable, nije za očekivati da će kod odrasle populacije na farmakokinetiku bosentana značajno utjecati spol, tjelesna težina, rasa ili dob.

#### *Djeca*

Farmakokinetika u pedijatrijskih bolesnika ispitivana je u 4 kliničke studije (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 i FUTURE-4, vidjeti dio 5.1). Zbog ograničenih podataka za djecu ispod 2 godine starosti, u toj dobnoj skupini farmakokinetika i dalje ostaje nedovoljno opisana.

Studija AC-052-356 (BREATHE-3) procijenila je farmakokinetiku pojedinačnih i višekratnih oralnih doza bosentana u obliku filmom obloženih tableta u 19 djece u dobi od 3 do 15 godina s PAH-om koji su dobivali dozu na temelju njihove tjelesne težine od 2 mg/kg dvaput dnevno. U ovoj studiji izloženost bosentanu smanjila se s vremenom u skladu s poznatim autoindukcijskim svojstvima bosentana. Srednje AUC (CV%) vrijednosti bosentana u pedijatrijskih bolesnika koji su dobivali 31,25, 62,5 ili 125 mg dvaput dnevno bile su 3496 (49), 5428 (79), odnosno 6124 (27) ng•h/ml te su bile niže od vrijednosti 8149 (47) ng•h/ml uočene kod odraslih bolesnika s PAH-om koji su dobivali 125 mg dvaput dnevno. U stanju dinamičke ravnoteže, sistemske izloženosti pedijatrijskih bolesnika koji su težili 10–20 kg, 20-40 kg i > 40 kg iznosile su 43%, 67%, odnosno 75% sistemske izloženosti kod odraslih.

U studiji AC-052-365 (FUTURE 1) 36 djece s PAH-om u dobi od 2 do 11 godina primalo je tablete za oralnu suspenziju. Nije primijećena proporcionalnost s dozom, budući da su koncentracija bosentana u

plazmi i AUC u stanju dinamičke ravnoteže bili slični kod doza od 2 i 4 mg/kg primijenjenih peroralno ( $AUC_{\tau}$ : 3577 ng•h/ml za 2 mg/kg dvaput dnevno i 3371 ng•h/ml za 4 mg/kg dvaput dnevno).

Prosječna izloženost bosentanu ovih pedijatrijskih bolesnika iznosila je oko polovicu izloženosti odraslih bolesnika koji su dobivali dozu održavanja od 125 mg dvaput dnevno te je pokazalo veliko preklapanje sa izloženostima u odraslih.

U studiji AC-052-373 (FUTURE 3) uz primjenu tableta za oralnu suspenziju, izloženost bolesnika liječenih s 2 mg/kg bosentana dvaput dnevno bila je usporediva onoj u studiji FUTURE 1. U sveukupnoj populaciji (n = 31) primjena doze od 2 mg/kg dvaput dnevno rezultirala je dnevnom izloženosti od 8535 ng•h/ml;  $AUC_{\tau}$  je bila 4268 ng•h/ml (CV: 61%). U bolesnika starosti između 3 mjeseca i 2 godine dnevna izloženost bila je 7879 ng•h/ml;  $AUC_{\tau}$  je bila 3939 ng•h/ml (CV: 72%). U bolesnika starosti između 3 mjeseca i 1 godine (n = 2)  $AUC_{\tau}$  je bila 5914 ng•h/ml (CV: 85%) i u bolesnika starosti između 1 i 2 godine (n = 7),  $AUC_{\tau}$  je bila 3507 ng•h/ml (CV: 70%). U bolesnika starijih od 2 godine (n = 22) dnevna izloženost bila je 8820 ng•h/ml;  $AUC_{\tau}$  je bila 4410 ng•h/ml (CV: 58%). Doziranje bosentana od 2 mg/kg triput dnevno nije povećalo izloženost, dnevna izloženost bila je 7275 ng•h/ml (CV: 83%, n = 27).

Na osnovi nalaza u studijama BREATHE-3, FUTURE 1 i FUTURE-3 pokazalo se da izloženost bosentanu doseže plato kod nižih doza u pedijatrijskih bolesnika nego u odraslih te da doze više od 2 mg/kg dvaput dnevno (4 mg/kg dvaput dnevno ili 2 mg/kg triput dnevno) neće rezultirati povećanom izloženosti bosentanu kod pedijatrijskih bolesnika.

U studiji AC-052-391 (FUTURE 4) provedenoj na novorođenčadi, koncentracije bosentana rasle su polako i neprekidno tijekom prvog intervala doziranja dovodeći do niske izloženosti ( $AUC_{0-12}$  u punoj krvi: 164 ng•h/mL, n = 11). U stanju dinamičke ravnoteže  $AUC_{\tau}$  je bila 6165 ng•h/mL (CV: 133%, n=7), što je slično izloženosti zabilježenoj u odraslih bolesnika s PAH-om koji su primali 125 mg dvaput dnevno i uzimajući u obzir omjer distribucije u krvi i plazmi od 0,6.

Posljedice tih nalaza vezano za hepatotoksičnost nisu poznate. Spol i istodobna intravenska primjena epoprostenola nisu imali značajniji utjecaj na farmakokinetiku bosentana.

#### *Oštećenje jetrene funkcije*

U bolesnika s blagim smanjenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A) nisu primijećene značajne promjene u farmakokinetici.  $AUC$  bosentana u stanju dinamičke ravnoteže bila je 9% veća, a  $AUC$  njegovog aktivnog metabolita, Ro 48-5033, bila je 33% veća u bolesnika s blagim smanjenjem jetrene funkcije nego u zdravih dobrovoljaca.

Utjecaj umjerenog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) na farmakokinetiku bosentana i njegov primarni metabolit Ro 48-5033 istraženo je u ispitivanju koje je uključivalo 5 bolesnika sa plućnom hipertenzijom povezanom s portalnom hipertenzijom i jetrena oštećenja Child-Pugh stadija B, te 3 bolesnika s PAH-om zbog drugih razloga i normalnom funkcijom jetre. Kod bolesnika s oštećenjem jetre Child-Pugh stadij B, srednja vrijednost (95% CI)  $AUC$ -a za bosentan u stanju dinamičke ravnoteže bila je 360 (212-613) ng•h/ml, tj., 4,7 puta viša, a srednji (95% CI)  $AUC$  aktivnog metabolita Ro 48-5033 bio je 106 (58,4-192) ng•h/ml, tj., 12,4 puta viši nego kod bolesnika s normalnom funkcijom jetre (bosentan: srednji [95% CI]  $AUC$ : 76,1 [9,07-638] ng•h/ml; Ro 48-5033: srednji [95% CI]  $AUC$  8,57 [1,28-57,2] ng•h/ml). Iako je broj uključenih bolesnika bio ograničen i s visokom varijabilnošću, ovi podaci naznačuju značajno povećanje izloženosti bosentanu i njegovom primarnom metabolitu Ro 48-5033 kod bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B). Farmakokinetika bosentana nije ispitivana u bolesnika sa smanjenjem jetrene funkcije Child-Pugh stadij C. Bosentan Makpharm je kontraindiciran kod bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre, npr., Child-Pugh stadij B ili C (vidjeti dio 4.3).

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

U bolesnika s teškim smanjenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina je 15–30 ml/min), koncentracije bosentana u plazmi smanjile su se za oko 10%. Koncentracije metabolita bosentana u plazmi povećale su se otprilike dvostruko u tih bolesnika u odnosu na bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom. U bolesnika sa smanjenjem bubrežne funkcije ne treba prilagoditi dozu. Nema kliničkog iskustva za bolesnike na dijalizi. Na osnovi fizičko-kemijskih svojstava i visokog stupnja vezanja za proteine, za bosentan se ne očekuje da se može ukloniti iz krvi dijalizom u značajnijoj mjeri (vidjeti dio 4.2).

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Dvogodišnja studija kancerogenosti na miševima pokazala je povećanu kombiniranu učestalost hepatocelularnih adenoma i karcinoma u mužjaka, ali ne i ženki, kod koncentracija u plazmi koje su 2 do 4 puta veće od onih koje se postižu kod terapijskih doza u ljudi. U štakora je oralna primjena bosentana tijekom 2 godine dovela do malog, ali značajnog povećanja kombinirane učestalosti adenoma i karcinoma folikularnih stanica štitnjače u mužjaka, ali ne i ženki, kod koncentracija u plazmi koje su 9 do 14 puta veće od onih koje se postižu kod terapijskih doza u ljudi. Bosentan je negativan u testovima genotoksičnosti. Kod štakora je dokazan blagi hormonski poremećaj štitnjače induciran bosentanom. Kod ljudi nije dokazan utjecaj bosentana na funkciju štitnjače (tiroksin, TSH).

Nije poznat utjecaj bosentana na funkciju mitohondrija.

Bosentan je teratogen u štakora kod koncentracija u plazmi koje su 1,5 puta veće od onih koje se postižu kod terapijskih doza u ljudi. Teratogeni učinci, uključujući malformacije glave i lica te većih krvnih žila, bili su ovisni o dozi. Sličnost u malformacijama koje su primijećene u drugih antagonista ET-receptora i u miševa bez ET-receptora (knock-out) ukazuje da je riječ o učinku iste klase. U žena reproduktivne dobi treba poduzeti odgovarajuće mjere opreza (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.6).

U glodavaca je kronična primjena antagonista endotelinskih receptora povezana s razvojem tubularne atrofije testisa i smanjenjem plodnosti.

U studijama plodnosti u mužjaka i ženki štakora nije primijećen utjecaj na broj, pokretljivost ili održivost spermija, kao ni na parenje ili plodnost, pri izloženosti 21 odnosno 43 puta većoj od očekivane terapijske razine u ljudi te nisu primijećeni štetni učinci na razvoj embrija prije implantacije ili na samu implantaciju.

Uočena je lagano povećana incidencija tubularne atrofije testisa u štakora koji su primali bosentan peroralno u niskim dozama od 125 mg/kg/dan (otprilike 4 puta više od maksimalne preporučene doze za ljude [MRHD, engl. *maximum recommended human dose*] i najniža ispitivana doza) tijekom dvije godine, ali ne i pri visokim dozama od 1500 mg/kg/dan (otprilike 50 puta više od MRHD) tijekom 6 mjeseci. U studiji toksičnosti na mladim štakorima, u kojoj su štakori liječeni od 4. postpartalnog dana sve do odrasle dobi, nakon odvikavanja je zabilježena smanjena apsolutna težina testisa i epididimisa i smanjen broj spermija u epididimisima. Razina bez opaženog štetnog učinka (NOAEL, engl. *No observed adverse effect level*) je bila 21 put (na 21. postpartalni dan) odnosno 2,3 puta (na 69. postpartalni dan) veća od terapijske izloženosti u ljudi.

Ipak, nisu zabilježeni učinci na opći razvoj, rast, senzornu i kognitivnu funkciju te sposobnost razmnožavanja pri izloženosti 7 puta (mužjaci) i 19 puta (ženke) većoj od terapijske izloženosti u ljudi na 21. postpartalni dan. U odrasloj dobi (69. postpartalni dan) nisu zabilježeni učinci bosentana pri izloženosti 1,3 puta (mužjaci) i 2,6 puta (ženke) većoj od terapijske izloženosti u djece s PAH-om.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete:

kukuruzni škrob, prethodno geliran 1500  
povidon (E1201)  
natrijev škroboglikolat  
magnezijev stearat (E572)

#### Ovojnica tablete:

hidroksipropil metil celuloza (E464)  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172)  
željezov oksid, crveni (E172)  
triacetin (E1518)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

36 mjeseci

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

#### Bosentan Makpharm 62,5 mg filmom obložene tablete

PVC/PCTFE/aluminijski blisteri koji sadrže 14x1, 56x1 i 112x1 filmom obloženih tableta.

#### Bosentan Makpharm 125 mg filmom obložene tablete

PVC/PCTFE/aluminijski blisteri koji sadrže 56x1 i 112x1 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Makpharm d.o.o.  
Trnjanska cesta 37/1  
10000 Zagreb  
Hrvatska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bosentan Makpharm 62,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-210843347  
Bosentan Makpharm 125 mg filmom obložene tablete: HR-H-476813490

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

02. studeni 2016./ 24. siječanj 2020.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

26. studenog 2021.