SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Bosentan Zentiva 62,5 mg filmom obložene tablete

Bosentan Zentiva 125 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži bosentan hidrat što odgovara 62,5 mg bosentana.

Svaka filmom obložena tableta sadrži bosentan hidrat što odgovara 125 mg bosentana.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bosentan Zentiva 62,5 mg filmom obložene tablete: okrugle, bikonveksne, svijetlo narančaste filmom obložene tablete, promjera približno 6 mm.

Bosentan Zentiva 125 mg filmom obložene tablete: ovalne, bikonveksne, svijetlo narančaste filmom obložene tablete promjera približno 11 mm i širine približno 5 mm.

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 Zentiva 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

Doziranje

Plućna arterijska hipertenzija

Liječenje smije započeti i nadzirati jedino liječnik s iskustvom u liječenju PAH-a.
U pakiranje lijeka uključena je Kartica s upozorenjima za bolesnika koja sadrži važne sigurnosne informacije kojih bolesnici moraju biti svjesni prije i tijekom liječenja lijekom Bosentan Zentiva.
Odrasli

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

Kod odraslih bolesnika, liječenje lijekom Bosentan Zentiva 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 Zentiva 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 bosentana 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).

Bosentan Zentiva ne smije se davati djeci tjelesne težine ispod 31 kg te treba koristiti drugi proizvod koji sadrži bosentan.

Zbrinjavanje u slučaju kliničkog pogoršanja PAH-a

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 Zentiva u trajanju od najmanje 8 tjedana (ciljna doza uzimana najmanje 4 tjedna), potrebno je razmotriti alternativne terapije. Međutim, neki bolesnici u kojih nije nastupio odgovor nakon 8 tjedana liječenja s lijekom Bosentan Zentiva mogu pozitivno reagirati nakon dodatnih 4 - 8 tjedana liječenja.

U slučaju naknadnog pogoršanja kliničke slike unatoč uzimanju lijeka Bosentan Zentiva (tj. nakon nekoliko mjeseci liječenja), treba ponovo razmotriti način liječenja. Kod nekih bolesnika koji ne reagiraju dobro na 125 mg lijeka Bosentan Zentiva 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 Zentiva u bolesnika s PAH-om. Nisu primijećeni dokazi pojave akutnog pogoršanja (rebounda). Međutim, kako bi se izbjegla moguća pojava štetnog kliničkog pogoršanja zbog potencijalnog rebound učinka, potrebno je uzeti u obzir postupno smanjivanje doze (primijeniti pola doze tijekom 3 - 7 dana). Preporučuje se intenzivno praćenje bolesnika tijekom perioda prekida uzimanja lijeka. Ukoliko se donijela odluka o ukidanju lijeka Bosentan Zentiva, 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.

U pakiranje lijeka uključena je Kartica s upozorenjima za bolesnika koja sadrži važne sigurnosne informacije kojih bolesnici moraju biti svjesni prije i tijekom liječenja lijekom Bosentan Zentiva.

Odrasli
Liječenje lijekom Bosentan Zentiva 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 Zentiva nakon prekida terapije (vidjeti dio 4.4). Iskustvo vezano uz ovu indikaciju ograničeno je šestomjesečnim trajanjem kontrolirane kliničke

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

studije (vidjeti dio 5.1).

Potrebno je u redovitim razmacima ponovno 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 kod male djece s ovom bolešću.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Bosentan Zentiva 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 pacijenata na dijalizi (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Prilagođavanje doze nije potrebno kod bolesnika starijih od 65 godina.

Način primjene

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

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Umjereno 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 × 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 bosentana nije utvrđena u bolesnika s teškim 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 Zentiva se smije započeti davati samo ako je sistemski sistolički krvni tlak viši od 85 mmHg.

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

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

Funkcija jetre

Povišenja razina jetrenih aminotransferaza, tj. aspartat- i alanin-aminotransferaze (AST i/ili ALT) povezana s bosentanom ovisna su o dozi. 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). Ta povišenja dijelom mogu biti uzrokovana kompetetivnom inhibicijom eliminacije žučnih soli iz hepatocita, ali i drugi mehanizmi, koji još nisu jasno utvrđeni, vjerojatno su također uključeni u pojavu disfunkcije jetre. Nije isključen ni imunološki mehanizam niti nakupljanje bosentana u hepatocitima koje dovodi do citolize s potencijalnim teškim oštećenjem jetre. Prijavljeni su rijetki slučajevi autoimunog hepatitisa s latencijom od nekoliko mjeseci ili godina. Rizik od poremećaja funkcije jetre može također biti povećan kod primjene inhibitora crpke za izlučivanje žučnih soli, poput rifampicina, glibenklamida i ciklosporina A (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5) istodobno s bosentanom, s tim da su dostupni samo ograničeni podaci.

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

Preporuke u slučaju povećanja vrijednosti ALT/AST

Razine ALT/AST	**Preporuke za liječenje i praćenje**
> 3 i ≤ 5 × GGN	Rezultat je potrebno potvrditi drugim testom jetrene funkcije; ako je potvrđen, potrebno je donijeti odluku za svakog bolesnika ponaosob da li nastaviti liječenje lijekom Bosentan Zentiva, vjerojatno smanjenom dozom ili prekinuti primjenu lijeka Bosentan Zentiva (vidjeti dio 4.2). Praćenje vrijednosti aminotransferaza treba nastaviti najmanje svaka 2 tjedna. Ako se vrijednosti aminotransferaza vrate na vrijednosti prije liječenja, treba razmotriti nastavak ili ponovno liječenje lijekom Bosentan Zentiva u skladu s dolje navedenim uvjetima.
> 5 i ≤ 8 × 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 vrate na vrijednosti prije liječenja, treba razmotriti ponovno liječenje lijekom Bosentan Zentiva u skladu s dolje navedenim uvjetima.
> 8 × GGN	Liječenje treba prekinuti bez razmatranja ponovnog liječenja lijekom Bosentan Zentiva.

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

Ponovno uvođenje liječenja
Ponovno liječenje lijekom Bosentan Zentiva treba razmotriti samo ako moguće koristi od liječenja lijekom Bosentan Zentiva 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 moraju se tada provjeriti do 3 dana nakon ponovnog početka liječenja, a ponovno nakon sljedeća 2 tjedna te potom u skladu s gore navedenim preporukama.**

GGN = gornja granica normale

Koncentracija hemoglobina

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

Liječenje bosentanom povezano je sa smanjenjem koncentracije hemoglobina ovisnim o dozi (vidjeti dio 4.8). U placebom kontroliranim studijama smanjenja koncentracija hemoglobina uzrokovana bosentanom nisu bila progresivna te su se ustalila 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, potrebno je napraviti daljnju procjenu i pretrage kako bi se odredio uzrok te potreba 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 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 Zentiva 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 metoda kontracepcije tijekom liječenja lijekom Bosentan Zentiva
- Preporučuje se mjesečno testiranje na trudnoću tijekom liječenja 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 bolesti plućnih vena. Posljedično, pojave li se znakovi plućnog edema kod primjene bosentana u bolesnika s PAH-om, treba ponovno razmotriti mogućnost okluzivne bolesti vena. U postmarketinškom razdoblju rijetko su zabilježeni slučajevi plućnog edema u bolesnika koji su dobivali bosentan i u kojih je postojala sumnja na dijagnozu okluzivne bolesti 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 s dokazano prisutnim zadržavanjem tekućine prije početka liječenja lijekom Bosentan Zentiva.

Plućna arterijska hipertenzija povezana s HIV infekcijom

Iskustvo iz kliničke studije s primjenom bosentana u bolesnika s PAH-om povezanim s HIV-infekcijom koji su liječeni antiretrovirusnim lijekovima ograničeno je (vidjeti dio 5.1). Studija interakcije između bosentana i lopinavira + ritonavira na zdravim ispitanicima je pokazala povišene koncentracije bosentana u plazmi s maksimalnom razinom tijekom prva 4 dana terapije (vidjeti dio 4.5). Kada je terapija lijekom Bosentan Zentiva započeta kod bolesnika koji zahtijevaju liječenje inhibitorima proteaze pojačanima ritonavirom, bolesnikovu podnošljivost lijeka Bosentan Zentiva

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

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 HIV-infekciju.

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 Zentiva s ciklosporinom A (vidjeti dio 4.3 i 4.5).

Istodobna primjena lijeka Bosentan Zentiva s glibenklamidom, flukonazolom i rifampicinom se ne preporučuje. Za više pojedinosti vidjeti dio 4.5.

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

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

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 Zentiva smanjene u plazmi. Treba uzeti u obzir mogućnost promijenjene učinkovitosti lijekova koje metaboliziraju ovi izoenzimi. Doziranje tih lijekova možda će biti potrebno prilagoditi nakon početka istodobnog liječenja, kod promjene doze ili kod prekida istodobnog liječenja lijekom Bosentan Zentiva.

Bosentan metaboliziraju CYP2C9 i CYP3A4. Inhibicija tih izoenzima može povećati koncentracije bosentana u plazmi (vidjeti ketokonazol). Utjecaj inhibitora CYP2C9 na koncentraciju bosentana nije ispitan. Tu kombinaciju 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 i jakog inhibitora CYP3A4 (poput ketokonazola, itrakonazola ili ritonavira) i inhibitora CYP2C9 (poput vorikonazola) s lijekom Bosentan Zentiva.

Ciklosporin A

Istodobna primjena lijeka Bosentan Zentiva i ciklosporina A (inhibitor kalcineurina) kontraindicirana je (vidjeti dio 4.3). Kod istodobne primjene početne najniže koncentracije bosentana bile su otprilike 30 puta više od onih koje su izmjerene nakon primjene samog bosentana. U stanju dinamičke ravnoteže koncentracije bosentana u plazmi bile su 3-4 puta više nego kod primjene samog bosentana. Najvjerojatnije je mehanizam te interakcije ciklosporinska inhibicija unosa bosentana posredovanog transportnim proteinima u hepatocite. Koncentracije ciklosporina A u krvi (supstrat za CYP3A4) bile su smanjene za približno 50%. To je najvjerojatnije posljedica indukcije CYP3A4 uz pomoć bosentana.

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

Takrolimus, sirolimus
Istodobna primjena takrolimusa ili sirolimusa s bosentanom nije ispitana u ljudi, ali istodobna primjena takrolimusa ili sirolimusa s bosentanom može rezultirati povišenjem koncentracije bosentana u plazmi, analogno slučaju istodobne primjene s ciklosporinom A. Istodobna primjena bosentana može smanjiti koncentracije takrolimusa i sirolimusa u plazmi. Stoga se istodobna primjena lijeka Bosentan Zentiva i takrolimusa ili sirolimusa ne preporuča. Bolesnike kojima je potrebna kombinacija tih lijekova treba pažljivo nadzirati s obzirom na pojavu nuspojava vezanih za bosentan te s obzirom na koncentracije takrolimusa ili sirolimusa u krvi.

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 Zentiva 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 ritonavirom 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 ritonavirom transportnog proteina kojim se bosentan unosi u hepatocite te CYP3A4, reducirajući pritom klirens bosentana. Kada se bosentan primjenjuje u kombinaciji s lopinavirom+ritonavirom ili nekim drugim inhibitorima proteaza pojačanim ritonavirom, treba pratiti bolesnikovu podnošljivost bosentana.

Nakon istodobne primjene bosentana kroz 9,5 dana, izloženost lopinaviru i ritonaviru u plazmi se smanjila u klinički neznačajnom 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 ritonavirom (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%. Međutim, 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

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

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%. Kliničko iskustvo istodobne primjene bosentana i varfarina u bolesnika s PAH-om nije rezultiralo kliničkim značajnim promjenama internacionalnog normaliziranog omjera (INR) ili doze varfarina (između početne i krajnje vrijednosti u kliničkim studijama). Dodatno, 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 antikoagulansa 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 (susptrat CYP3A4) te njegovog aktivnog β-hidroksikiselinskog metabolita za 34%, odnosno 46%. Istodobna primjena simvastatina nije utjecala na koncentracije bosentana u plazmi. Potrebno je uzeti u obzir nadzor razina kolesterola i posljedične prilagodbe doza.

Ketokonazol

Istodobnom primjenom bosentana 62,5 mg dvaput dnevno kroz 6 dana s ketokonazolom, jakim inhibitorom CYP3A4, povećale su koncentracije bosentana u plazmi za oko 2 puta. Prilagođavanje doze lijeka Bosentan Zentiva 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 s inhibitorima CYP3A4, u bolesnika koji su slabi CYP2C9 metabolizatori 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-a kod sildenafila za 63% i povećanja AUC-a kod bosentana za 50%. Kod istodobne primjene potreban je oprez.

Tadalafil

Bosentan (125 mg dva puta dnevno) smanjio je sistemsko izlaganje tadalafila (40 mg jednom na dan) za 42% te vrijednost 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

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (teratogenost, embriotoksičnost; vidjeti dio 5.3). Nema pouzdanih podataka o primjeni bosentana kod trudnica. Potencijalni rizik za ljude još uvijek nije poznat. Bosentan Zentiva je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dio 4.3).

Žene reproduktivne dobi

Prije početka liječenja lijekom Bosentan Zentiva 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 bosentan 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 tome koji je savjet o kontracepciji potrebno dati pojedinoj bolesnici, preporučuje se savjetovanje s ginekologom. Zbog mogućeg zatajenja hormonske kontracepcije tijekom liječenja lijekom Bosentan Zentiva te uzimajući u obzir da u trudnoći dolazi do teškog pogoršanja plućne hipertenzije, preporučuju se mjesečni testovi na trudnoću tijekom liječenja lijekom Bosentan Zentiva kako bi se trudnoća rano otkrila.

Dojenje

Podaci iz prikaza slučaja opisuju prisutnost bosentana u niskoj koncentraciji u majčinom mlijeku. Nema dovoljno podataka o učincima bosentana na dojenče. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Dojenje se ne preporučuje tijekom liječenja lijekom Bosentan Zentiva.

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 za najmanje 50% od početne vrijednosti nakon 6 mjeseci liječenja. 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 Zentiva na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, Bosentan Zentiva 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 događaji koji su se pojavili 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%), odstupanja u rezultatima pretraga 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 razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet poredane su prema učestalosti koristeći sljedeću konvenciju: vrlo često (≥ 1/10), često

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

(≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 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)
	Manje često	Trombocitopenija[1], neutropenija, leukopenija[1]
	Nepoznato	Anemija ili smanjenje koncentracije hemoglobina koje zahtijeva transfuziju crvenih krvnih stanica[1]
	Manje često	Neutropenija, leukopenija[1]
Poremećaji imunološkog sustava	Često	Reakcije preosjetljivosti (uključujući dermatitis, pruritus i osip)[2]
	Rijetko	Anafilaksija i/ili angioedem[1]
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Glavobolja[3]
	Često	Sinkopa[1,4]
Poremećaji oka	Nepoznato	Zamagljen vid[1]
Srčani poremećaji	Često	Palpitacije[1,4]
Krvožilni poremećaji	Često	Navale crvenila
	Često	Hipotenzija[1,4]
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	Nazalna kongestija[1]
Poremećaji probavnog sustava	Često	Gastroezofagealna refluksna bolest Proljev
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo često	Odstupanja u rezultatima pretraga funkcije jetre (vidjeti dio 4.4)
	Manje često	Povišene razine aminotransferaze povezane s hepatitisom (uključujući moguće pogoršanje podležećeg hepatitisa) i/ili žuticom1 (vidjeti dio 4.4)
	Rijetko	Ciroza jetre, zatajenje jetre[1], autoimuni hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Eritem
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Edem, retencija tekućine[5]

[1] Podaci dobiveni iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet, učestalosti se temelje na statističkom modeliranju podataka iz placebom kontroliranog kliničkog istraživanja.

[2] Reakcije preosjetljivosti prijavljene su u 9,9% bolesnika koji su dobivali bosentan i u 9,1% bolesnika koji su dobivali placebo.

[3] Glavobolja je prijavljena u 11,5% bolesnika koji su dobivali bosentan i 9,8% bolesnika koji su dobivali placebo.

[4] Ti tipovi reakcija mogu također biti povezani s osnovnom bolešću.

[5] Edem ili retencija tekućine prijavljeni su u 13,2% bolesnika koji su dobivali bosentan i 10,9% bolesnika koji su dobivali placebo.

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

U postmarketinškom razdoblju prijavljeni su rijetki slučajevi neobjašnjive ciroze jetre nakon produljene terapije bosentanom u bolesnika s višestrukim istodobnim pobolijevanjima i terapijama lijekovima. Također postoje rijetki izvještaji o zatajenju jetre i autoimunom hepatitis s latencijom od više mjeseci ili godina.. Ti slučajevi pojačavaju važnost točnog pridržavanja mjesečnog rasporeda praćenja funkcije jetre tijekom liječenja lijekom Bosentan Zentiva (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 tablete za oralnu suspenziju (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 uključenju, 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 liječenju (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 - 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).

Odstupanja u rezultatima laboratorijskih pretraga

Odstupanja u rezultatima laboratorijskih pretraga 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 bosentanom ili nakon smanjenja doze, a ponekad je potreban privremeni ili potpuni prekid liječenja (vidjeti dio 4.4).

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

U 20 integriranih placebom kontroliranih studija povišenje jetrenih aminotransferaza ≥ 3 × u odnosu na GGN primijećeno je u 11,2% bolesnika koji su dobivali bosentan u odnosu na 2,4% bolesnika koji su dobivali placebo. Povećanja za ≥ 8 × 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 (≥ 2 × 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 ≥ 3 × 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 ≥ 3 × GGN tijekom liječenja, ali se pojavio jedan slučaj hepatitisa 3 dana nakon završetka liječenja bosentanom.

Hemoglobin

U placebom 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 referentnog raspona na početku liječenja na razinu ispod donje razine normale 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 bosentana 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: antihipertenzivi, ostali antihipertenzivi, ATK oznaka: C02KX01

Mehanizam djelovanja

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

Bosentan je dvojni antagonist endotelinskih receptora (AER) s afinitetom za endotelin A- i B-receptore (ET_A i ET_B). 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_A i ET_B 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 odsutnosti antagonista endotelinskih receptora, povišene koncentracije ET-1 strogo koreliraju s težinom i prognozom tih bolesti.

Bosentan se nadmeće s ET-1 i drugim ET-peptidima za vezanje za receptore ET_A i ET_B, s nešto većim afinitetom za receptore ET_A (K_i = 4,1–43 nanomola) nego za receptore ET_B (K_i = 38–730 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 obrnula je napredovanje hipertrofije 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 bile su provedene na 32 (studija AC-052-351) i 213 (studija AC-052-352 [BREATHE-1]) odrasla bolesnika s PAH-om WHO funkcionalnog 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 udaljenosti prijeđenoj hodanjem u odnosu na početnu vrijednost korigrana 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 funkcionalnog kapaciteta u skupini koja je dobivala 250 mg dvaput dnevno.

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

U retrospektivnoj analizi bolesnika s odgovorom, a koja se zasniva na promjeni udaljenosti prijeđene hodanjem, WHO funkcionalnog stupnja 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

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

tjedana, u njih 3 došlo je do poboljšanja nakon 12/16 tjedana, a u 4 je došlo do pogoršanja u odnosu na početnu vrijednost.

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 WHO funkcionalni stupanj III, a 8% stupanj IV. Liječenje bosentanom dovelo je do poboljšanja WHO funkcionalnog stupnja u 42,4% bolesnika (i u 30,4% bolesnika koji su dobivali placebo). Ukupna promjena WHO funkcionalnog stupnja 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 WHO funkcionalnog stupnja II (srednja početna vrijednost udaljenosti prijeđene 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 sildenafila (n = 29). Koprimarne mjere ishoda bile su postotak promjene plućnog krvožilnog otpora (PVR) i promjena u udaljenosti prijeđenoj šestominutnim hodanjem nakon šest mjeseci u odnosu na stanje prije liječenja, u usporedbi s placebom. Donja tablica prikazuje unaprijed specificirane analize plana ispitivanja.

	PVR (dyn.s/cm^5)		**Prijeđena udaljenost hodom (metri) 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)
Učinci liječenja	–22,6%		19	
95% CL	–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 (proporcionalno smanjenje rizika za 77%, 95% interval pouzdanosti [CI] 20–94%, p = 0,0114). Učinkovitost liječenja zasnivala se ponajviše na komponenti smanjenja 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 samo jednog smrtnog slučaja u svakoj ispitivanoj skupini tijekom trajanja šestomjesečne dvostruko slijepe studije pa se ne može donijeti zaključak o utjecaju na preživljenje.

Dugoročni podaci su dobiveni od svih 173 pacijenata koji su liječeni s bosentanom u kontrolnoj fazi i/ili koji su s placeba prešli na bosentan u produžnoj otvorenoj fazi liječenja u ispitivanju EARLY. Srednje trajanje izloženosti liječenju bosentanom bilo 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-a 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-a (definiranog kao smrtnost iz

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

svih uzroka, transplantacija pluća, atrijalna septostomija ili početak intravenoznog ili supkutanog prostanoidnog liječenja). Nisu poznati relativni doprinosi prethodnog liječenja placebom 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 WHO funkcionalnog 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). Primarni 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 pacijenata 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 WHO funkcionalnog stupnja III povezanim 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 hodog 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 bosentanom na preživljenje bolesnika. Međutim, dugoročna vitalnost zabilježena je za svih 235 bolesnika koji su dobivali bosentan u sklopu dvije pivotalne placebom 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 srednja vrijednost vremena praćenja bolesnika iznosila je od 2,0 ± 0,6 godina. Većina bolesnika imala je dijagnozu primarne plućne arterijske hipertenzije (72%) te su bili u skupini III prema WHO funkcionalnom stupnju (84%). U toj ukupnoj 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 u kojih je PAH pratio sistemsku sklerozu. Procijenjene vrijednosti možda su mogle biti pod utjecajem početka 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 primarnom plućnom hipertenzijom i 9 bolesnika s PAH-om povezanim 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^2, prosječno smanjenje srednjeg plućnog arterijskog tlaka bilo je 8 mmHg, a prosječno smanjenje plućnog krvožilnog otpora bilo je 389 dyn•s•cm^{-5}. Ta

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

hemodinamička poboljšanja u odnosu na početnu vrijednost bila su slična sa ili bez istodobne primjene epoprostenola. Promjene u testu fizičkog opterećenja nakon 12 tjedana od početka 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 - godina. Bila je zamišljena prvenstveno kao farmakokinetička studija (vidjeti dio 5.2). Na početku studije, bolesnici su imali idiopatski (31 bolesnik [86%]) ili obiteljski (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 - 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 - 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-a (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 tablete za oralnu suspenziju, 64 djece sa stabilnim 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 ≥ 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 idiopatski PAH (46%), nasljedni PAH (3%), udruženi PAH nakon korektivne operacije srca (38%) te PAH udružen s prirođenom srčanom manom sa sistemsko-plućnim šantom, uključujući i Eisenmengerov sindrom (13%). Bolesnici su prema WHO funkcionalnom stupnju 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 fosfodiesteraze tip-5 [sildenafil] u monoterapiji [35,9%], bosentanom u monoterapiji [10,9%] i kombinacijom bosentana, iloprosta i sildenafila [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 stupnja 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)
To 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

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

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 [CL] 1,17; 6,95) uz bosentan i 2,9 dana (95% CL 1,26; 4,23) uz placebo (p = 0,34).
- Medijan vremena do potpunog odvikavanja od mehaničke ventilacije bio je 10,8 dana (95% CL 3,21; 12,21 dana) uz bosentan i 8,6 dana (95% CL 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. Sigurnosni profil 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 slijepe, multicentrične, placebom kontrolirane studije bile su provedene na 122 (studija AC-052-401 [RAPIDS-1]) i 190 (studija AC-052-331 [RAPIDS-2]) odraslih 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 morali imati barem jednu nedavnu pojavu ulceracije prstiju, a u dvije studije zajedno 85% bolesnika imalo je prisutne 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 slijepe 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 konstantno najmanje 1 mjesec prije početka liječenja i tijekom dvostruko slijepog razdoblja studije. Broj novih ulceracija prstiju od početka liječenja do završne točke studije bio je primarna mjera ishoda za obje studije. Liječenje s bosentanom rezultiralo je s manje novih ulceracija prstiju tijekom trajanja liječenja, u usporedbi s placebom. U studiji AC-052-401 tijekom 16 tjedana dvostruko slijepe 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 slijepe 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 višestrukih novih ulceracija prstiju tijekom studije i trebalo im je dulje da razviju svaku novu ulceraciju prstiju 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

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

Farmakokinetika bosentana uglavnom je dokumentirana kod zdravih osoba. Ograničeni podaci za bolesnike pokazuju da izloženost bosentanu u odraslih bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom je približno 2 puta veća nego kod zdravih ispitanika.

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 peroralnih doza, C_{max} i AUC povećavaju se manje nego proporcionalno dozi.

Apsorpcija

Kod zdravih osoba, apsolutna bioraspoloživost 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% vrijednosti koncentracije u plazmi nakon primjene 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.

Pedijatrijska populacija

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 - 15 godina s PAH-om koji

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

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 - 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_{τ}: 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, ali je pokazala veliko preklapanje s 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 izloženošću od 8535 ng•h/mL; AUC_{τ} 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_{τ} je bila 3939 ng•h/mL (CV: 72%). U bolesnika starosti između 3 mjeseca i 1 godine (n = 2) AUC_{τ} je bila 5914 ng•h/mL (CV: 85%) i u bolesnika starosti između 1 i 2 godine (n = 7), AUC_{τ} 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_{τ} 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_{τ} 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 oštećenjem 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 istražen je u ispitivanju koje je uključivalo 5 bolesnika s plućnom hipertenzijom povezanom s portalnom hipertenzijom i jetrenim oštećenjem 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:

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

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 Zentiva 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 specifičnog 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 oko 2 - 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 oko 9 - 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. Međutim, kod ljudi nije dokazan utjecaj bosentana na funkciju štitnjače (tiroksin, TSH).

Nije poznat utjecaj bosentana na funkciju mitohondrija.

Pokazalo se da je bosentan je teratogen u štakora kod razina u plazmi koje su 1,5 puta veće od koncentracija u plazmi 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.

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

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
škrob, prethodno geliran
natrijev škroboglikolat
povidon
glicerol dibehenat
magnezijev stearat

Film ovojnica:
polivinilni alkohol (E 1203)
titanijev dioksid (E 171)
makrogol (E 1521)
talk (E 553b)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirni ili neprozirni PVC/PE/PVDC/aluminij ili aluminij/aluminij blisteri, papirna preklopna kutija, uputa o lijeku.

Veličina pakiranja:
Bosentan Zentiva 62,5 mg filmom obložene tablete: 14, 56 i 112 filmom obloženih tableta.
Bosentan Zentiva 125 mg filmom obložene tablete: 14, 56, 112 i 120 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

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

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Češka

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bosentan Zentiva 62,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-593966867
Bosentan Zentiva 125 mg filmom obložene tablete: HR-H-932085265

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23.01.2024.
Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20.10.2026.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode na http://www.halmed.hr.

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO