

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Phan 62,5 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Svijetlo narančaste, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete promjera 6 mm, s utisnutom oznakom „62,5“ na jednoj 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 SZO funkcionalnim stupnjem III. Djelotvornost je dokazana kod:

- Primarne (idiopatske i naslijeđene) plućne arterijske hipertenzije
- Sekundarne plućne arterijske hipertenzije kao posljedice sklerodermije bez značajne intersticijske bolesti pluća
- Plućne arterijske hipertenzije povezane s prirođenim sistemsko-plućnim šantom i Eisenmengerovom fiziologijom

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

Bosentan je također indiciran za smanjivanje broja novih ulceracija prstiju 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 treba započeti i nadzirati jedino liječnik iskusan u liječenju plućne arterijske hipertenzije.

##### Odrasli

Kod odraslih bolesnika terapiju Phanom treba započeti dozom od 62,5 mg dva puta dnevno tijekom 4 tjedna i potom povećati na dozu održavanja od 125 mg dva puta dnevno. Ista preporuka vrijedi za ponovno uvođenje Phana 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 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 uzimanja 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 navečer.

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 pogoršavanja PAH-a

U slučaju kliničkog pogoršanja (npr. smanjenje prijedene udaljenosti u 6-minutnom testu hoda za najmanje 10% u odnosu na mjerenje prije liječenja) unatoč liječenju bosentanom od najmanje 8 tjedana (ciljna doza od najmanje 4 tjedna), treba razmotriti alternativne terapije. Međutim, neki bolesnici koji ne reagiraju na liječenje nakon 8 tjedana uzimanja bosentana mogu pozitivno reagirati nakon dodatnih 4 do 8 tjedana liječenja.

U slučaju naknadnog kliničkog pogoršanja unatoč terapiji bosentanom (tj. nakon nekoliko mjeseci terapije), potrebno je ponovno razmotriti način liječenja. Kod nekih bolesnika koji ne reagiraju zadovoljavajuće na dozu bosentana od 125 mg dva puta dnevno može doći do blagog poboljšanja kapaciteta fizičkog opterećenja kada se doza povisi na 250 mg dvaput dnevno. Potrebno je pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika, uzimajući u obzir da je hepatotoksičnost ovisna o dozi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1)

### Prekid liječenja

Postoji ograničeno iskustvo s naglim prekidom primjene bosentana u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom. Nije primijećena pojava akutnog pogoršanja. Međutim, kako bi se izbjeglo moguća pojava teškog kliničkog pogoršanja zbog potencijalnog „rebound“ učinka, potrebno je razmotriti postupno smanjivanje doze (primijeniti pola doze tijekom 3 do 7 dana). Preporučuje se intenzivno praćenje pacijenta tijekom razdoblja prekida uzimanja lijeka. Ako se donese odluka o prekidu uzimanja bosentana, to treba provesti postupno uz uvođenje alternativne terapije.

### Sistemska skleroza s aktivnom bolešću ulceracija prstiju

Liječenje treba započeti i nadzirati samo liječnik iskusan u liječenju sistemske skleroze.

### Odrasli

Liječenje bosentanom 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 bosentana nakon prekida liječenja (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 kod male djece s ovom bolešću.

### Posebne populacije

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

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

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika koji su na liječenju dijalizom (vidjeti dio 5.2).

#### *Starija populacija*

Prilagođavanje doze nije potrebno kod bolesnika starijih od 65 godina.

### Način primjene

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

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Umjerenom do teško oštećenje funkcije jetre, npr. Child-Pugh stadij B ili C (vidjeti dio 5.2)
- Početne vrijednosti jetrenih aminotransferaza, npr., aspartat aminotransferaze (AST) i/ili alanin aminotransferaze (ALT) 3 puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti (vidjeti dio 4.4)
- Istodobna primjena ciklosporina A (vidjeti dio 4.5)
- Trudnoća (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- Žene generativne dobi koje ne koriste 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 teškom plućnom arterijskom hipertenzijom. 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 utvrđen u bolesnika s funkcijskim stanjem plućne arterijske hipertenzije SZO stupnja I.

Liječenje bosentanom se smije započeti samo ako je sistemski sistolički krvni tlak viši od 85 mm Hg.

Nije dokazano da je bosentan 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 sa 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.

**Razine jetrenih aminotransferaza moraju se mjeriti prije početka terapije i naknadno u mjesečnim intervalima tijekom trajanja terapije Phanom. Pored toga, razine jetrenih aminotransferaza treba mjeriti 2 tjedna nakon svakog povećanja doze.**

**Preporuke u slučaju povišenja ALT/AST-a**

**Razine ALT/AST**

$> 3 \text{ i } \leq 5 \times \text{GGN}$

**Preporuke za liječenje i praćenje bolesnika**

Rezultat treba potvrditi drugim testom jetrene funkcije; ako je potvrđen, odluku o nastavku terapije potrebno je donijeti za svakog bolesnika ponaosob, po mogućnosti sa smanjenom dozom ili prekinuti primjenu Phana (vidjeti dio 4.2). Praćenje razina aminotransferaza treba nastaviti najmanje svaka 2 tjedna. Ako se razine aminotransferaza vrate na vrijednosti prije liječenja, potrebno je razmotriti nastavak ili ponovno uvođenje Phana u skladu s uvjetima opisanim u nastavku.

$> 5 \text{ i } \leq 8 \times \text{GGN}$

Nalaz treba potvrditi drugim testom jetrene funkcije, a ako je potvrđen, terapiju treba prekinuti te nadzirati razine aminotransferaza barem svaka 2 tjedna. Ako se razine aminotransferaza vrate na vrijednosti prije liječenja, potrebno je razmotriti ponovno uvođenje Phana u skladu s uvjetima opisanim u nastavku.

$> 8 \times \text{GGN}$

Liječenje treba prekinuti bez razmatranja ponovnog liječenja Phanom.

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

**Ponovno liječenje bosentanom**

Ponovno liječenje Phanom treba razmotriti samo ako moguće koristi od liječenja Phanom 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 placebo kontroliranim ispitivanjima 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 prvih 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 u generativnoj dobi**

Budući da Phan može smanjiti djelotvornost hormonskih kontraceptiva te uzimajući u obzir rizik od pogoršavanja plućne hipertenzije tijekom trudnoće kao i teratogene učinke uočene kod životinja:

- Liječenje Phanom ne smije se započinjati u žena u generativnoj dobi ako ne provode pouzdane metode kontracepcije i ako rezultat testiranja na trudnoću prije liječenja nije negativan.
- Hormonski kontraceptivi ne mogu biti jedina metoda kontracepcije tijekom terapije Phanom.
- Tijekom terapije preporučuju se mjesečni testovi na trudnoću kako bi se omogućilo rano otkrivanje trudnoće.

Za više informacija vidjeti dijelove 4.5 i 4.6.

#### Okluzivna bolest plućnih vena

Zabilježeni su slučajevi plućnog edema kod primjene vazodilatatora (uglavnom prostaciklina) u bolesnika s okluzivnom bolesti plućnih vena. Pojave li se znakovi plućnog edema kod primjene Phana u bolesnika s PAH, treba razmotriti mogućnost okluzivne bolesti vena. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena su rijetka izvješća o plućnom edemu kod bolesnika liječenih bosentanom i u kojih je postojala sumnja na okluzivnu bolest plućnih vena.

#### Bolesnici s plućnom arterijskom hipertenzijom i istodobnim zatajenjem lijeve klijetke

Nije provedeno specifično ispitivanje u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom i istodobnim zatajenjem lijeve klijetke. Međutim, 1611 bolesnika (804 liječenih bosentanom i 807 liječenih placebo) s teškim kroničnim zatajenjem srca (CHF) liječeni su u prosječnom trajanju od 1,5 godinu u placebo kontroliranom ispitivanju (ispitivanje AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). U ovom ispitivanju postojala je povećana učestalost hospitalizacija zbog CHF-a tijekom prvih 4-8 tjedana liječenja bosentanom, što je možda bio rezultat zadržavanja tekućine. U ovom ispitivanju zadržavanje tekućine manifestiralo se kao rani porast tjelesne težine, smanjena koncentracija hemoglobina i povećana učestalost edema nogu. Na kraju ovog ispitivanja nije postojala razlika između broja ukupnih hospitalizacija zbog zatajenja srca niti u smrtnosti između bolesnika liječenih bosentanom i onih koji su dobivali placebo. Stoga se preporučuje se da se kod bolesnika prate znakovi zadržavanja tekućine (primjerice, povećanje tjelesne težine), posebice ako imaju istovremenu tešku sistoličku disfunkciju. 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 Phanom.

#### Plućna arterijska hipertenzija povezana s HIV infekcijom

Iskustvo iz kliničkih ispitivanja s uporabom bosentana u bolesnika s PAH-om povezanom s HIV-infekcijom, a koji su liječeni antiretroviroticima je ograničeno (vidjeti dio 5.1). Ispitivanje interakcija između bosentana i lopinavira te ritonavira u zdravih dobrovoljaca pokazalo je povećane plazmatske koncentracije bosentana s maksimalnom razinom tijekom prvih 4 dana liječenja (vidjeti dio 4.5). Kada se započne liječenje bosentanom u bolesnika koji zahtijevaju ritonavinom potpomognute inhibitore proteaze, bolesnikovu podnošljivost bosentana treba pomno nadzirati s posebnom pozornošću, na samom početku inicijacijske faze, zbog rizika od hipotenzije i testiranja jetrene funkcije. Povećani dugotrajni rizik od jetrene toksičnosti i hematoloških nuspojava ne može se isključiti kad se bosentan koristi u kombinaciji s antiretrovirusnim lijekovima. Zbog mogućih interakcija povezanih s indukcijskim učinkom bosentana na CYP450 (vidjeti dio 4.5), a koje bi mogle utjecati na učinak antiretrovirusne terapije, te bolesnike također treba pažljivo nadzirati glede njihove HIV infekcije.

#### Sekundarna plućna hipertenzija kao posljedica kronične opstruktivne bolesti pluća (KOBP)

Sigurnost i podnošljivost bosentana ispitana je u istraživačkoj, nekontroliranoj 12-tjednoj studiji na 11 bolesnika sa sekundarnom plućnom hipertenzijom koja je nastala zbog teške KOBP (stadij III klasifikacije GOLD). Uočeni su porast minutne ventilacije i smanjenje zasićenja kisikom, a najčešća nuspojava bila je dispneja koja je prestala s prekidom uzimanja bosentana.

#### Istodobna primjena s drugim lijekovima

Istodobna primjena bosentana i ciklosporina A je kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Istodobna primjena bosentana s glibenklamidom, flukonazolom i rifampicinom se ne preporučuje. Za više pojedinosti molimo pogledajte dio 4.5.

Istodobnu primjenu inhibitora CYP3A4 i CYP2C9 s bosentanom treba izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

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

Bosentan je induktor izoenzima citokroma P450 (CYP) CYP2C9 i CYP3A4. *In vitro* podaci također ukazuju na indukciju CYP2C19. Stoga su plazmatske koncentracije tvari koje metaboliziraju ti izoenzimi kod istodobne primjene bosentana smanjene u plazmi. Treba uzeti u obzir mogućnost promijenjene učinkovitosti lijekova koje metaboliziraju ovi izoenzimi. Doziranje tih lijekova možda će trebati prilagoditi nakon početka istodobnog liječenja, promjene doze ili prekida istodobne terapije bosentanom.

Bosentan metaboliziraju enzimi CYP2C9 i CYP3A4. Inhibicija tih izoenzima može povećati plazmatske koncentracije bosentana (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 s flukonazolom koji uglavnom inhibira CYP2C9, ali do neke mjere i CYP3A4 može dovesti do velikog porasta plazmatskih koncentracija bosentana. Kombinacija se ne preporučuje. Iz istog razloga, istovremena primjena i jakog inhibitora CYP3A4 (poput ketokonazola, itrakonazola ili ritonavira) i inhibitora CYP2C9 (poput vorikonazola) s bosentanom se ne preporučuje.

##### *Ciklosporin A:*

Istodobna primjena bosentana i ciklosporina A (inhibitora kalcineurina) kontraindicirana je (vidjeti dio 4.3). Prilikom istodobne primjene, početne najniže koncentracije bosentana bile su 30 puta više od onih izmjerenih nakon primjene samog bosentana. U stanju dinamičke ravnoteže, plazmatske koncentracije bosentana bile su 3-4 više nego nakon 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 bosentanom nije proučavana u ljudi, ali istovremena primjena takrolimusa ili sirolimusa te bosentana može uzrokovati povećane plazmatske koncentracije bosentana analogno istovremenoj primjeni s ciklosporinom A. Istovremena primjena bosentana može smanjiti plazmatske koncentracije takrolimusa i sirolimusa. Stoga se ne preporučuje istovremena primjena bosentana i takrolimusa ili sirolimusa. Bolesnike kojima je potrebna kombinacija tih lijekova treba pomno nadzirati s obzirom na pojavu nuspojava povezanih s bosentanom te s obzirom na koncentracije takrolimusa i sirolimusa u krvi.

##### *Glibenklamid:*

Istodobna primjena bosentana 125 mg dva puta na dan tijekom 5 dana smanjila je plazmatske koncentracije glibenklamida (supstrata CYP3A4) za 40% s mogućim značajnim smanjenjem hipoglikemijskog učinka. Plazmatske koncentracije bosentana također su snižene za 29%. Pored toga, povećana incidencija povišenih aminotransferaza uočena je kod bolesnika koji su primali istovremenu terapiju. I glibenklamid i bosentan inhibiraju pumpu za izlučivanje žučnih soli, što bi moglo objasniti povišene aminotransferaze. Stoga se ta kombinacija lijekova ne smije se koristiti. Podaci o interakcijama s drugim sulfonilurejama nisu dostupni.

#### *Rifampicin:*

Istodobna primjena bosentana 125 mg dva puta na dan kod 9 zdravih dobrovoljaca s rifampicinom, jakim induktorom CYP2C9 i CYP3A4, tijekom 7 dana, smanjila je plazmatske koncentracije bosentana za 58%, a u pojedinim slučajevima i za gotovo 90%. Kao rezultat toga očekuje se značajno smanjen učinak bosentana kada se istovremeno primjenjuje s rifampicinom. Istodobna primjena rifampicina i bosentana se ne preporučuje. 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 ritonavirovom potpomognuti inhibitori proteaze):*

Istodobna primjena bosentana 125 mg dva puta na dan i lopinavira 400 mg + ritonavira 100 mg dva puta na dan tijekom 9,5 dana u zdravih dobrovoljaca rezultirala je u početnim najnižim plazmatskim koncentracijama bosentana koje su bile približno 48 puta više od onih izmjerenih nakon primjene samog bosentana. Deveti dan plazmatske koncentracije bosentana bile su približno 5 puta veće od onih izmjerenih nakon primjene bosentana samostalno. Najvjerojatniji je uzrok te interakcije inhibicija ritonavirovom transportnog proteina kojim se bosentan unosi u hepatocite te CYP3A4, reducirajući pritom klirens bosentana. Kada se bosentan primjenjuje u kombinaciji s lopinavirovom+ritonavirovom ili nekim drugim inhibitorima proteaza pojačanih ritonavirovom, treba pratiti bolesnikovu podnošljivost bosentana.

Nakon istodobne primjene bosentana tijekom 9,5 dana, plazmatsko izlaganje lopinaviru i ritonaviru smanjilo se do klinički neznačajnog stupnja (za približno 14% odnosno 17%). Međutim, potpuna indukcija bosentanom možda nije dosegnuta, a daljnji pad inhibitora proteaze ne može se isključiti. Preporučuje se prikladno praćenje terapije HIV-a. Slični će se učinci očekivati s drugim ritonavirovom potpomognutim inhibitorima proteaze (vidjeti dio 4.4).

#### *Drugi antiretroviroci:*

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 dva puta na dan tijekom 7 dana s pojedinačnom dozom oralnog kontraceptiva koji sadrži 1 mg noretisterona i 35 mikrograma etinilestradiola 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 (primjerice, peroralni, injektabilni, transdermalni ili implantabilni oblici) ne smatraju se pouzdanim metodama kontracepcije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

#### *Varfarin:*

Istodobna primjena bosentana 500 mg dva puta na dan tijekom 6 dana smanjila je plazmatske koncentracije S-varfarina (supstrata CYP2C9) i R-varfarina (supstrata CYP3A4) za 29% odnosno 38%. Kliničko iskustvo s istodobnom primjenom bosentana s varfarinom u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom nije rezultiralo u klinički značajnim promjenama u internacionalnog normaliziranog omjera (INR) ili doze varfarina (između početne i krajnje vrijednosti u kliničkim ispitivanjima).

Pored toga, učestalost promjena u dozi varfarina tijekom ispitivanja zbog promjena u INR-u ili zbog nuspojava bila je slična između bolesnika koji su primali bosentan odnosno placebo. Nije potrebna prilagodba doze varfarina i sličnih antikoagulansa kada se započinje terapija bosentanom, ali se preporučuje intenzivirano praćenje INR-a, posebice u početku terapije bosentanom i kod povećanja doze lijeka.

#### *Simvastatin:*

Istodobna primjena bosentana 125 mg dva puta na dan tijekom 5 dana smanjila je plazmatske koncentracije simvastatina (supstrata CYP3A4) i njegovog aktivnog  $\beta$ -hidroksikiselinskog metabolita za 34%, odnosno 46%. Istodobna primjena simvastatina nije utjecala na plazmatske koncentracije bosentana. Treba pratiti razinu kolesterola i u skladu s njom po potrebi prilagoditi dozu simvastatina.

#### *Ketokonazol:*

Istovremena primjena tijekom 6 dana bosentana 62,5 mg dva puta na dan s ketokonazolom, jakim inhibitorom CYP3A4, povećala je plazmatske koncentracije bosentana za približno 2 puta. Nije potrebna prilagodba doze bosentana. Iako to nije dokazano u *in vivo* ispitivanjima, slični porasti u plazmatskim koncentracijama bosentana očekuju se s drugim potentnim inhibitorima 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 nuspojave.

#### *Epoprostenol:*

Ograničeni podaci iz ispitivanja (AC-052-356 [BREATHE-3]) u kojem je 10 pedijatrijskih bolesnika primilo kombinaciju bosentana i epoprostenola ukazuju na to da su nakon primjene jednokratnih i višekratnih doza, vrijednosti  $C_{max}$  i AUC bosentana bile slične kod bolesnika s ili bez neprekidne infuzije epoprostenola (vidjeti dio 5.1).

#### *Sildenafil:*

Istovremena primjena bosentana 125 mg dva puta na dan (u stanju dinamičke ravnoteže) sa sildenafilom 80 mg tri puta na dan (u stanju dinamičke ravnoteže) tijekom 6 dana u zdravih dobrovoljaca dovela je do smanjenja u AUC sildenafilu za 63% te porasta u AUC bosentana za 50%. U slučaju istodobne primjene potreban je oprez.

#### *Digoksin:*

Istovremena primjena tijekom 7 dana bosentana 500 mg dva puta 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 na odraslima.

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

### Trudnoća

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

### Uporaba kod žena u generativnoj dobi

Prije početka liječenja Phanom žena u generativnoj dobi, potrebno je provjeriti da nisu trudne, dati im odgovarajući savjet o pouzdanim metodama kontracepcije i započeti s primjenom metoda pouzdane kontracepcije. Bolesnici i liječnici koji propisuju lijek moraju biti svjesni da zbog potencijalnih farmakokinetičkih interakcija, Phan može učiniti hormonske kontraceptive nedjelotvornima (vidjeti dio 4.5).

Stoga, žene u generativnoj dobi ne smiju uzimati hormonske kontraceptive (uključujući oralne, injekcijske, transdermalne ili implantacijske oblike) kao jedinu metodu kontracepcije već moraju koristiti dodatnu ili alternativnu pouzdanu metodu kontracepcije. Postoji li nedoumica o vrsti



kontracepcijskog sredstva primjerenog pojedinoj bolesnici, preporučuje se savjetovanje s ginekologom. S obzirom na zatajenje hormonske kontracepcije tijekom terapije Phanom te uzimajući u obzir da u trudnoći dolazi do teškog pogoršanja plućne hipertenzije, preporučuju se mjesečni testovi na trudnoću tijekom liječenja Phanom kako bi se omogućila rana detekcija trudnoće.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se bosentan u majčino mlijeko. Dojenje se ne preporučuje tijekom liječenja Phanom.

#### Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su učinke na testise (vidjeti dio 5.3). U ispitivanju koje je proučavalo učinke bosentana na funkciju testisa kod muških bolesnika s PAH-om, u 8 od 24 bolesnika zabilježeno je smanjenje koncentracije spermija od najmanje 42% nakon 3 ili 6 mjeseci liječenja bosentanom. Na temelju tih nalaza i nekliničkih podataka, ne može se isključiti mogućnost štetnog djelovanja 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 provedena specifična ispitivanja za procjenu izravnog učinka bosentana na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Međutim, bosentan može inducirati 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 ispitivanja koja su provedena u različitim terapijskim indikacijama, ukupno 2486 bolesnika liječeno je bosentanom u dnevnim dozama od 100 do 2000 mg, a 1838 bolesnika dobivalo je placebo. Prosječno trajanje liječenja iznosilo je 45 tjedana. Nuspojave su definirane kao događaji koji se javljaju u najmanje 1% bolesnika na bosentanu i pri učestalosti od najmanje 0,5% većoj nego onoj kod placeba. Najčešće nuspojave su glavobolja (11,5%), edem/zadržavanje tekućine (13,2%), promijenjeni testovi jetrene funkcije (10,9%) te anemija/ snižena razina hemoglobina (9,9%).

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

Nuspojave uočene u 20 placebom kontroliranih ispitivanja te iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet poredane su prema učestalosti prema sljedećoj konvenciji: 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 ozbiljnosti koja je u opadanju. Nisu zapažene klinički značajne razlike u nuspojavama između cjelokupnog zbira podataka i odobrenih indikacija.

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	<i>Često</i>	Anemija, sniženje hemoglobina (vidjeti dio 4.4)
	<i>Nepoznato</i>	Anemija ili sniženje hemoglobina koje zahtijeva transfuziju eritrocita <sup>1</sup>

	<i>Manje često</i>	Trombocitopenija <sup>1</sup> Neutropenija, leukopenija <sup>1</sup>
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	<i>Često</i>	Reakcije preosjetljivosti (uključujući dermatitis, pruritus i osip) <sup>2</sup>
	<i>Rijetko</i>	Anafilaksija i/ili angioedem <sup>1</sup>
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	<i>Vrlo često</i>	Glavobolja <sup>3</sup> ,
	<i>Često</i>	Sinkopa <sup>1,4</sup>
<b>Poremećaji oka</b>	<i>Nepoznato</i>	Zamagljen vid <sup>1</sup>
<b>Srčani poremećaji</b>	<i>Često</i>	Palpitacije <sup>1,4</sup>
<b>Krvožilni poremećaji</b>	<i>Često</i>	Crvenilo uz osjećaj vrućine Hipotenzija <sup>1,4</sup>
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja</b>	<i>Često</i>	Nazalna kongestija <sup>1</sup>
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	<i>Često</i>	Gastroezofagealna refluksna bolest Dijareja
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	<i>Vrlo često</i>	Poremećaj nalaza funkcije jetre (vidjeti dio 4.4)
	<i>Manje često</i>	Povišene razine aminotransferaza povezane s hepatitisom (uključujući moguće pogoršanje podležećeg hepatitisa) i/ili žuticom <sup>1</sup> (vidjeti dio 4.4)
	<i>Rijetko</i>	Ciroza jetre, zatajenje jetre <sup>1</sup>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	<i>Često</i>	Eritem
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	<i>Vrlo često</i>	Edem, retencija tekućine <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Podaci dobiveni nakon stavljanja lijeka u promet, učestalosti se temelje na statističkom modeliranju podataka dobivenih iz placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja.

<sup>2</sup> Reakcije preosjetljivosti prijavljene su kod 9,9% bolesnika na bosentanu te kod 9,1% bolesnika na placebo.

<sup>3</sup> Glavobolja je bila prijavljena kod 11,5% bolesnika na bosentanu te kod 9,8% bolesnika na placebo.

<sup>4</sup> Ti tipovi reakcija mogu se također povezati s osnovnom bolešću.

<sup>5</sup> Edem ili retencija tekućina prijavljeni su kod 13,2% bolesnika na bosentanu te kod 10,9% bolesnika na placebo.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su rijetki slučajevi neobjašnjive ciroze jetre nakon dugotrajne terapije bosentanom kod bolesnika s višestrukim komorbiditetima i terapijama lijekovima. Također su zabilježena rijetka izvješća zatajenja jetre. Ti su slučajevi naglasili važnost strogog pridržavanja mjesečnog rasporeda praćenja funkcije jetre tijekom terapije bosentanom (vidjeti dio 4.4).

### Pedijatrijska populacija

*Nekontrolirana klinička ispitivanja kod pedijatrijskih bolesnika:* Sigurnosni profil u prvom pedijatrijskom nekontroliranom ispitivanju provedenom s filmom obloženim tabletama (BREATHE-3: n = 19, medijan dobi 10 godina [raspon 3–15 godina], otvoreno ispitivanje, 2 mg/kg dva puta na dan; trajanje terapije 12 tjedana) bio je sličan onome uočenom u glavnim ispitivanjima kod odraslih bolesnika s PAH-om. U ispitivanju 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 ispitivanja provedenih na bolesnicima oboljelima od PAH-a s formulacijom bosentanana u obliku tableta za oralnu suspenziju od 32 mg (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Produžetak) uključila je ukupno 100 djece liječene bosentanom 2 mg/kg dva puta na dan (n=33), 2 mg/kg tri puta na dan (n=31) ili 4 mg/kg dva puta na dan (n=36). Prilikom uključivanja, 6 bolesnika bilo je u dobi između 3 mjeseca i godine dana, 15 djece bilo je staro između

1 i 2 godine, a njih 79 između 2 i 12 godina. Medijan trajanja liječenja iznosio je 71,8 tjedana (raspon 0,4-258 tjedana).

Sigurnosni profil u ovoj analizi objedinjenih podataka iz nekontroliranih pedijatrijskih studija bio je sličan kao kod osnovnih studija u odraslih bolesnika s PAH-om, osim za infekcije koje su bile češće zabilježene nego u odraslih (69,0% prema 41,3%). Ova razlika u učestalosti infekcija djelomično može biti posljedica dulje izloženosti pedijatrijske populacije (medijan 71,8 tjedana) u usporedbi s odraslom populacijom (medijan 17,4 tjedna). Najčešće nuspojave bile 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 nuspojava 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. Nuspojava poremećaja rada jetre javila se u 9%, a anemija/smanjenje razine hemoglobina u 5% bolesnika.

U randomiziranom placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju, provedenom na bolesnicima s PPHN (FUTURE-4), ukupno 13 novorođenčadi liječeno je bosentanom u obliku tableta za oralnu suspenziju u dozi od 2 mg/kg dva puta na dan (8 bolesnika bili su na placebo). Medijan trajanja liječenja kod bosentana iznosio je 4,5 dana (raspon 0,5-10,0 dana), a kod placebo 4,0 dana (raspon 2,5-6,5 dana). Najčešće nuspojave u bolesnika koji su primali bosentan i placebo bile su anemija ili sniženje 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 razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet 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, a ponekad je potreban privremeni ili potpuni prekid liječenja (vidjeti dio 4.4).

U 20 integriranih i placebo kontroliranih ispitivanja, uočena su povišenja u jetrenim aminotransferazama  $\geq 3$  puta od gornje granice normale (GGN) u 11,2 % bosentanom liječenih bolesnika u usporedbi s 2,4% bolesnika koji su dobivali placebo. Povišenja  $\geq 8 \times$  GGN uočena su u 3,6% bosentanom liječenih bolesnika te kod 0,4% bolesnika koji su primali placebo. Povišenja aminotransferaza bila su povezana s povišenim bilirubinom ( $\geq 2 \times$  GGN) bez dokaza opstrukcije žuči kod 0,2% (5 bolesnika) na bosentanu i 0,3% (6 bolesnika) na placebo.

U analizi objedinjenih podataka 100 bolesnika s PAH-om iz nekontroliranih pedijatrijskih ispitivanja FUTURE 1/2 i FUTURE 3/Produžetak, povišenja u jetrenim aminotransferazama  $\geq 3 \times$  GGN uočena su kod 2% bolesnika.

U ispitivanju FUTURE-4 koje je uključivalo 13 novorođenčadi s PPHN-om liječenih bosentanom 2 mg/kg na dan tijekom manje od 10 dana (raspon 0,5-10, dana) nije bilo slučajeva s porastom jetrenih aminotransferaza  $\geq 3 \times$  GGN tijekom terapije, ali se jedan slučaj hepatitisa dogodio 3 dana nakon završetka terapije bosentanom.

### *Hemoglobin*

U placebom kontroliranim ispitivanjima na odraslima, sniženje koncentracije hemoglobina ispod 10 g/dl u odnosu na početnu vrijednost prijavljeno je u 8,0% bolesnika liječenih bosentanom te u 3,9% bolesnika koji su dobivali placebo (vidjeti dio 4.4).

U analizi objedinjenih podataka 100 djece s PAH-om iz nekontroliranih pedijatrijskih ispitivanja FUTURE 1/2 i FUTURE 3/Produžetak, sniženje koncentracije hemoglobina ispod 10 g/dl u odnosu na početnu vrijednost prijavljeno je kod 10,0% bolesnika. Nije bilo sniženja ispod 8 g/dl.

U ispitivanju FUTURE-4, u 6 od 13 novorođenčadi s PPHN-om liječenih bosentanom došlo je do sniženja koncentracije 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 zdravim ispitanicima te do 2000 mg/dan tijekom 2 mjeseca bolesnicima s bolešću različitom od plućne hipertenzije. Najčešća nuspojava bila je glavobolja blagog do umjerenog intenziteta.

Masivno predoziranje može prouzročiti izrazitu hipotenziju koji zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeno je jedno predoziranje od 10 000 mg bosentana u muškog adolescenta. Imao je simptome mučnine, povraćanja, hipotenzije, omaglice, 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 te može također potaknuti fibrozu, proliferaciju stanica, srčanu hipertrofiju i remodeliranje te djeluje proupalno. Ti su učinci posredovani endotelinom koji se veže na ET<sub>A</sub> i ET<sub>B</sub> receptore smještene na endotelu i stanicama glatkih mišića krvnih žila. Koncentracije ET-1 u tkivu i plazmi povećavaju se kod nekoliko kardiovaskularnih poremećaja i bolesti vezivnog tkiva uključujući plućnu arterijsku hipertenziju, sklerodermiju, akutno i kronično zatajenje srca, ishemiju miokarda, sistemsku hipertenziju i aterosklerozu, što ukazuje na patogenu ulogu ET-1 kod ovih bolesti. U plućnoj arterijskoj hipertenziji i zatajenju srca, u nedostatku antagonizma receptora endotelina, povišene koncentracije ET-1 snažno su povezane s težinom i prognozom tih bolesti.

Bosentan se natječe s ET-1 i drugim ET peptidima za vezanje na receptore ET<sub>A</sub> i ET<sub>B</sub> receptore s nešto višim afinitetom za ET<sub>A</sub> receptore (K<sub>i</sub>= 4,1-43 nanomola) nego na ET<sub>B</sub> receptore (K<sub>i</sub> = 38-730 nanomola). Bosentan djeluje specifično antagonistički na ET receptore i ne veže se za druge receptore.

### Djelotvornost

#### *Životinjski modeli*

Na životinjskim modelima plućne hipertenzije, kronična peroralna primjena bosentana smanjila je plućnu vaskularnu rezistenciju te je zaustavila hipertrofiju plućnih krvnih žila i hipertrofiju desne klijetke srca. Na životinjskom modelu plućne fibroze bosentan je smanjio naslage kolagena u plućima.

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

Dva randomizirana, dvostruko slijepa, multicentrična, placebom kontrolirana ispitivanja provedena su na 32 (ispitivanje AC-052-351) i 213 (ispitivanje AC-052-352 [BREATHE-1]) odraslih bolesnika s funkcijskim stanjem plućne arterijske hipertenzije SZO stupnja III–IV (primarna plućna hipertenzija ili sekundarnom plućnom hipertenzijom uglavnom kod sklerodermije). Nakon 4 tjedna uzimanja bosentana 62,5 mg dva puta na dan, doze održavanja iznosile su 125 mg dva puta na dan kod AC-052-351, 125 mg dva puta na dan te 250 mg dva puta na dan u AC-052-352.

Bosentan je dodan bolesnikovoj trenutnoj terapiji koja je mogla uključivati kombinaciju antikoagulansa, vazodilatatora (primjerice blokatora kalcijevih kanala), diuretika, kisika i digoksina, ali ne i epoprostenola. Kontrola je bila placebo uz trenutačnu terapiju.

Primarna mjera ishoda za svako ispitivanje bila je promjena u prijedenoj udaljenosti u 6-minutnom testu hoda nakon 12 tjedana za prvo ispitivanje i 16 tjedana za drugo ispitivanje. U oba ispitivanja, terapija bosentanom rezultirala je značajnim porastom fizičke sposobnosti u naporu. Porasti u prijedenoj udaljenosti u usporedbi s početnom vrijednosti ispravljani s obzirom na placebo iznosili su 76 metara (p=0,02; t-test) i 44 metra (p=0,0002; Mann-Whitneyev U-test) u primarnoj mjeri ishoda svakog ispitivanja. Razlike između dvije skupine, one koja je uzimala 125 mg dva puta na dan odnosno 250 mg dva puta na dan, nisu bile statistički značajne, ali je postojao trend prema poboljšanju fizičke sposobnosti u naporu u skupini liječenoj s 250 mg dva puta na dan.

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

U retrospektivnoj analizi respondera na temelju promjene u prijedenoj udaljenosti, funkcijskom stanju SZO i dispneje u 95 bolesnika randomiziranih na bosentan 125 mg dva puta na dan u placebom kontroliranim ispitivanjima nađeno je da je nakon 8 tjedana 66 bolesnika imalo poboljšanje, 22 su bila stabilna, a 7 pogoršana. Od 22 bolesnika koji su bili stabilni nakon 8 tjedana, u njih 6 došlo je do poboljšanja nakon 12/16 tjedana, a u 4 bolesnika se pogoršalo stanje u usporedbi s početnim. 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 prvom ispitivanju. Terapija bosentanom uzrokovala je značajno povećanje srčanog indeksa sa značajnim smanjenjem plućnog arterijskog tlaka, plućnog krvožilnog otpora i srednjeg tlaka u desnom atriju.

Kod liječenja bosentanom primijećeno je smanjenje simptoma plućne arterijske hipertenzije. Mjerenje dispneje tijekom testova hodanja pokazalo je poboljšanje u bolesnika koji su dobivali bosentan. U ispitivanju AC-052-352, 92% od 213 bolesnika imalo je prije liječenja funkcijsko stanje SZO stupnja III, a 8% stupnja IV. Liječenje bosentanom dovelo je do poboljšanja SZO funkcijskog

stanja u 42,4% bolesnika (i u 30,4% bolesnika koji su dobivali placebo). Ukupna promjena SZO funkcijskog stanja tijekom oba ispitivanja 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 randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebo kontroliranom ispitivanju (AC-052-364 [EARLY]), 185 bolesnika s PAH-om funkcijskog stanja SZO stupnja II (srednja prijedena udaljenosti u 6-minutnom testu hodanja od 435 metara) primili su bosentan 62,5 mg dva puta na dan tijekom 4 tjedna nakon čega je uslijedila doza od 125 mg dva puta na dan ( $n=93$ ) ili placebo ( $n=92$ ) tijekom 6 mjeseci. Uključeni bolesnici nisu se prije liječili lijekovima za PAH ( $n = 156$ ) ili su dobivali stabilnu dozu sildenafilu ( $n=29$ ). 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 placebo. Tablica u nastavku prikazuje provedene analize prema protokolu.

	PVR (din.sek/cm <sup>5</sup> )		6-minutna udaljenost hodom (m)	
	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)
Terapijski učinak	-22,6%		19	
95% CI	-34, -10		-4, 42	
P-vrijednost	< 0,0001		0,0758	

PVR = plućni krvožilni otpor

Kod liječenja bosentanom došlo je u odnosu na placebo do smanjenja brzine pogoršanja kliničke slike, koju zajednički određuju napredovanje simptoma, hospitalizacija zbog plućne arterijske hipertenzije i smrt (smanjenje rizika za 77%, 95% 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 plućne arterijske hipertenzije te do tri hospitalizacije u skupini koja je dobivala placebo. Došlo je do jednog smrtnog slučaja u svakoj skupini tijekom šestomjesečnog dvostruko slijepog ispitivanja 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 bilo je  $3,6 \pm 1,8$  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 idiopatske ili nasljedne plućne arterijske hipertenzije (61%). Sveukupno, 78% bolesnika ostalo je u funkcionalnoj klasi II prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). 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, atrijska 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 razdoblja produžetka liječenja.

U prospektivnom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom i placebo kontroliranom ispitivanju (AC-052-405 [BREATHE-5]) bolesnici s plućnom arterijskom hipertenzijom funkcijskog

stanja SZO 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 unutaršrani 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 bolesnika), 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 unutaršrani šant). Nakon 16 tjedana srednje povećanje 6-minutne udaljenosti prijedene 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.

Otvoreno, nekomparativno ispitivanje (AC-052-362[BREATHE-4]) provedeno je na 16 bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom funkcijskog stanja SZO stupnja III povezanom s infekcijom HIV-om. Bolesnici su liječeni bosentanom 62,5 mg dva puta na dan tijekom 4 tjedna nakon čega je slijedilo 125 mg dva puta na dan daljnjih 12 tjedana. Nakon 16 tjedana terapije postojalo je značajno poboljšanje u odnosu na početnu fizičku sposobnost: srednje povećanje u 6-minutnoj udaljenosti hoda iznosilo je 91,4 metra u odnosu na 332,6 metara koji čine prosječnu prijedenu udaljenost na početku (p < 0,001). Ne mogu se donijeti službeni zaključci s obzirom na utjecaj bosentana na antiretrovirusnu terapiju (vidjeti također dio 4.4).

Ne postoje ispitivanja koja bi pokazala korisne učinke terapije bosentanom na preživljavanje. Međutim, dugoročna vitalnost zabilježena je za svih 235 bolesnika koji su liječeni bosentanom u dva glavna, placebo kontrolirana ispitivanja (AC-052-351 i AC-052-352) i/ili njihova dva nekontrolirana, otvorena nastavka. Prosječno trajanje izlaganja bosentanu iznosilo je 1,9 godina ± 0,7 godina (min: 0,1 godina; maks: 3,3 godine), a bolesnici su bili nadzirani tijekom prosječno 2,0 ± 0,6 godina. Većini bolesnika dijagnosticirana je primarna plućna hipertenzija (72%) te su bili u skupini III funkcijskog stanja III SZO-a (84%). U ovoj ukupnoj populaciji, Kaplan-Meirove procjene preživljavanja bile su 93% i 84% jednu, odnosno dvije godine nakon početka terapije s 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.

#### *Ispitivanja provedena u djece s plućnom arterijskom hipertenzijom*

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

Djelotvornost bosentana u obliku filmom obloženih tableta procijenjena je u nekontroliranom otvorenom ispitivanju na 19 pedijatrijskih bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom u dobi od 3 do 15 godina. Ovo je ispitivanje primarno osmišljeno kao farmakokinetičko ispitivanje (vidjeti dio 5.2). Obuhvaćeno je 10 bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom i 9 bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom povezanom s kongenitalnom srčanom bolesti koji su bili u skupini II (n = 15 bolesnika; 79%) ili III (n = 4 bolesnika, 21%) prema SZO funkcijskom stanju na početku studije. Bolesnici su podijeljeni u tri skupine s obzirom na tjelesnu težinu i dobivali 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 bila nepromijenjena tijekom ispitivanja.

Hemodinamički parametri mjereni 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 bilo je otvoreno, nekontrolirano ispitivanje koje je provedeno s bosentanom u obliku tableta za oralnu suspenziju koje su se primjenjivale u dozi održavanja od 4 mg/kg dva puta na dan na 36 bolesnika u dobi od 2 do 11 godina. Ovo je ispitivanje primarno osmišljeno kao farmakokinetičko ispitivanje (vidjeti dio 5.2). Na početku su bolesnici imali idiopatsku (31 bolesnik [86%]) ili obiteljsku (5 bolesnika [14%]) PAH i bili u skupini II (n = 23 bolesnika [64%]) ili III (n = 13 bolesnika [36%]) prema SZO funkcijskom stanju. 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 FUTURE 2 nekontroliranom produžetku 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 započelo s liječenjem PAH-a tijekom ispitivanja. Kaplan-Meier procjena bez pogoršanja PAH-a (smrt, transplantacija pluća ili hospitalizacija zbog pogoršanja PAH-a) nakon 2 godine bila je 78,9%. Kaplan-Meier procjena ukupnog preživljenja nakon 2 godine bila je 91,2%.

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

U ovom otvorenom, randomiziranom ispitivanju s 32 mg bosentana u obliku tablete za oralnu suspenziju, 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. Ispitivanje je primarno osmišljeno kao farmakokinetičko ispitivanje (vidjeti dio 5.2), a mjere ishoda djelotvornosti bile su samo eksploratorne. Etiologija PAH-a, u skladu s Dana Point klasifikacijom, uključuju idiopatsku PAH (46%), nasljednu PAH (3%), PAH nakon korektivnog kirurškog zahvata na srcu (38%) te PAH udruženu s prirodnim srčanom manom sa sistemsko-plućnim šantom, uključujući i Eisenmengerov sindrom (13%). Bolesnici su bili u SZO funkcijskom statusu klasificirani u skupinu I (n = 19 bolesnika, 29%), II (n = 27 bolesnika, 42%) ili III (n = 18 bolesnika, 28%) na početku ispitivanog liječenja. Prilikom samog ulaska u ispitivanje bolesnici su bili liječeni lijekovima za PAH (najčešće samo s inhibitorom PDE-5, [sildenafilom, 35,9%], bosentanom u monoterapiji [10,9%] i kombinacijom bosentana, iloprosta i sildenafilila kod 10,9% bolesnika) te su nastavili svoju terapiju tijekom ispitivanja.

Na početku ispitivanja, manje od polovice uključenih bolesnika (45,3% = 29/64) primalo je samo terapiju bosentanom koja nije bila kombinirana s drugim lijekovima za PAH. 40,6% (26/64) ostalo je na monoterapiji bosentanom tijekom 24 tjedna ispitivanog liječenja bez iskustva pogoršanja PAH-a. Analiza cijele uključene populacije (64 bolesnika) pokazala je da je većina ostala barem stabilna (tj. bez pogoršanja) temeljeno na procjeni SZO funkcijskog statusa nespecifičnog za djecu (97% za doziranje dvaput dnevno, 100% za doziranje triput dnevno) i sveukupnom općem dojmu liječnika (94% za doziranje dvaput dnevno, 93% za doziranje triput dnevno) tijekom razdoblja liječenja. Kaplan-Meier procjena bez 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 kliničke koristi primjene doze od 2 mg/kg tri puta na dan u usporedbi s doziranjem 2 mg/kg dva puta na dan.

*Ispitivanje provedeno na novorođenčadi s perzistentnom plućnom hipertenzijom novorođenčadi (PPHN):*



## FUTURE 4 (AC-052- 391)

FUTURE 4 je bilo dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, randomizirano ispitivanje na nedonoščadi ili donošenoj novorođenčadi (gestacijska dob 36 - 42 tjedna) s PPHN-om. Bolesnici sa suboptimalnim odgovorom na inhalacijski dušikov oksid (iNO) unatoč barem 4 sata neprekinutog liječenja liječeni su s tabletama bosentana za oralnu suspenziju u dozi od 2 mg/kg dva puta na dan (N = 13) ili placebo (N = 8) putem nazogastrične cijevi kao dodatnom terapijom pored iNO sve do potpunog odvikavanja od iNO ili do neuspjeha terapije (definiranog kao potreba za ekstrakorporalnom membranskom oksigenacijom [ECMO] ili uvođenjem alternativnog pulmonalnog vazodilatatora) i to najdulje 14 dana.

Medijan izlaganja ispitivanom liječenju iznosio je 4,5 (raspon: 0,5–10,0) dana u skupini koja je primala bosentan te 4,0 (raspon: 2,5–6,5) dana u skupini koja je primala placebo.

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

- Medijan vremena do potpunog odvikavanja od iNO iznosio je 3,7 dana (95% CL 1,17, 6,95) uz bosentan te 2,9 dana (95% CL 1,26, 4,23) uz placebo ( $p = 0,34$ ).
- Medijan vremena do potpunog odvikavanja od mehaničke ventilacije iznosio je 10,8 dana (95% CL 3,21, 12,21 dana) uz bosentan te 8,6 dana (95% CL 3,71, 9,66 dana) uz placebo ( $p = 0,24$ ).
- U jednog bolesnika u skupini koja je primala bosentan došlo je do terapijskog neuspjeha (potreba za ECMO prema definiciji protokola), koje je bilo proglašeno na temelju rastućih vrijednosti oksigenacijskog indeksa unutar 8 sati nakon prve doze lijeka. Taj se bolesnik oporavio unutar 60 dana razdoblja praćenja.

### *Kombinacija s epoprostenolom*

Kombinacija bosentana i epoprostenola ispitivana je u dva ispitivanja: AC-052-355 (BREATHE-2) i AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 je bilo multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, ispitivanje bosentana naspram placeba u paralelnim skupinama na 33 bolesnika s teškom plućnom arterijskom hipertenzijom koji su primali istovremenu terapiju epoprostenolom. AC-052-356 bilo je otvoreno, nekontrolirano ispitivanje; 10 od 19 pedijatrijskih bolesnika istovremeno je primalo terapiju bosentanom i epoprostenolom 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 ulceracija prstiju*

Dva randomizirana, dvostruko slijepa, multicentrična, placebo kontrolirana ispitivanja provedena su na 122 (ispitivanje 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 slijepo 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 ispitivanja.

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 slijepo 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 slijepo 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 jednom ispitivanju 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 plućnom arterijskom hipertenzijom 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 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 pojedinačne doze od 250 mg, klirens je iznosio 8,2 l/sat. 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, nakog metaboliziranja putem citokrom P450 izoenzima CYP2C9 i CYP3A4 u jetri. Manje od 3% primjenjene 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 dokazana prisutnost 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 opsega 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 klinička ispitivanja (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 i FUTURE-4, vidjeti dio 5.1). Zbog ograničenih podataka za djecu ispod 2 godine starosti, za tu kategoriju farmakokinetika i dalje ostaje nedovoljno opisana.

Ispitivanje AC-052-356 [BREATHE-3] procjenjivalo je farmakokinetiku pojedinačnih i višestrukih peroralnih doza filmom obloženih tableta bosentana u 19 djece u dobi od 3 do 15 godina s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) kojima su doze davane na temelju tjelesne težine od 2 mg/kg dva puta na dan. U ovom ispitivanju izlaganje bosentanu smanjilo se s vremenom u skladu s poznatim autoindukcijskim svojstvima bosentana. Srednje AUC (CV%) vrijednosti bosentana u pedijatrijskih bolesnika liječenih s 31,25, 62,5 ili 125 mg dva puta na dan bile su 3496 (49), 5426 (79) odnosno 6124 (27) ng·h/l te su bile niže od vrijednosti 8149 (47) ng·h/ml uočene kod odraslih bolesnika s PAH-om koji su primali 125 mg dva puta na dan. 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 ispitivanju AC-052-365 [FUTURE 1], 36 djece s PAH-om u dobi od 2 do 11 godina primalo je tablete za oralnu suspenziju. Nije primjećena proporcionalnost doza budući da je koncentracija bosentana u plazmi i AUC u stanju dinamičke ravnoteže bila slična kod doza od 2 i 4 mg/kg primjenjenih oralno (AUC<sub>τ</sub>: 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 ispitivanju AC-052-373 [FUTURE 3] uz primjenu tableta za oralnu suspenziju, izlaganje bosentanu bolesnika liječenih s 2 mg/kg dva puta na dan bilo je usporedivo s onim u ispitivanju FUTURE 1. U ukupnoj populaciji (n = 31) primjena doze od 2 mg/kg dva puta na dan rezultirala je u dnevnoj izloženosti od 8535 ng·h/ml; AUC<sub>τ</sub> je bila 4268 ng·h/ml (CV: 61%). U bolesnika u dobi između 3 mjeseca i 2 godine, dnevno izlaganje iznosilo je 7879 ng·h/ml; AUC<sub>τ</sub> je bila 3939 ng·h/ml (CV: 72%). U bolesnika između 3 mjeseca i godine dana (n=2), AUC<sub>τ</sub> je bila 5914 ng·h/mL (CV: 85%) te u bolesnika između 1 i 2 godine (n=2), AUC<sub>τ</sub> je iznosila 3507 ng·h/ml (CV: 70%). U bolesnika u dobi iznad 2 godine (n=22), dnevno izlaganje iznosilo je 8820 ng·h/ml; AUC<sub>τ</sub> je bila 4410 ng·h/ml (CV: 58%). Doziranje bosentana od 2 mg/kg tri puta na dan nije povećalo izlaganje, a dnevno izlaganje iznosilo je 7275 mg h/ml (CV: 83%, n = 27).

Na temelju nalaza u ispitivanjima BREATHE-3, FUTURE 1 i FUTURE -3 čini se da izlaganje bosentanu doseže plato pri nižim dozama kod pedijatrijskih nego kod odraslih bolesnika i da doze više od 2 mg/kg/ dva puta na dan (4 mg/kg dva puta na dan ili 2 mg/kg tri puta na dan) neće rezultirati povećanom izlaganju bosentanu kod pedijatrijskih bolesnika.

U ispitivanju AC-052-391 [FUTURE 4] koje je provedeno na novorođenčadi, koncentracije bosentana rasle su sporo i neprekidno tijekom prvog intervala doziranja što je rezultiralo u niskoj izloženosti (AUC<sub>0-12</sub> u punoj krvi: 164 ng·h/ml, n = 11). U ravnotežnom stanju, AUC<sub>τ</sub> bila je 6165 ng·h/ml (CV: 133%, n = 7), što je slično izlaganju uočenom kod odraslih bolesnika s PAH-om koji su primali 125 mg dva puta na dan te uzimajući u obzir omjer distribucije u krvi i plazmi od 0,6.

Posljedice tih nalaza vezano za hepatoksičnost 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 plućnom arterijskom hipertenzijom 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 s oštećenjem jetre Child-Pugh stadij C. Bosentan je kontraindiciran kod bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre, tj. 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 temelju 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**

Dvogodišnje ispitivanje kancerogenosti kod miševa pokazalo je povećanu kombiniranu učestalost hepatocelularnih adenoma i karcinoma kod mužjaka, ali ne i kod ženki pri plazmatskim koncentracijama otprilike 2 do 4 puta većim od plazmatskih koncentracije postignutih pri terapijskim dozama 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).

Učinak bosentana na funkciju mitohondrija nije poznat.

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 u generativnoj dobi treba poduzeti odgovarajuće mjere opreza (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.6).

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

U ispitivanjima 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 te nije primijećeno štetno djelovanje 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. 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 reproduktivnost 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:

celuloza, mikrokristalična  
natrijev škroboglikolat (vrsta A)  
povidon (K30)  
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

hipromeloza (HPMC 2910, hipromeloza 6cp)  
triacetin  
talk  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, žuti (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

4 godine.

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

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC-PE-PVdC / Aluminium blisters (tripleks sustav), u kutiji.

Veličine pakiranja:

14, 56, 112

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**

Alpha-Medical d.o.o., Dragutina Golika 36, 10000 Zagreb

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

HR-H-311046390

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

30.11.2017./-

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/-