

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

### **1. IME LEKA**

Cascata<sup>®</sup>, 62,5 mg, film tablete

Cascata<sup>®</sup>, 125 mg, film tablete

INN: bosentan

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

*Cascata, 62,5 mg, film tablete*

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

*Cascata, 125 mg, film tablete*

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

*Cascata, 62,5 mg, film tablete:*

Film tableta.

Narandžastobeke, okrugle, bikonveksne film tablete sa utisnutom oznakom „62,5” na jednoj strani.

*Cascata, 125 mg, film tablete:*

Film tableta.

Narandžastobeke, ovalne, bikonveksne film tablete sa utisnutom oznakom „125” na jednoj strani.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

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

- Primarne (idiopatske i nasledne) plućne arterijske hipertenzije
- Plućne arterijske hipertenzije kao posledice sklerodermije, bez značajne intersticijalne bolesti pluća
- Plućne arterijske hipertenzije udružene sa kongenitalnim sistemsko-pulmonalnim šantom i *Eisenmenger*-ovom fiziologijom

Takođe, pokazano je da je došlo do određenih poboljšanja i kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom WHO funkcionalne klase II (videti odeljak 5.1).

Lek Cascata je takođe indikovao za smanjenje broja novih ulkusa na prstima kod pacijenata sa sistemskom sklerozom i aktivnim ulkusima na prstima (videti odeljak 5.1).

#### **4.2. Doziranje i način primene**

##### Način primene

Tablete treba uzimati oralno ujutru i uveče, sa ili bez hrane. Film tablete potrebno je progutati sa vodom.

## Doziranje

### Plućna arterijska hipertenzija

Terapiju treba da započne, i da ga prati, isključivo lekar koji ima iskustva u lečenju plućne arterijske hipertenzije.

**U pakovanju leka nalazi se Kartica sa upozorenjima za pacijenta koja sadrži važne bezbednosne informacije kojih pacijenti treba da budu svesni pre i tokom terapije lekom Cascata.**

#### *Odrasli*

Kod odraslih pacijenata, terapiju lekom Cascata treba započeti dozom od 62,5 mg dva puta dnevno tokom 4 nedelje, a zatim povećati dozu do doze održavanja od 125 mg dva puta dnevno. Iste preporuke treba primeniti i pri ponovnom uvođenju leka Cascata nakon prekida terapije (videti odeljak 4.4).

#### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetički podaci u pedijatrijskoj populaciji pokazali su da su koncentracije bosentana u plazmi kod dece sa PAH-om uzrasta od 1 do 15 godina bile u proseku manje nego kod odraslih pacijenata i nije dolazilo do njihovog povećanja sa povećanjem doze leka Cascata iznad 2 mg/kg telesne mase, ili povećanjem učestalosti doziranja sa dva na tri puta dnevno (videti odeljak 5.2). Povećanje doze ili učestalosti doziranja verovatno neće dovesti do dodatne kliničke koristi.

Na osnovu ovih farmakokinetičkih podataka, kada se koristi kod dece sa PAH-om uzrasta 1 godine i starije, preporučena početna i doza održavanja je 2 mg/kg telesne mase, ujutru i uveče.

Kod novorođenčadi sa perzistentnom plućnom hipertenzijom (PPHN), nije se pokazala korist primene bosentana u standardnoj terapiji. Nije moguće dati preporuke o doziranju (videti odeljke 5.1 i 5.2).

#### *Postupak u slučaju pogoršanja PAH*

U slučaju pogoršanja kliničke slike (npr. smanjenje pređenog puta u 6-minutnom testu hoda za najmanje 10% u poređenju sa merenjima pre terapije) uprkos terapiji lekom Cascata tokom najmanje 8 nedelja (ciljnom dozom tokom najmanje 4 nedelje), treba razmotriti alternativnu terapiju. Međutim, kod pojedinih pacijenata kod kojih nije došlo do poboljšanja posle 8 nedelja terapije, odgovor na terapiju može se još uvek javiti posle dodatnih 4 do 8 nedelja terapije.

U slučaju kasnijeg pogoršanja kliničke slike uprkos primeni leka Cascata (tj. posle nekoliko meseci terapije), terapiju treba ponovo razmotriti. Kod pojedinih pacijenata koji nisu odgovorili na terapiju dozom od 125 mg dva puta dnevno, može doći do blagog poboljšanja fizičkih sposobnosti kada se doza poveća na 250 mg dva puta dnevno. Međutim, treba izvršiti pažljivu procenu odnosa koristi i rizika, uzimajući u obzir da je toksično delovanje na jetru dozno-zavisno (videti odeljke 4.4 i 5.1).

#### *Prekid lečenja*

Nema dovoljno dostupnih podataka o naglom prekidu primene leka Cascata kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom. Nema ni dokaza o akutnom pogoršanju bolesti (engl. *rebound* efektu). Međutim, kako bi se izbeglo moguće pogoršanje bolesti zbog potencijalnog *rebound* efekta, treba razmotriti postepeno smanjivanje doze leka (prepoloviti dozu tokom 3 do 7 dana). Preporučuje se intenzivno praćenje pacijenata za vreme obustavljanja terapije.

Kada se donese odluka o povlačenju leka Cascata iz terapije, to treba uraditi postepeno, uz uvođenje alternativne terapije.

### Sistemska skleroza sa već postojećim ulkusima na prstima

Terapiju treba da započne i prati samo lekar sa iskustvom u terapiji sistemske skleroze.

**U pakovanju leka nalazi se Kartica sa upozorenjima za pacijenta koja sadrži važne bezbednosne informacije kojih pacijenti treba da budu svesni pre i tokom terapije lekom Cascata.**

#### *Odrasli*

Terapiju lekom Cascata treba započeti dozom od 62,5 mg dva puta dnevno tokom 4 nedelje i zatim povećati dozu do doze održavanja od 125 mg dva puta dnevno. Iste preporuke važe i pri ponovnom uvođenju leka Cascata nakon prekida lečenja (videti odeljak 4.4).

Iskustvo iz kontrolisanih kliničkih studija u ovoj indikaciji ograničeno je na 6 meseci (videti odeljak 5.1).

Potrebno je redovno proveravati odgovor pacijenta na terapiju kao i potrebu za nastavkom terapije. Treba pažljivo proceniti odnos koristi i rizika, s obzirom na to da je bosentan toksičan za jetru (videti odeljke 4.4 i 4.8).

#### *Pedijatrijska populacija*

Ne postoje podaci o bezbednosti i efikasnosti kod pacijenata mlađih od 18 godina. Farmakokinetički podaci za lek Cascata kod male dece sa ovom bolešću nisu dostupni.

#### Posebne populacije

##### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre*

Lek Cascata je kontraindikovano kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2). Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (tj. *Child-Pugh* klasa A) (videti odeljak 5.2).

##### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega*

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

##### *Stariji pacijenti*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata starijih od 65 godina.

#### ***Dopunska napomena***

**Na tržištu Republike Srbije nije dostupna formulacija i jačina leka namenjena za primenu kod dece, pacijenata male telesne mase i onih koji teško gutaju film tablete.**

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- Umereno do teško oštećenje funkcije jetre, tj. *Child-Pugh* klasa B ili C (videti odeljak 5.2)
- Osnovne vrednosti aminotransferaza jetre, tj. aspartat aminotransferaze (AST) i/ili alanin aminotransferaze (ALT), 3 ili više puta veće od gornje granice normalnih vrednosti (ULN, eng. *upper limit of normal*) (videti odeljak 4.4)
- Istovremena primena ciklosporina A (videti odeljak 4.5)
- Trudnoća (videti odeljke 4.4 i 4.6)
- Žene u reproduktivnom periodu koje ne koriste efikasne mere kontracepcije (videti odeljke 4.4, 4.5 i 4.6)

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Efikasnost leka Cascata nije utvrđena kod pacijenata sa teškom plućnom arterijskom hipertenzijom. Prelazak na terapiju koja se preporučuje u teškoj fazi bolesti (npr. epoprostenol) trebalo bi razmotriti ako se kliničko stanje pogorša (videti odeljak 4.2).

Odnos korist i rizik za bosentan nije utvrđen kod pacijenata sa WHO klase I funkcionalnim statusom plućne arterijske hipertenzije.

Terapiju lekom Cascata treba započeti jedino ako je sistemski sistolni krvni pritisak viši od 85 mm Hg. Nije pokazano da bosentan ima koristan uticaj na izlječenje postojećih ulkusa na prstima.

### Funkcija jetre

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

**Vrednosti aminotransferaza jetre moraju biti izmerene pre početka terapije i kasnije u mesečnim intervalima za vreme trajanja terapije lekom Cascata. Pored toga, vrednosti aminotransferaza jetre moraju biti izmerene 2 nedelje nakon bilo kog povećanja doze.**

### Preporuke u slučaju povećanja vrednosti ALT/AST

| ALT/AST vrednosti                         | Preporuke za lečenje i praćenje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $> 3 \text{ i } \leq 5 \times \text{ULN}$ | Rezultat treba da bude potvrđen drugim testom za jetru; ako je potvrđen, odluka o nastavku terapije lekom Cascata, verovatno uz smanjenu dozu, ili prekidu primene leka Cascata (videti odeljak 4.2) treba da se donese na individualnoj osnovi. Praćenje vrednosti aminotransferaza treba da se nastavi najmanje svake 2 nedelje. Ako se vrednosti aminotransferaza vrate na vrednosti pre terapije, treba razmotriti nastavak ili ponovno uvođenje leka Cascata u skladu sa uslovima opisanim u nastavku. |
| $> 5 \text{ i } \leq 8 \times \text{ULN}$ | Rezultat treba da bude potvrđen drugim testom za jetru: ako je potvrđen, terapija treba da se zaustavi i vrednosti aminotransferaza prate najmanje svake 2 nedelje. Ako se vrednosti aminotransferaza vrate na vrednosti pre terapije, treba razmotriti ponovno uvođenje leka Cascata u skladu sa uslovima opisanim u nastavku.                                                                                                                                                                             |
| $> 8 \times \text{ULN}$                   | Terapija se mora prekinuti i ponovno uvođenje leka Cascata ne treba razmatrati.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

**U slučaju udruženih kliničkih simptoma oštećenja jetre, tj. mučnine, povraćanja, groznice, bola u abdomenu, žutice, neuobičajene letargije ili zamora, sindroma sličnog gripu (artralgija, mialgija, groznica), terapija se mora prekinuti i ponovno uvođenje leka Cascata ne treba razmatrati.**

#### Ponovno uvođenje terapije

Ponovno uvođenje terapije lekom Cascata treba da bude razmotreno jedino ako potencijalne koristi od terapije lekom Cascata prevazilaze potencijalne rizike i kada su vrednosti aminotransferaza jetre u okviru vrednosti pre terapije. Savet hepatologa se preporučuje. Ponovno uvođenje mora pratiti smernice opisane u odeljku 4.2. **Vrednosti aminotransferaza moraju zatim biti proveravane unutar 3 dana posle ponovnog uvođenja, zatim ponovo posle sledeće 2 nedelje, a zatim u skladu sa preporukama prethodno navedenim.**

ULN = *Upper Limit of Normal* (gornja granica normalne vrednost)

### Koncentracija hemoglobina

Lečenje bosentanom je bilo udruženo sa dozno-zavisnim smanjenjima koncentracije hemoglobina (videti odeljak 4.8). U placebo kontrolisanim studijama, smanjenja koncentracije hemoglobina povezana sa

bosentanom nisu bila progresivna, i stabilizovala su se nakon 4-12 nedelja terapije. Preporučuje se proveravanje koncentracije hemoglobina pre početka terapije, svakog meseca tokom prva 4 meseca i zatim kvartalno. Ako se javi klinički značajno smanjenje koncentracije hemoglobina, potrebno je preduzeti dalju procenu i ispitivanje radi utvrđivanja uzroka i potrebe za specifičnim lečenjem. U postmarketinškom periodu praćenja, bili su prijavljeni slučajevi anemije koji su zahtevali transfuziju eritrocita (videti odeljak 4.8).

#### Žene u reproduktivnom periodu

S obzirom da lek Cascata može učiniti hormonske kontraceptive neefikasnim, a uzimajući u obzir rizik da se plućna arterijska hipertenzija pogoršava tokom trudnoće, kao i teratogene efekte primećene kod životinja:

- Terapija lekom Cascata ne sme biti započeta kod žena u reproduktivnom periodu osim ako ne praktikuju upotrebu efikasnih mera kontracepcije i rezultat testa za utvrđivanje trudnoće pre početka terapije je negativan.
- Hormonski kontraceptivi ne mogu biti jedina mera kontracepcije tokom terapije lekom Cascata.
- Mesečni testovi za utvrđivanje trudnoće se preporučuju tokom terapije radi ranog otkrivanja trudnoće.

Za više informacija, videti odeljke 4.5 i 4.6.

#### Okluzivna bolest plućnih vena

Slučajevi edema pluća su bili prijavljeni sa vazodilatatorima (uglavnom prostaciklinima) kada su se koristili kod pacijenata sa okluzivnom bolešću plućnih vena. Zato, ukoliko se znakovi plućnog edema jave kada se lek Cascata primenjuje kod pacijenata sa PAH-om, mogućnost udružene okluzivne bolesti vena treba razmotriti. U postmarketinškom periodu praćenja bile su retke prijave edema pluća kod pacijenata lečenih bosentanom, kod kojih je postojala sumnja na dijagnozu okluzivne bolesti plućnih vena.

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

Nije sprovedena specifična studija kod pacijenata sa plućnom hipertenzijom i istovremenom disfunkcijom leve komore. Međutim, 1611 pacijenata (804 pacijenta na terapiji bosentanom i 807 pacijenata koji su primali placebo) sa teškom hroničnom srčanom insuficijencijom (engl. *Chronic Heart Failure*, CHF) je bilo na terapiji u prosečnom trajanju od 1,5 godine u placebo kontrolisanoj studiji (studija AC-052-301/302 [ENABLE-1&2]). U ovoj studiji bila je povećana incidencija hospitalizacije zbog CHF za vreme prvih 4-8 nedelja lečenja bosentanom, koja je mogla biti rezultat retencije tečnosti. U ovoj studiji retencija tečnosti se manifestovala ranim dobijanjem na težini, smanjenjem koncentracije hemoglobina i povećanjem incidencije edema nogu. Na kraju ove studije, nije bilo razlike u ukupnim hospitalizacijama zbog srčane insuficijencije niti mortaliteta između pacijenata koji su primali bosentan i onih koji su primali placebo. Zbog toga je preporučeno da pacijenti budu praćeni u slučaju pojave znakova retencije tečnosti (npr. povećanje telesne mase), naročito ukoliko istovremeno imaju tešku sistolnu disfunkciju. Ako se ovo javi, preporučuje se započinjanje terapije diureticima, ili je potrebno povećati dozu postojećih diuretika. Terapija diureticima treba da bude razmotrena kod pacijenata sa dokazanom retencijom tečnosti pre započinjanja terapije lekom Cascata.

#### Plućna arterijska hipertenzija udružena sa HIV infekcijom

Postoji ograničeno iskustvo kliničkih studija sa upotrebom leka Cascata kod pacijenata sa PAH-om udruženim sa HIV infekcijom, na terapiji antiretrovirusnim lekovima (videti odeljak 5.1). Studija interakcije između bosentana i kombinacije lopinavira + ritonavira kod zdravih ispitanika pokazala je povećane koncentracije bosentana u plazmi sa najvećim vrednostima u toku prva 4 dana terapije (videti odeljak 4.5). Kada se započinje terapija lekom Cascata kod pacijenata kojima su propisani inhibitori proteaze sa pojačivačem ritonaviriom, potrebno je sa posebnom pažnjom pratiti kako pacijent podnosi terapiju lekom Cascata na početku faze uvođenja, zbog rizika od hipotenzije, kao i vrednosti laboratorijskih testova funkcije jetre. Povećani dugoročni rizik od hepatotoksičnosti i hematoloških neželjenih dejstava ne može se isključiti kada se bosentan primenjuje u kombinaciji sa antiretrovirusnim lekovima. Zbog potencijala za interakcije koje su vezane za indukcioni efekat bosentana na CYP450 (videti odeljak 4.5), koji može uticati na

efikasnost antiretroviralne terapije, ove pacijente takođe treba pažljivo pratiti u pogledu njihove HIV infekcije.

#### Plućna hipertenzija kao posledica hronične opstruktivne bolesti pluća, HOBP (engl. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD*)

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

#### Istovremena primena sa drugim lekovima

Istovremena primena leka Cascata i ciklosporina A je kontraindikovana (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Istovremena primena leka Cascata sa glibenklamidom, flukonazolom i rifampicinom se ne preporučuje. Za više informacija videti odeljak 4.5.

Istovremenu primenu inhibitora CYP3A4 i CYP2C9 sa lekom Cascata treba izbegavati (videti odeljak 4.5).

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

Bosentan je induktor citohroma P450 (CYP) izoenzima CYP2C9 i CYP3A4. *In vitro* podaci takođe ukazuju na indukciju CYP2C19. Posledično, koncentracije u plazmi supstanci metabolizovanih ovim izoenzimima biće smanjene kada se istovremeno primene sa lekom Cascata. Mogućnost izmene efikasnosti lekova koji se metabolišu ovim izoenzimima treba razmotriti. Doziranje ovih lekova treba prilagoditi nakon uvođenja, promene doze ili prekida istovremene terapije lekom Cascata.

Bosentan se metaboliše preko CYP2C9 i CYP3A4. Inhibicija ovih izoenzima može povećati koncentraciju bosentana u plazmi (videti „Ketokonazol”). Uticaj CYP2C9 inhibitora na koncentraciju bosentana nije bio ispitan. Kombinaciju treba primeniti sa oprezom.

*Flukonazol i drugi inhibitori CYP2C9 i CYP3A4:* Istovremena primena sa flukonazolom, koji inhibira uglavnom CYP2C9, ali do određenog stepena i CYP3A4, može voditi velikom povećanju koncentracije bosentana u plazmi. Ne preporučuje se primena ove kombinacije. Iz istog razloga ne preporučuje se istovremena primena snažnog inhibitora CYP3A4 (kao što su ketokonazol, itraconazol ili ritonavir) kao i inhibitora CYP2C9 (kao što je vorikonazol) sa lekom Cascata.

*Ciklosporin A:* istovremena primena leka Cascata i ciklosporina A (inhibitora kalcineurina) je kontraindikovana (videti odeljak 4.3). Kod istovremene primene, početne koncentracije bosentana bile su približno 30 puta veće od onih izmerenih samo sa bosentanom. U stanju ravnoteže, koncentracije bosentana u plazmi bile su 3 do 4 puta veće nego samo sa bosentanom. Mehanizam ove interakcije je najverovatnije inhibicija preuzimanja bosentana u hepatocite, posredovanog transportnim proteinima, koju prouzrokuje ciklosporin. Koncentracije ciklosporina A (CYP3A4 supstrat) u krvi smanjile su se za približno 50%. Ovo je najverovatnije posledica indukcije CYP3A4 izazvane bosentanom.

*Takrolimus, sirolimus:* istovremena primena takrolimusa ili sirolimusa i leka Cascata nije bila ispitana kod ljudi, ali istovremena primena takrolimusa ili sirolimusa i bosentana može dovesti do povećanja koncentracije bosentana u plazmi po analogiji sa istovremenom primenom ciklosporina A. Istovremeno lek Cascata može smanjiti koncentracije takrolimusa i sirolimusa u plazmi. Zbog toga, istovremena primena leka Cascata i takrolimusa ili sirolimusa se ne preporučuje. Pacijente kod kojih je potrebna primena ove kombinacije treba pažljivo pratiti zbog pojave neželjenih dejstava vezanih za lek Cascata i za koncentracije takrolimusa ili sirolimusa u krvi.

*Glibenklamid:* istovremena primena bosentana u dozi od 125 mg dva puta dnevno tokom 5 dana smanjila je koncentracije glibenklamida (CYP3A4 supstrat) u plazmi za 40%, sa mogućim značajnim smanjenjem hipoglikemijskog efekta. Koncentracije bosentana u plazmi bile su takođe smanjene za 29%. Pored toga,

povećana incidencija povećanih vrednosti aminotransferaza je bila primećena kod pacijenata koji su primali istovremenu terapiju. Oba leka, i glibenklamid i bosentan inhibiraju pumpu za izlučivanje žučnih soli, što može da objasni povećane vrednosti aminotransferaze. Zbog toga, ova kombinacija lekova ne treba da se primenjuje. Nema dostupnih podataka o lek-lek interakcijama sa drugim derivatima sulfoniluree.

**Rifampicin:** istovremena primena bosentana u dozi od 125 mg dva puta dnevno sa rifampicinom, snažnim induktorom CYP2C9 i CYP3A4 kod 9 zdravih ispitanika tokom 7 dana, smanjila je koncentracije bosentana u plazmi za 58%, a u pojedinim slučajevima i do skoro 90%. Kao rezultat, značajno smanjenje dejstva bosentana se očekuje kada se primeni istovremeno sa rifampicinom. Istovremena primena rifampicina i leka Cascata se ne preporučuje. Iako nema dostupnih podataka za druge CYP3A4 induktore, npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin i kantarion, očekuje se smanjenje sistemske izloženosti bosentanu kod njihove istovremene primene. Klinički značajno smanjenje efikasnosti se ne može isključiti.

**Lopinavir + ritonavir (i drugi inhibitori proteaze pojačani ritonavinom):**

Istovremena primena 125 mg bosentana dva puta dnevno sa 400 mg lopinavira i 100 mg ritonavira dva puta dnevno, tokom 9,5 dana kod zdravih ispitanika, dala je početne koncentracije bosentana u plazmi koje su bile približno 48 puta veće od onih izmerenih nakon primene samo bosentana. Devetog dana, koncentracije bosentana u plazmi bile su približno 5 puta veće nego pri primeni samo bosentana. Uzrok ove interakcije je najverovatnije inhibicija preuzimanja u hepatocite, posredovana transportnim proteinima, i inhibicija CYP 3A4, izazvane ritonavinom, koje smanjuju klirens bosentana. Pri istovremenoj primeni sa lopinavirom i ritonavinom ili sa drugim inhibitorima proteaze pojačanim ritonavinom, potrebno je da se prati podnošljivost leka Cascata.

Nakon istovremene primene bosentana tokom 9,5 dana, izloženost lopinaviru i ritonaviru u plazmi se smanjila na koncentraciju, koja nije bila klinički značajna (za približno 14%, odnosno 17%). Međutim, puna indukcija od strane bosentana možda nije bila dostignuta, te dalje smanjenje inhibitora proteaze nije moguće isključiti. Preporučuje se odgovarajuće praćenje terapije HIV infekcije. Slični efekti se mogu očekivati sa drugim inhibitorima proteaze pojačanim ritonavinom (videti odeljak 4.4).

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

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

**Varfarin:** istovremena primena 500 mg bosentana dva puta dnevno tokom 6 dana smanjila je koncentracije u plazmi i S-varfarina (CYP2C9 supstrat) i R-varfarina (CYP3A4 supstrat) za 29%, odnosno 38%. Kliničko iskustvo sa istovremenom primenom bosentana sa varfarinom kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom nije pokazalo klinički značajne promene u vrednostima internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *International Normalized Ratio*, INR) ili dozi varfarina (između početne i krajnje vrednosti u kliničkim studijama). Pored toga, učestalost promena u dozi varfarina za vreme studija zbog promena vrednosti INR-a ili zbog neželjenih događaja bila je slična između pacijenata koji su primali bosentan i placebo. Nije potrebno prilagođavanje doze varfarina i sličnih oralnih antikoagulanasa u početku primene bosentana, ali intenzivno praćenje vrednosti INR-a je preporučljivo, naročito u početku lečenja bosentanom i kod povećanja doze.

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

**Ketokonazol:** istovremena primena bosentana u dozi od 62,5 mg dva puta dnevno sa ketokonazolom, snažnim inhibitorom CYP3A4, tokom 6 dana, povećala je koncentracije bosentana u plazmi približno 2 puta. Nije bilo neophodno prilagođavanje doze bosentana. Mada nije pokazano kroz *in vivo* studije, slična povećanja koncentracija bosentana u plazmi se očekuju sa drugim snažnim inhibitorima CYP3A4 (kao što su itraconazol ili ritonavir). Ipak, kada se kombinuje sa CYP3A4 inhibitorom, kod pacijenata koji su slabi metabolizeri CYP2C9, postoji rizik od većih povećanja koncentracija bosentana, koja mogu uzrokovati štetna neželjena dejstva.

**Epoprostenol:** ograničeni podaci dobijeni iz studije (AC-052-356, [BREATHE-3]) u kojoj je 10 pedijatrijskih pacijenata primalo kombinaciju bosentana i epoprosterona ukazuju da su posle primene obe, pojedinačne i ponovljene doze,  $C_{max}$  i PIK vrednosti bosentana bile slične kod pacijenata sa ili bez kontinuirane infuzije epoprosterona (videti odeljak 5.1).

**Sildenafil:** istovremena primena 125 mg bosentana dva puta dnevno (u stanju dinamičke ravnoteže) sa 80 mg sildenafilom tri puta dnevno (u stanju dinamičke ravnoteže) tokom 6 dana kod zdravih ispitanika dovelo je do smanjenja vrednosti PIK sildenafilom za 63% i povećanja vrednosti PIK bosentana za 50%. Preporučuje se oprez u slučaju istovremene primene.

**Tadalafil:** bosentan (u dozi od 125 mg dva puta dnevno) je smanjio sistemska raspoloživost tadalafilom (40 mg jednom dnevno) za 42% i vrednost  $C_{max}$  za 27% nakon istovremene primene višestrukih doza. Tadalafil nije uticao na raspoloživost (PIK i  $C_{max}$ ) bosentana ili njegovih metabolita.

**Digoksin:** istovremena primena 500 mg bosentana dva puta dnevno sa digoksinom, tokom 7 dana, smanjila je vrednosti PIK,  $C_{max}$  i  $C_{min}$  digoksina za 12%, 9%, odnosno 23%. Mogući mehanizam za ovu interakciju jeste indukcija P- glikoproteina. Za ovu interakciju je malo verovatno da je klinički značajna.

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija vršena su samo kod odraslih.

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

#### Trudnoća

Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (teratogenost, embriotoksičnost, videti odeljak 5.3). Ne postoje pouzdani podaci o upotrebi leka Cascata kod trudnica. Potencijalni rizik za ljude još uvek nije poznat. Lek Cascata je kontraindikovano tokom trudnoće (videti odeljak 4.3).

#### Upotreba kod žena u reproduktivnom periodu

Pre početka lečenja lekom Cascata kod žena u reproduktivnom periodu, potrebno je proveriti da nisu trudne, dati im odgovarajući savet o pouzdanim metodama kontracepcije, i započeti pouzdanu kontracepciju. Pacijenti i lekari koji propisuju lek moraju biti svesni da zbog potencijalnih farmakokinetičkih interakcija, lek Cascata može učiniti hormonske kontraceptive neefikasnim (videti odeljak 4.5). Zbog toga, žene u reproduktivnom periodu ne smeju da koriste hormonske kontraceptive (uključujući oralne, injekcione, transdermalne ili implantabilne oblike) kao jedinu metodu kontracepcije već moraju koristiti dodatnu ili drugu pouzdanu metodu kontracepcije. Ako postoji bilo kakva sumnja o tome koji kontraceptiv treba savetovati pojedinačnom pacijentu, preporučuje se konsultacija sa ginekologom. Zbog mogućeg izostanka dejstva hormonske kontracepcije tokom terapije lekom Cascata, i takođe imajući u vidu rizik da se plućna hipertenzija teško pogoršava u trudnoći, mesečni testovi za utvrđivanje trudnoće tokom terapije lekom Cascata se preporučuju kako bi omogućili rano otkrivanje trudnoće.

#### Dojenje

Nije poznato da li se bosentan izlučuje u majčino mleko. Ne preporučuje se dojenje tokom terapije lekom Cascata.

## Plodnost

Studije na životinjama su pokazale efekte na testise (videti odeljak 5.3). U studiji koja je ispitivala uticaj bosentana na funkciju testisa kod muškaraca sa PAH, 6 od ukupno 24 pacijenta (25%) je pokazalo smanjenu koncentraciju spermatozoida u odnosu na početne vrednosti za najmanje 50% nakon 6 meseci terapije bosentanom. Na osnovu ovih podataka i prekliničkih podataka, ne može se isključiti mogućnost da bosentan može imati štetan uticaj na spermatogenezu kod muškaraca. Kod dece muškog pola takođe ne može da se isključi dugoročan uticaj na plodnost nakon terapije bosentanom.

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

Nisu sprovedene specifične studije za procenu direktnog uticaja leka Cascata na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, lek Cascata može izazvati hipotenziju sa simptomima vrtoglavice, zamućenog vida ili sinkope što može da utiče na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

### **4.8. Neželjena dejstva**

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

Terapija bosentanom bila je udružena sa dozno-zavisnim povećanjima vrednosti aminotransferaza jetre i smanjenjima koncentracije hemoglobina (videti odeljak 4.4).

Neželjene reakcije primećene u 20 placebo kontrolisanih studija i postmarektinškom iskustvu sa bosentanom poređane su prema učestalosti koristeći sledeću konvenciju: veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); veoma retko ( $< 1/10000$ ); nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

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

| MedDRA klasifikacija sistema organa | Učestalost           | Neželjena dejstva                                                               |
|-------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Poremećaji krvi i limfnog sistema   | Često                | Anemija, smanjenje vrednosti hemoglobina, (videti odeljak 4.4)                  |
|                                     | Nepoznata učestalost | Anemija ili smanjenje vrednosti hemoglobina koje zahteva transfuziju eritrocita |
|                                     | Povremeno            | Trombocitopenija <sup>1</sup>                                                   |
|                                     | Povremeno            | Neutropenija, leukopenija <sup>1</sup>                                          |
| Poremećaji imunskog sistema         | Često                | Reakcije preosetljivosti (uključujući dermatitis, pruritus i osip) <sup>2</sup> |
|                                     | Retko                | Anafilaksa i/ili angioedem <sup>1</sup>                                         |
| Poremećaji nervnog sistema          | Veoma često          | Glavobolja <sup>3</sup>                                                         |
|                                     | Često                | Sinkopa <sup>1, 4</sup>                                                         |

| Poremećaji oka                                      | Nepoznata učestalost | Zamućen vid <sup>1</sup>                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kardiološki poremećaji                              | Često                | Palpitacije <sup>1, 4</sup>                                                                                                                                       |
| Vaskularni poremećaji                               | Često                | Naleti crvenila praćeni osećajem vrućine                                                                                                                          |
|                                                     | Često                | Hipotenzija <sup>1, 4</sup>                                                                                                                                       |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | Često                | Nazalna kongestija <sup>1</sup>                                                                                                                                   |
| Gastrointestinalni poremećaji                       | Često                | Gastroezofagealna refluksna bolest<br>Dijareja                                                                                                                    |
| Hepatobilijarni poremećaji                          | Veoma često          | Izmenjene vrednosti testova funkcije jetre (videti odeljak 4.4)                                                                                                   |
|                                                     | Povremeno            | Povećane vrednosti aminotransferaza udružene sa hepatitisom (uključujući moguće pogoršanje postojećeg hepatitisa) i/ili žuticom <sup>1</sup> (videti odeljak 4.4) |
|                                                     | Retko                | Ciroza jetre, insuficijencija jetre <sup>1</sup>                                                                                                                  |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                   | Često                | Eritem                                                                                                                                                            |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene        | Veoma često          | Edem, zadržavanje tečnosti <sup>5</sup>                                                                                                                           |

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

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

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

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

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

U postmarketinškom periodu praćenja, prijavljeni su retki slučajevi neobjašnjive ciroze jetre nakon produžene terapije bosentanom kod pacijenata sa višestrukim komorbiditetima i terapijama lekovima. Takođe je bilo i retkih prijava insuficijencije jetre. Ovi slučajevi podržavaju veliku važnost striktnog pridržavanja mesečnog rasporeda praćenja funkcije jetre tokom terapije bosentanom (videti odeljak 4.4).

### Pedijatrijska populacija

#### *Nekontrolisane kliničke studije kod pedijatrijskih pacijenata*

Bezbednosni profil u prvoj nekontrolisanoj pedijatrijskoj studiji sprovedenoj sa film tabletom (BREATHE-3: n = 19, medijana uzrasta 10 godina, [raspon 3 – 15 godina], otvoreno doziranje bosentana u dozi od 2 mg/kg dva puta dnevno; lečenje u trajanju od 12 nedelja) je bio sličan onom primećenom u pivotalnim studijama kod odraslih pacijenata sa PAH-om. U BREATHE-3, najčešće neželjene reakcije bile su naleti crvenila praćeni osećajem vrućine (21%), glavobolja i izmenjene vrednosti testova funkcije jetre (svaki 16%).

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

Bezbednosni profil u ovoj analizi objedinjenih podataka nekontrolisanih pedijatrijskih studija je bio sličan onom primećenom u pivotalnim studijama kod odraslih pacijenata sa PAH izuzev kod infekcija, koje su bile češće prijavljene nego kod odraslih (69,0% u odnosu na 41,3%). Ova razlika u učestalosti infekcije može biti delimično usled duže medijane vremena izloženosti pedijatrijske grupe (medijana 71,8 nedelja) u poređenju

sa grupom odraslih (medijana 17,4 nedelja). Najčešći neželjeni događaji su bili infekcije gornjeg respiratornog trakta (25%), plućna (arterijska) hipertenzija (20%), nazofaringitis (17%), pireksija (15%), povraćanje (13%), bronhitis (10%), bol u abdomenu (10%) i dijareja (10%). Nije bilo relevantne razlike u učestalosti neželjenih događaja među pacijentima starijim i mlađim od 2 godine, međutim ovo je zasnovano na samo 21 detetu mlađem od 2 godine, uključujući 6 pacijenata uzrasta od 3 meseca do 1 godine. Neželjeni događaji poremećaja funkcije jetre i anemije/smanjenja vrednosti hemoglobina se javilo kod 9% i 5% pacijenata.

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

#### Izmenjene vrednosti laboratorijskih analiza

##### *Izmenjene vrednosti testova funkcije jetre*

U ovom kliničkom programu, dozno-zavisna povećanja vrednosti aminotransferaza jetre su se generalno javljala tokom prvih 26 nedelja terapije, obično su se razvijala postepeno, i bila su uglavnom asimptomatska. U postmarketinškom periodu praćenja su bili prijavljeni retki slučajevi ciroze jetre i insuficijencije jetre.

Mehanizam ovog neželjenog dejstva je nejasan. Ova povećanja vrednosti aminotransferaza mogu da se povuku spontano u nastavku terapije sa dozom održavanja leka Cascata ili nakon smanjenja doze, ali prekid ili obustava mogu da budu neophodni (videti odeljak 4.4).

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

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

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

##### *Hemoglobin*

Smanjenje vrednosti hemoglobina do ispod 10 g/dL u odnosu na osnovnu vrednost prijavljeno je kod 8,0% pacijenata lečenih bosentanom i kod 3,9% pacijenata lečenih placebo (videti odeljak 4.4).

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

U FUTURE-4 studiji, 6 od 13 novorođenčadi sa PPHN, na terapiji bosentanom, je imalo smanjenje vrednosti hemoglobina sa vrednosti koje su bile u granicama normalnih vrednosti na početku terapije do vrednosti ispod donjih granica normalnih vrednosti tokom terapije.

## Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

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

Teško predoziranje može dovesti do pomenute hipotenzije zahtevajući aktivnu kardiovaskularnu podršku. Tokom postmarketinškog perioda praćenja prijavljen je jedan slučaj predoziranja sa 10000 mg bosentana kod adolescenta muškog pola. Imao je simptome mučnine, povraćanja, hipotenzije, vrtoglavice, znojenja i zamućenog vida. U potpunosti se oporavio u roku od 24 sata uz podršku za održavanje krvnog pritiska. Napomena: bosentan se ne može ukloniti dijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Antihipertenzivi; ostali antihipertenzivi

**ATC šifra:** C02KX01

### Mehanizam dejstva

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

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

Bosentan je u kompeticiji sa ET-1 i drugim ET peptida za vezivanje za oba receptora, ET<sub>A</sub> i ET<sub>B</sub>, sa neznatno većim afinitetom za ET<sub>A</sub> receptore (K<sub>i</sub> = 4,1-43 nanomola) nego za ET<sub>B</sub> receptore (K<sub>i</sub> = 38-730 nanomola). Bosentan je specifičan antagonista ET receptora, tj. ne vezuje se za druge receptore.

### Efikasnost

### *Animalni modeli*

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

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

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

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

Primarni parametar praćenja za svaku studiju bio je promena u pređenom putu nakon 6 minuta, nakon 12 nedelja terapije u prvoj studiji i nakon 16 nedelja u drugoj studiji. U obe studije lečenje bosentanom dovelo je do značajnog povećanja kapaciteta za vežbanje. Povećanja pređenog puta u odnosu na početnu vrednost ispravljena za placebo iznosila su 76 metara ( $p=0,02$ ; t-test) u studiji AC-052-351 i 44 metra ( $p=0,0002$ ; Mann-Whitney U test) u studiji AC-052-352. Razlike između dve grupe, 125 mg dva puta dnevno i 250 mg dva puta dnevno, nisu bile statistički značajne ali postignut je nešto bolji kapacitet za vežbanje u grupi koja je dobijala 250 mg dva puta dnevno.

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

U retrospektivnoj analizi pacijenata koji su odgovorili na terapiju (responderi), a koja se zasnivala na promenama u pređenom putu, WHO funkcionalnoj klasi i dispneji, kod 95 pacijenata koji su primali bosentan u dozi od 125 mg dva puta dnevno, u randomizovanoj placebo kontrolisanoj studiji, ustanovljeno je da je u 8. nedelji, 66 pacijenata imalo poboljšanje, 22 je bilo stabilno a 7 je imalo pogoršanje. Od 22 pacijenta čije je stanje bilo stabilno nakon 8 nedelja kod njih 6 je došlo do poboljšanja u nedeljama 12/16, a kod 4 je došlo do pogoršanja u odnosu na početnu vrednost. Od 7 pacijenata kod kojih je došlo do pogoršanja u 8. nedelji, kod njih 3 je došlo do poboljšanja u nedelji 12/16, a kod 4 je došlo do pogoršanja u poređenju sa početnim vrednostima.

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

Tokom terapije bosentanom uočeno je smanjenje simptoma plućne arterijske hipertenzije. Merenje dispneje za vreme testa hodanja takođe je pokazalo da je došlo do poboljšanja kod pacijenata lečenih bosentanom. U AC-052-352 studiji, na početku terapije 92% od 213 pacijenata imalo je WHO funkcionalnu klasu III, a 8% klasu IV. Terapija bosentanom dovela je do poboljšanja WHO funkcionalne klase kod 42,4% pacijenata (i u 30,4% pacijenata koji su primali placebo). Ukupna promena WHO funkcionalne klase, u obe studije, bila je značajno bolja kod pacijenata na terapiji bosentanom, u poređenju sa onima koji su primali placebo. Terapija bosentanom bila je udružena sa značajnim smanjenjem brzine pogoršanja kliničke slike u 28. nedelji, u odnosu na placebo (10,7% u odnosu na 37,1%;  $p=0,0015$ ).

U randomizovanoj, dvostruko slepoj, multicentričnoj, placebo kontrolisanoj studiji (AC-052-364 [EARLY]), 185 PAH pacijenata WHO funkcionalne klase II (srednja početna vrednost pređenog puta šestominutnim hodaњem od 435 metara) primalo je bosentan u dozi od 62,5 mg dva puta dnevno tokom 4 nedelje, a zatim u dozi od 125 mg dva puta dnevno ( $n=93$ ) ili placebo ( $n=92$ ) tokom 6 meseci. Pacijenti u

studiji prethodno nisu primali terapiju za PAH (n=156) ili su bili na stabilnim dozama sildenafilu (n=29). Ko-primarni parametri praćenja uključivali su: promene u plućnom vaskularnom otporu (PVR) u odnosu na početne vrednosti i promene u pređenom putu za 6 minuta, posle 6 meseci terapije, u odnosu na placebo. Rezultati ispitivanja dati su u tabeli u nastavku.

|                                                             | PVR (dyn.s/cm <sup>5</sup> ) |                 | Pređeni put za 6 minuta (m) |                 |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|
|                                                             | Placebo (n=88)               | Bosentan (n=80) | Placebo (n=91)              | Bosentan (n=86) |
| Početna vrednost (PV); prosečna (SD-standardna devijacija)  | 802 (365)                    | 851 (535)       | 431 (92)                    | 443 (83)        |
| Promena u odnosu na PV; prosečna (SD-standardna devijacija) | 128 (465)                    | -69 (475)       | -8 (79)                     | 11 (74)         |
| Efekat terapije                                             | -22,6%                       |                 | 19                          |                 |
| 95% CI                                                      | -34, -10                     |                 | -4,42                       |                 |
| P-vrednost                                                  | < 0,0001                     |                 | 0,0758                      |                 |

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

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

Dugoročni podaci su dobijeni od svih 173 pacijenta koji su lečeni bosentanom u kontrolisanoj fazi i/ili koji su sa placebo prešli na bosentan u produženoj otvorenoj fazi lečenja u studiji EARLY. Srednje trajanje izloženosti bosentanu iznosilo je 3,6 +/- 1,8 godina (do 6,1 godinu), pri čemu je 73% pacijenata lečeno najmanje 3 godine, a 62 % najmanje 4 godine. U otvorenom delu studije pacijenti su, po potrebi, mogli dobiti dodatnu terapiju za PAH. Većina pacijenata imala je idiopatsku ili naslednu plućnu arterijsku hipertenziju (61%). Ukupno, 78% pacijenata ostalo je u WHO funkcionalnoj klasi II. *Kaplan-Meier*-ove procene preživljavanja iznosile su 90% i 85% posle 3 odnosno 4 godine nakon početka terapije. Za isto vreme, kod 88% i 79% pacijenata nije došlo do pogoršanja PAH (definisano kao smrtni ishod iz bilo kog razloga, transplantacija pluća, atrijska septostomija ili započinjanje intravenske ili supkutane primene prostanoida). Relativni doprinosi prethodne terapije placebo u dostruko-slepoj fazi studije kao i drugih lekova uvedenih tokom odgovornog perioda produžetka terapije, nisu poznati.

U prospektivnoj, multicentričnoj, randomizovanoj, dvostruko-slepoj, placebo kontrolisanoj studiji (AC-052-405 [BREATHE-5]), pacijenti sa plućnom arterijskom hipertenzijom WHO funkcionalne klase III i *Eisenmenger*-ovom fiziologijom udruženom sa kongenitalnom bolešću srca primali su bosentan u dozi od 62,5 mg dva puta dnevno tokom 4 nedelje, zatim 125 mg dva puta dnevno tokom narednih 12 nedelja (n=37, od kojih je 31 imao pretežno desno-levi, bidirekcionni šant). Primarni cilj studije bio je da se pokaže da bosentan nije pogoršao hipoksemiju. Posle 16 nedelja, prosečna saturacija kiseonikom se povećala u grupi koja je primala bosentan za 1,0% (95% CI – 0,7% - 2,8%) u poređenju sa grupom koja je dobijala placebo (n=17 pacijenata), što pokazuje da bosentan nije pogoršao hipoksemiju. Prosečan plućni vaskularni otpor bio je značajno smanjen u grupi koja je primala bosentan (dominantni efekat uočen je u podgrupi pacijenata sa bidirekcionnim srčanim šantom). Posle 16 nedelja, prosečno povećanje pređenog puta, za 6 minuta, u odnosu na placebo, iznosilo je 53 metra (p=0,0079), što ukazuje da je došlo do poboljšanja kapaciteta za vežbanje. Dvadeset i šest pacijenata nastavilo je da prima bosentan tokom produžene otvorene faze (AC-052-409) studije BREATHE-5, koja je trajala 24 nedelje (prosečno trajanje terapije bilo je 24,4 +/- 2,0 nedelje) i efikasnost je uglavnom bila održana.

Otvorena, nekomparativna studija (AC-052-362 [BREATHE-4]) sprovedena je kod 16 pacijenata sa PAH-om, WHO funkcionalne klase III, udruženom sa HIV infekcijom. Pacijenti su lečeni bosentanom u dozi od

62,5 mg dva puta dnevno tokom 4 nedelje, a zatim sa 125 mg dva puta dnevno tokom narednih 12 nedelja. Posle 16 nedelja lečenja, došlo je do značajnog poboljšanja kapaciteta za vežbanje u odnosu na početne vrednosti prosečno povećanje 6-minutnog pređenog puta iznosilo je 91,4 metra (u odnosu na 332,6 metara koliko je iznosio prosečan pređeni put na početku ( $p < 0,001$ )). Ne može se izvesti formalan zaključak o uticaju bosentana na efikasnost antiretrovirusne terapije (videti odeljak 4.4).

Ne postoje studije koje bi pokazale povoljno dejstvo bosentana na preživljavanje pacijenata. Međutim, dugoročni status je praćen kod 235 pacijenata lečenih bosentanom u dve dugotrajne, pivotalne, placebo kontrolisane studije (AC-052-351 i AC-052-352) i/ili otvorenim nekontrolisanim produžecima ovih studija. Srednje trajanje izloženosti bosentanu iznosilo je 1,9 godina  $\pm$  0,7 godina (min: 0,1 godina; max: 3,3 godine) a pacijenti su praćeni u proseku 2,0  $\pm$  0,6 godina. Većina pacijenata imala je primarnu plućnu hipertenziju (72%) i WHO funkcionalnu klasu III (84%). U celokupnoj populaciji pacijenata, *Kaplan-Meier*-ove procene preživljavanja iznosile su 93% i 84% posle 1, odnosno 2 godine od početka lečenja bosentanom. Procenjeno preživljavanje bilo je manje u podgrupi pacijenata sa PAH usled sistemske skleroze. Na dobijene rezultate, kod 43/235 pacijenata, mogla je uticati i primena epoprostenola.

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

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

Bosentan, u obliku film tableta, ispitivan je u otvorenoj nekontrolisanoj studiji na 19 pedijatrijskih pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom, uzrasta od 3 do 15 godina. Studija je primarno dizajnirana kao farmakokinetička studija (videti odeljak 5.2). Pacijenti su imali primarnu plućnu hipertenziju (10 pacijenata) ili plućnu arterijsku hipertenziju povezanu sa kongenitalnim srčanim bolestima (9 pacijenata) i imali su WHO funkcionalne klase II ( $n=15$  pacijenata, 79%) ili III ( $n=4$  pacijenta, 21%) na početku studije. Pacijenti su bili podeljeni u tri grupe prema telesnoj masi i primali bosentan u dozi od 2 mg/kg tokom 12 nedelja. Polovina pacijenata u svakoj grupi je već primala intravenski epoprostenolom i doza epoprostenola je ostala nepromenjena tokom trajanja studije.

Hemodinamski parametri su određeni kod 17 pacijenata. Prosečno povećanje srčanog indeksa iznosilo je 0,5 L/min/m<sup>2</sup> u odnosu na početne vrednosti, prosečno smanjenje plućnog arterijskog pritiska iznosilo je 8 mmHg, i prosečno smanjenje PVR je bilo 389 dyn·s·cm<sup>-5</sup>. Ova poboljšanja hemodinamskih parametara u odnosu na početnu vrednost bila su slična sa ili bez istovremene primene epoprostenola. Promene u parametrima testa fizičkog opterećenja u 12. nedelji terapije, bile su veoma varijabilne i nisu bile statistički značajne.

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

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

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

U ovoj otvorenoj randomizovanoj studiji sa disperzibilnim tabletama bosentana u dozi od 32 mg, 64 dece sa stabilnom PAH uzrasta od 3 meseca do 11 godina je bilo randomizovano na terapiju bosentanom u trajanju od 24 nedelje dozom od 2 mg/kg dva puta na dan ( $n=33$ ) ili 2 mg/kg tri puta na dan ( $n=31$ ). Od toga 43 (67,2%) su bili  $\geq 2$  godine do 11 godina uzrasta, 15 (23,4%) su bili između 1 i 2 godine i 6 (9,4%) su bili između 3 meseca i 1 godine. Studija je primarno dizajnirana kao farmakokinetička studija (videti odeljak 5.2)

i parametri praćenja efikasnosti su bili samo eksploratorni. Etiologija PAH u skladu sa *Dana Point* klasifikacijom, je uključivala idiopatsku PAH (46%), naslednu PAH (3%), udruženu PAH posle korektivne operacije na srcu (38%) i PAH udruženu sa urođenim srčanim oboljenjem sa sistemsko-pulmonalnim šantom, uključujući *Eisenmenger*-ov sindrom (13%). Pacijenti su bili u WHO funkcionalnoj klasi I (n=19 pacijenata, 29%), klasi II (n=27 pacijenata, 42%) ili klasa III (n=18 pacijenata, 28%) na početku ispitivanja. Pri ulasku u studiju, pacijenti su primali terapiju za PAH (najčešće PDE-5 inhibitor – sildenafil) u monoterapiji (35,9%), bosentan u monoterapiji (10,9%) i kombinaciju bosentana, iloprosta i sildenafilila kod 10,9% pacijenata i nastavili su svoju terapiju za PAH tokom studije.

Na početku studije, manje od polovine pacijenata uključenih u studiju (45,3%=29/64) lečeno je bosentanom u monoterapiji, bez kombinacije sa drugim lekovima za PAH. Na monoterapiji bosentanom je ostalo 40,6% (26/64) tokom 24 nedelje ispitivanja bez pogoršanja PAH. Analizom celokupne uključene populacije (64 pacijenta) je pokazano da je većina ostala stabilna (bez pogoršanja) zasnovano na nepedijatrijskoj specifičnoj proceni funkcionalne klase prema WHO (97% dva puta na dan, 100% tri puta na dan) i ukupnom utisku kliničkog stanja (94% dva puta na dan, 93% tri puta na dan) tokom perioda terapije. *Kaplan-Meier*-ova procena preživljavanja bez događaja pogoršanja PAH-a (smrtni ishod, transplantacija pluća ili hospitalizacija zbog pogoršanja PAH) posle 24 nedelje je bila 96,9% u grupi koje primala lek dva puta dnevno, odnosno 96,7% u grupi koja je primala lek tri puta dnevno.

Nije bilo dokaza o bilo kakvoj kliničkoj koristi primene doze od 2 mg/kg tri puta dnevno u poređenju sa primenom doze od 2 mg/kg dva puta dnevno.

*Studija sprovedena kod novorođenčadi sa perzistentnom pulmonalnom hipertenzijom novorođenčeta (PPHN):*

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

Ovo je bila dvostruko slepa, placebo kontrolisana, randomizovana studija kod dece rođene pre termina ili dece rođene u terminu (gestacijska starost 36-42 nedelje) sa PPHN. Pacijenti sa suboptimalnim odgovorom na inhalirani azot-oksidi (engl. *Inhaled nitric oxide*, iNO), uprkos najmanje 4 sata kontinuirane terapije, su primali bosentan disperzibilne tablete u dozi od 2 mg/kg dva puta na dan (N=13) ili placebo (N=8) putem nazogastrične sonde kao dodatnu terapiju uz iNO do kompletne obustave iNO ili do neuspeha terapije (definisano kao potreba za ekstrakorporalnom membranskom oksigenacijom (ECMO) ili uvođenjem alternativnog pulmonalnog vazodilatatora) i to najduže 14 dana.

Medijana vremena izloženosti ispitivanom lečenju bila je 4,5 dana (raspon: 0,5 – 10,0) u grupi koja je primala bosentan i 4,0 dana (raspon: 2,5 – 6,5) u grupi koja je primala placebo.

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

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

#### *Kombinacija sa epoprostenolom*

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

### *Sistemska skleroza sa ulkusima na prstima*

Dve randomizovane, dvostruko-slepe, multicentrične, placebo kontrolisane studije su sprovedene na 122 (studija AC-052-401, [RAPIDS-1]) i 190 (studija AC-052-331 [RAPIDS-2]) odraslih pacijenata sa sistemskom sklerozom i ulkusima na prstima (bilo da postoje ulkusi na prstima ili su postojali tokom prethodne godine). U studiji AC-052-331, pacijenti su morali da imaju najmanje jedan ulkus u skorije vreme, a 85% pacijenata u ove dve studije imalo je aktivne ulkuse na prstima pre početka terapije. Posle 4 nedelje primene bosentana u dozi od 62,5 mg dva puta dnevno, u obe studije doza održavanja iznosila je 125 mg dva puta dnevno. Trajanje dvostruko slepe terapije bilo je 16 nedelja u studiji AC-052-401 i 24 nedelje u studiji AC-052-331.

Druge terapije za sistemsku sklerozu i ulkuse na prstima bile su dozvoljene ukoliko se nisu menjale u kontinuitetu najmanje 1 mesec pre početka primene bosentana i tokom dvostruko slepog perioda studije.

Primarni parametar praćenja u obe studije bio je broj novih ulkusa na prstima na kraju studije u odnosu na početne vrednosti. Kod terapije bosentanom bilo je manje novih ulkusa na prstima u poređenju sa placebo. U studiji AC-052-401, tokom 16-to nedeljnog dvostruko slepog perioda, kod pacijenata u bosentan grupi pojavilo se u proseku 1,4 nova ulkusa na prstima u odnosu na 2,7 nova ulkusa na prstima u grupi koja je primala placebo ( $p=0,0042$ ). U studiji AC-052-331, tokom 24 nedeljnog dvostruko slepog perioda, odgovarajuće vrednosti bile su 1,9 odnosno 2,7 novih ulkusa u grupi koja je primala bosentan odnosno placebo ( $p=0,0351$ ). U obe studije, pokazano je da je manje verovatno da pacijenti na bosentanu razviju višestruke ulkuse na prstima tokom terapije i da je kod njih potrebno duže vreme za razvoj svakog sledećeg ulkusa nego kod pacijenata koji su primali placebo. Efekat bosentana na smanjenje broja novih ulkusa bio je izraženiji kod pacijenata koji su imali višestruke ulkuse na prstima.

Ni u jednoj od ove dve studije nije uočeno da bosentan ima uticaja na vreme zarastanja ulkusa na prstima.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Farmakokinetika bosentana je ispitana uglavnom na zdravim ispitanicima. Ograničeni podaci za odrasle pacijente sa plućnom arterijskom hipertenzijom pokazuju približno 2 puta veću izloženost bosentanu kod pacijenata nego kod zdravih odraslih ispitanika.

Kod zdravih ispitanika, bosentan pokazuje dozno- i vremenski-zavisnu farmakokinetiku. Klirens i volumen distribucije se smanjuju sa povećanjem intravenskih doza i povećavaju se sa vremenom. Nakon oralne primene, sistemska izloženost je proporcionalna dozi sve do doze od 500 mg. Sa većim oralnim dozama  $C_{max}$  i PIK se povećavaju manje nego što je proporcionalno datoj dozi.

### Resorpcija

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

### Distribucija

Bosentan se vezuje za proteine plazme u velikom stepenu ( $> 98\%$ ), uglavnom za albumin. Bosentan ne prodire u eritrocite.

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

### Biotransformacija i eliminacija

Posle pojedinačne intravenske doze od 250 mg, klirens je bio 8,2 L/h. Terminalno poluvreme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) bilo je 5,4 sati.

Nakon višestrukog doziranja, koncentracije bosentana u plazmi smanjuju se postepeno do 50%-65% koncentracije u plazmi nakon primene pojedinačne doze. Ovo smanjenje je verovatno posledica autoindukcije enzima jetre. Stanje dinamičke ravnoteže se postiže za 3-5 dana.

Bosentan se eliminiše putem žuči nakon metabolizma u jetri pomoću citohroma P450, izoenzima CYP2C9 i CYP3A4. Manje od 3% primenjene oralne doze se izlučuje urinom.

Bosentan formira tri metabolita i samo jedan od njih je farmakološki aktivan. Ovaj metabolit se uglavnom izlučuje nepromenjen putem žuči. Kod odraslih pacijenata, izloženost aktivnom metabolitu je veća nego kod zdravih ispitanika. Kod pacijenata saolestazom, izloženost aktivnom metabolitu može biti povećana.

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

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

#### Farmakokinetika kod posebnih populacija

Na osnovu dostupnih podataka, ne očekuje se da će na farmakokinetiku bosentana, kod odraslih značajno uticati pol, telesna masa, rasa ili uzrast.

##### *Deca*

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

Studija AC-052-356 (BREATHE-3) je ispitivala farmakokinetiku pojedinačne i višestrukih oralnih doza bosentana u obliku film tableta, kod 19 dece uzrasta od 3 do 15 godina sa pulmonalnom arterijskom hipertenzijom (PAH) koji su na osnovu telesne mase primali dozu od 2mg/kg dva puta dnevno. U ovoj studiji, izloženost bosentana se vremenom smanjivala na način koji je u skladu sa poznatim svojstvima auto-indukcije bosentana. Prosečne vrednosti PIK (CV%) bosentana kod pedijatrijskih pacijenata koji su primali 31,25 mg, 62,5 mg ili 125 mg dva puta dnevno bile su 3496 (49), 5428 (79) odnosno 6124 (27) nanograma·h/mL i samim tim niže od vrednosti 8149 (47) nanograma·h/mL utvrđene kod odraslih pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom koji su bili na dozi od 125 mg dva puta dnevno. U stanju dinamičke ravnoteže, sistemska izloženost kod pedijatrijskih pacijenata telesne mase 10-20 kg, 20-40 kg i > 40 kg iznosila je 43%, 67% odnosno 75% od sistemske izloženosti kod odraslih.

U drugoj farmakokinetičkoj studiji (AC-052-365 [FUTURE 1]), 36 pedijatrijskih pacijenata sa PAH, uzrasta od 2 do 11 godina, primalo je 2 i 4 mg/kg bosentana dva puta dnevno u obliku disperzibilnih tableta. Dozna proporcionalnost nije utvrđena. U stanju dinamičke ravnoteže koncentracije bosentana u plazmi bile su slične pri oralnim dozama od 2 i 4 mg/kg.  $PIK_{\tau}$  je iznosio 3577 nanograma·h/mL pri dozi od 2 mg/kg dva puta dnevno i 3371 nanograma·h/mL za dozu 4 mg/kg dva puta dnevno. Prosečna izloženost bosentanu kod pedijatrijskih pacijenata bila je oko jedne polovine izloženosti kod odraslih pacijenata pri dozi održavanja od 125 mg dva puta dnevno, ali je pokazano i veliko preklapanje sa izloženošću kod odraslih.

U studiji AC-052-373 (FUTURE 3), u kojoj su korišćene disperzibilne tablete, izloženost bosentanu kod pacijenata na terapiji sa 2 mg/kg dva puta na dan je bila uporediva onoj u FUTURE 1 studiji. U celokupnoj populaciji (n=31), primena doze od 2 mg/kg dva puta na dan je dovela do dnevne izloženosti leku od 8535 nanograma·h/mL;  $PIK_{\tau}$  je bila 4268 nanograma·h/mL (CV: 61%). Kod pacijenata uzrasta između 3 meseca i 2 godine, dnevna izloženost je bila 7879 nanograma·h/mL;  $PIK_{\tau}$  je bila 3939 nanograma·h/mL (CV: 72%). Kod pacijenata uzrasta između 3 meseca i 1 godine (n=2),  $PIK_{\tau}$  je bila 5914 nanograma·h/mL (CV: 85%) i kod pacijenata uzrasta između 1 i 2 godine (n=7),  $PIK_{\tau}$  je bila 3507 nanograma·h/mL (CV:70%). Kod pacijenata starijih od 2 godine (n=22) dnevna izloženost je bila 8820 nanograma·h/mL;  $PIK_{\tau}$  je bila 4,410 nanograma·h/mL (CV:58%). Doziranje bosentana od 2 mg/kg tri puta na dan nije povećavalo izloženost; dnevna izloženost je bila 7275 nanograma·h/mL (CV: 83%, n=27).

Na osnovu rezultata studija BREATHE-3, FUTURE 1 I FUTURE-3, izgleda da izloženost bosentanu dostiže plato pri nižim dozama kod pedijatrijskih pacijenata u odnosu na odrasle, i da doze veće od 2 mg/kg dva puta na dan (4 mg/kg dva puta dnevno ili 2 mg/kg tri puta dnevno) neće dovesti do veće izloženosti bosentanu kod pedijatrijskih pacijenata.

U studiji AC-052-391 (FUTURE 4) sprovedenoj kod novorođenčadi, koncentracije bosentana su se sporo i kontinuirano povećavale tokom prvog intervala doziranja, dovodeći do male izloženosti ( $PIK_{0-12}$  u punoj krvi: 164 nanograma·h/mL, n=11). U stanju dinamičke ravnoteže,  $PIK_{\tau}$  je bila 6,165 nanograma·h/mL (CV: 133%, n=7), koja je slična izloženosti uočenoj kod odraslih pacijenata sa PAH koji su primali 125 mg dva puta dnevno i uzimajući u obzir krv/plazma odnos distribucije od 0,6.

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

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa A) nisu uočene značajne promene u farmakokinetici bosentana. U stanju dinamičke ravnoteže  $PIK$  bosentana bila je za 9% veća a  $PIK$  aktivnog metabolita, Ro 48-5033, za 33% veća kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre u odnosu na zdrave ispitanike.

Uticaj umerenog oštećenja funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa B) na farmakokinetiku bosentana i njegovog primarnog metabolita Ro 48-5033 ispitan je u studiji u koju je bilo uključeno 5 pacijenata sa plućnom hipertenzijom udruženom sa portalnom hipertenzijom i oštećenjem funkcije jetre, *Child Pugh* klase B, i 3 pacijenta sa plućnom arterijskom hipertenzijom druge etiologije i normalnom funkcijom jetre. Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre *Child-Pugh* klase B, u stanju dinamičke ravnoteže srednja vrednost  $PIK$  (95% CI) bosentana bila je 360 (212-613) nanograma·h/mL, tj. 4,7 puta veća, a srednja vrednost  $PIK$  (95% CI) aktivnog metabolita Ro 48-5033 bila je 106 (58,4-192) nanograma·h/mL, tj. 12,4 puta veća nego kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre (bosentan: srednja vrednost  $PIK$  [95% CI]: 76,1 [9,07-638] nanograma·h/mL; Ro 48-5033: srednja vrednost  $PIK$  [95% CI] 8,57 [1,28-57,2] nanograma·h/mL). Iako je broj uključenih pacijenata bio ograničen i samim tim sa velikom varijabilnošću, ovi podaci ukazuju na značajno povećanu izloženost bosentanu i njegovom primarnom metabolitu, Ro 48-5033, kod pacijenata sa umerenim oštećenjem jetre (*Child-Pugh* klasa B).

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

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Studija karcinogenosti na miševima u trajanju od 2 godine je pokazala povećanu kombinovanu incidenciju hepatocelularnih adenoma i karcinoma kod mužjaka, ali ne i ženki, pri koncentracijama u plazmi koje su bile 2 do 4 puta veće od terapijskih kod ljudi. Kod pacova, oralna primena bosentana tokom 2 godine je dovela do malog ali značajnog povećanja kombinovane incidencije adenoma tiroidnih folikularnih ćelija i karcinoma kod mužjaka, ali ne i kod ženki, pri koncentracijama u plazmi koje su bile oko 9 do 14 puta veće od koncentracija postignutih pri primeni terapijskih doza kod ljudi. Bosentan nije pokazao znake genotoksičnosti u testovima genotoksičnosti. Postoje dokazi o blagom poremećaju hormonske ravnoteže

štitaste žlezde indukovane bosentanom kod pacova. Međutim, nema dokaza da bosentan utiče na funkciju štitaste žlezde (tiroksin, TSH) kod ljudi.

Nije poznat uticaj bosentana na funkciju mitohondrija.

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

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

U studijama ispitivanja uticaja bosentana na plodnost kod mužjaka i ženki pacova, nisu primećeni uticaji na broj spermatozoida, njihovu pokretljivost i vijabilnost, ili na sposobnost oplođenja ili plodnost pri izloženosti dozama koje su bile 21 odnosno 43 puta veće od očekivanih terapijskih vrednosti kod ljudi; takođe nije bilo neželjenih dejstava na razvoj embriona pre implantacije ili na samu implantaciju.

Blago povećanje incidencije tubularne atrofije testisa je primećeno kod pacova koji su dobijali bosentan oralnim putem u dozama od 125 mg/kg/dan (što je oko 4 puta više od maksimalne preporučene doze za ljude [engl. *maximum recommended human dose*, MRHD] i ujedno najmanja testirana doza) tokom dve godine ali ne i pri dozama do 1500 mg/kg/dan (što je oko 50 puta veće od MRHD) tokom 6 meseci. Tokom studija toksičnosti kod juvenilnih pacova, u kojoj su pacovi lečeni od 4. postpartalnog dana sve do odraslog doba, zabeležena su smanjenja apsolutne mase testisa i epididimisa i smanjen broj spermatozoida u epididimisu nakon odvikavanja. Doza bez štetnog efekta (engl. *No observed adverse effect level*, NOAEL) je bila 21 put (21. postpartalni dan) i 2,3 puta (69. postpartalni dan) veća u odnosu na terapijsku izloženost kod ljudi.

Međutim, nisu primećeni uticaji na opšti razvoj, rast, senzornu i kognitivnu funkciju, kao ni na reproduktivnu sposobnost pri izloženosti 7 puta (kod mužjaka) odnosno 19 puta (kod ženki) većoj od terapijske izloženosti kod ljudi na 21. postpartalni dan. U odraslom dobu (69. postpartalni dan) nisu primećeni uticaji bosentana pri izloženosti 1,3 puta (kod mužjaka) i 2,6 puta (kod ženki) većoj od terapijske izloženosti kod dece sa PAH.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

*Jezgro tablete:*

Celuloza, mikrokristalna

Natrijum-skrobglikolat (tip A)

Povidon

Magnezijum-stearat

*Film obloga tablete:*

Opadry® Yellow 03K520010:

- hipromeloza
- triacetin
- talk
- titan-dioksid (E171)
- gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)
- gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

### 6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

4 godine.

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

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

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

*Cascata, 62,5 mg, film tablete:*

Unutrašnje pakovanje je perforirani PVC-PE-PVdC/Alu blister koji sadrži 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 56 film tableta) i Uputstvo za lek.

*Cascata, 125 mg, film tablete:*

Unutrašnje pakovanje je perforirani PVC-PE-PVdC/Alu blister koji sadrži 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 56 film tableta) i Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

HEMOFARM AD VRŠAC

Beogradski put bb, Vršac

## **8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole:

*Cascata, film tablete, 56 x (62,5mg):* 515-01-01592-21-001

*Cascata, film tablete, 56 x (125mg):* 515-01-01593-21-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole:

*Cascata, film tablete, 56 x (62,5mg):* 19.10.2016.

*Cascata, film tablete, 56 x (125mg):* 19.10.2016.

Datum poslednje obnove dozvole:

*Cascata, film tablete, 56 x (62,5mg):* 14.04.2022.

*Cascata, film tablete, 56 x (125mg):* 14.04.2022.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

April 2022.