

Посоологија

Пулмонална артериска хипертензија

Третманот исклучиво треба да го започне и да го следи лекар со искуство во лечење РАН.

Возрасни

Кај возрасни пациенти, третманот со босентан треба да се започне во доза од 62,5 mg два пати на ден во времетраење од 4 недели, а потоа да се зголеми до дозата на одржување од 125 mg два пати на ден. Истите препораки важат при повторно воведување на босентан по прекин на терапијата (видете дел 4.4).

Педијатриска популација

Педијатриските фармакокинетички податоци покажаа дека концентрациите на босентан во плазмата кај деца со РАН на возраст од 1 до 15 години биле во просек пониски отколку кај возрасни пациенти и не се зголемиле со зголемување на дозата на босентан таблетите над 2 mg/kg телесна тежина или со зголемување на фреквенцијата на дозирање од два пати на ден на три пати на ден (видете дел 5.2). Зголемувањето на дозата или фреквенцијата на дозирање веројатно нема да доведе до зголемување на клиничката корист.

Врз основа на овие фармакокинетички резултати, кога се користи кај деца со РАН на возраст од 1 година и постари, препорачаната почетна доза и дозата на одржување е 2 mg/kg наутро и навечер.

Кај новороденчиња со перзистентна пулмонална хипертензија кај новороденчето (PPHN), не е евидентирана придобивката од босентан при терапија согласна со најдобрите медицински практики. Не може да се даде препорака за дозирање (видете дел 5.1 и 5.2).

Постапување во случај на клиничко влошување на РАН

Во случај на клиничко влошување (на пример, намалување на изоденото растојание во 6-минутен тест за најмалку 10%, споредено со растојанието измерено пред терапијата) и покрај терапијата со босентан од најмалку 8 недели (целната доза најмалку 4 недели), треба да се разгледаат алтернативни терапии. Меѓутоа, некои пациенти кои не покажуваат реакција после 8 недели од терапијата со босентан, можат да реагираат поволно по дополнителни 4 до 8 недели терапија.

Во случај на задоцнето клиничко влошување и покрај третманот со босентан (т.е., по неколку месечна терапија), третманот треба да се преиспита. Некои пациенти кои не реагираат добро на 125 mg босентан два пати на ден, може малку да го подобрат нивниот капацитет за физички вежби кога дозата се зголемува на 250 mg два пати на ден. Треба да се направи внимателна проценка на придобивките/ризиците, имајќи предвид дека токсичноста за црниот дроб зависи од дозата (видете дел 4.4 и 5.1).

Прекин на терапијата

Искуствата со нагло прекинување на босентанот кај пациенти со РАН се ограничени. Не се забележани докази за ефект на повторно појавување на симптоми. Сепак, за да се избегне можна појава на штетно клиничко влошување заради потенцијален ефект на повторно појавување на симптомите, треба да се размисли за постепено намалување на дозата (преположување на дозата од 7 дена). Се препорачува засилено следење за време на периодот на прекинување.

Доколку се донесе одлука за прекин на босентан, тоа треба да се направи постепено, додека се воведува алтернативна терапија.

Системска склероза со тековно дигитално улкусно заболување

Третманот исклучиво треба да го започне и да го следи лекар со искуство во лечење на системска склероза.

Возрасен

Третманот со таблетите босентан треба да се започне со доза од 62,5 mg два пати на ден, во времетраење од 4 недели, а потоа да се зголеми до дозата на одржување од 125 mg два пати на ден. Истите препораки важат при повторна употреба на босентан по прекин на терапијата (видете дел 4.4).

Искуството од контролираното клиничко испитување во оваа индикација е ограничено на 6 месеци (видете дел 5.1).

Реакцијата на пациентот на третманот и потребата од континуирана терапија треба редовно да се проценуваат. Треба да се направи внимателна проценка на придобивките/ризиците, земајќи ја во предвид токсичноста за црниот дроб предизвикана од босентан (видете дел 4.4 и 4.8).

Педијатриска популација

Нема податоци за безбедноста и ефикасноста кај пациенти помлади од 18 години. Нема достапни фармакокинетички податоци за таблетите босентан кои се однесуваат на мали деца со оваа болест.

Специјални популации

Хепатално оштетување

Босентан е контраиндициран кај пациенти со умерена до тешка дисфункција на црниот дроб (видете дел 4.3, 4.4 и 5.2). Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо оштетување на црниот дроб (т.е. Child-Pugh класа A) (видете дел 5.2).

Ренално оштетување

Не е потребно приспособување на дозата кај пациенти со ренално оштетување. Не е потребно приспособување на дозата кај пациенти кои се подложени на дијализа (видете дел 5.2).

Постари лица

Не е потребно приспособување на дозата кај пациенти на возраст над 65 години.

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексципиентите наведени во дел 6.1
- Умерено до тешко хепатално оштетување, т.е. Child-Pugh класа Б или Ц (видете дел 5.2)
- Основни вредности на аминотрансфери на црниот дроб, т.е. аспартат аминотрансфери (AST) и/или аланин аминотрансфери (ALT), повеќе од 3 пати поголеми од горната граница на нормалата (видете дел 4.4)
- Истовремена употреба со циклоспорин А (видете дел 4.5)
- Бременост (видете ги дел 4.4 и 4.6)
- Жени со потенцијал да забременат кои не користат сигурни методи на контрацепција (видете дел 4.4, 4.5 и 4.6)

4.4 Посебни предупредувања и мерки за претпазливост при употреба

Ефективноста на босентан не е утврдена кај пациенти со тешка PAH. Трансферот на терапија што се препорачува во тешка фаза на болеста (на пр. елопростенол) треба да се земе во предвид доколку клиничката состојба се влошува (видете дел 4.2).

Соодносот придобивки/ризичи од босентан не е утврден кај пациенти со функционален статус класа I на PAH според C3O.

Терапијата со босентан треба да се започне само доколку системскиот систолен крвен притисок е поголем од 85 mmHg.

Не е покажано дека таблетите босентан имаат корисен ефект врз заздравувањето на



постојните дигитални улкуси.

Функција на црниот дроб

Зголемувањето на аминотрансферази на црниот дроб, т.е., аспарат и аланин аминотрансферази (AST и/или ALT), поврзани со босентан, зависат од дозата. Промените на ензимите на црниот дроб обично се појавуваат во текот на првите 26 недели од терапијата, но може да се појават и во напредната фаза на терапијата (види дел 4.8). Овие зголемувања може делумно да се должат на конкурентска инхибиција на елиминација на жолчните соли од хепатоцитите, но други механизми, кои не се јасно утврдени, веројатно се исто така вклучени во настанувањето на дисфункција на црниот дроб. Не е исклучена ни акумулација на босентан во хепатоцитите што доведува до цитолиза со потенцијално сериозно оштетување на црниот дроб, или имунолошки механизам. Ризикот од дисфункција на црниот дроб може да се зголеми и кога медицинските производи кои се инхибитори на пумпата за експорт на жолчни соли, на пример, рифампицин, глибенкламид и циклоспорин А (видете дел 4.3 и 4.5), се даваат заедно со босентан, но достапни се ограничени податоци.

Нивоа на аминотрансфераза на црниот дроб мора да се измерат пред започнување со терапијата и последователно во месечни интервали за времетраење на терапијата со таблетите босентан. Покрај тоа, нивоата на аминотрансфераза на црниот дроб мора да се мерат 2 недели по какво било зголемување на дозата.

Препораки во случај на покачувања на ALT/AST

Нивоа на ALT/AST

Терапија и препораки за следење

> 3 и ≤ 5 x ULN

Резултатот треба да се потврди со втор тест на црниот дроб; доколку се потврди, треба да се донесе одлука на индивидуална основа да се продолжи со таблетите босентан, потенцијално во редуцирана доза, или да се прекине употребата на таблетите босентан (видете дел 4.2). Следењето на нивоата на аминотрансфераза треба да се продолжи најмалку на секои 2 недели. Доколку нивоата на аминотрансфераза се вратат на вредностите пред започнување со терапијата, треба да се разгледа можноста за продолжување или повторно воведување на таблетите босентан според условите опишани подолу.

> 5 and ≤ 8 x ULN

Резултатот треба да се потврди со втор тест на црниот дроб; доколку се потврди, третманот треба да се прекине и да се следат нивоата на аминотрансфераза најмалку на секои 2 недели. Доколку нивоата на аминотрансфераза се вратат на вредностите пред терапијата, треба да се разгледа можноста за повторно воведување на таблетите босентан според условите опишани подолу.

> 8 x ULN

Третманот мора да се запре и не треба да се разгледува можноста за повторно воведување таблети босентан.

Во случај на присуство на други клинички симптоми на оштетување на црниот дроб, т.е. гадење, повраќање, треска, абдоминална болка, жолтица, необична летаргија или замор, синдром сличен на грип (артралгија, мијалгија, треска), терапијата мора да се прекине и не треба да се разгледува можноста за повторно воведување на таблетите босентан.

Повторно воведување терапијата

Повторното воведување терапија со таблетите босентан треба да се земе во предвид само доколку потенцијалните придобивки од третманот со таблетите босентан ги надминуваат потенцијалните ризици и кога нивоата на аминотрансфераза на црниот дроб се во рамките на вредностите пред терапијата. Се препорачува да се побара совет со хепатолог. Повторното воведување мора да биде во согласност со упатствата детално наведени во делот 4.2. Нивоата на аминотрансфераза потоа мора да се проверат во рок од 3 дена по повторното воведување, потоа повторно по 2 недели, а потоа според препораките погоре.



ULN = Горна граница на нормални вредности

Концентрација на хемоглобин

Третманот со босентан е поврзан со намалување на концентрацијата на хемоглобин поврзана со дозата (видете дел 4.8). Во плацебо-контролираните студии, намалувањата на концентрацијата на хемоглобин поврзани со босентан не биле прогресивни и се стабилизирале по првите 4–12 недели од терапијата. Се препорачува да се направи проверка на концентрацијата на хемоглобин пред почетокот на терапијата, секој месец во текот на првите 4 месеци, а потоа на секои три месеци. Доколку се појави клинички релевантно намалување на концентрацијата на хемоглобин, треба да се преземат понатамошни проценки и испитувања за да се утврди причината и потребата за специфичен третман. Пост-маркетиншки, пријавени биле случаи на анемија за која било потребна трансфузија на црвени крвни зрнца (видете дел 4.8).

Жени со потенцијал за раѓање

Бидејќи таблетите босентан може да предизвикаат неефикасност на хормоналните контрацептивни средства и земајќи го предвид ризикот од влошување на пулмоналната хипертензија за време на бременост, како и тератогените ефекти забележани кај животните:

- Терапијата со босентан не смее да биде иницирана кај жени со потенцијал за раѓање, освен ако тие користат сигурна контрацепција и резултатот од тестот за бременост пред терапијата е негативен.
- Хормоналните контрацептивни средства не смеат да бидат единствен метод на контрацепција за време на терапијата со босентан
- Месечни тестови за бременост се препорачуваат за време на третманот за да се овозможи рано откривање на бременоста

За дополнителни информации, видете дел 4.4 и 4.6.

Пулмонарно вено-оклузивно заболување

Случаи на белодробен едем се пријавени со вазодилататори (главно простациклини) кога се користат кај пациенти со пулмонарно вено-оклузивно заболување. Како резултат на тоа, доколку се појават знаци на белодробен едем при терапија со босентан на пациенти со РАН, треба да се разгледа можноста за поврзано вено-оклузивно заболување. Во пост-маркетиншки период, пријавени се ретки случаи на белодробен едем кај пациенти лекувани со босентан кои имале суспектна дијагноза на пулмонарно вено-оклузивно заболување.

Пациенти со пулмонална артериска хипертензија со истовремена слабост на левата комора

Нема спроведена специфична студија кај пациенти со пулмонална хипертензија и истовремена дисфункција на левата комора. Сепак, 1, 611 пациенти (804 пациенти лекувани со босентан, а 807 со плацебо) со тешка хронична срцева слабост (CHF) биле лекувани во времетраење со средна вредност од 1,5 години, во плацебо-контролирана студија (студија AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). Во оваа студија се зголемила инциденцата на хоспитализации поради CHF во текот на првите 4-8 недели од терапијата со босентан, што може да е резултат на задржување течности. Во студијата, задржувањето на течностите се манифестираше со рано зголемување на телесната тежина, намалена концентрација на хемоглобин и зголемена инциденца на едеми на нозете. На крајот на студијата, немало никаква разлика во целокупните хоспитализации за срцева слабост, ниту во смртноста помеѓу пациенти лекувани со босентан и плацебо. Како резултат на тоа, се препорачува пациентите да се следат за знаци на задржување течности (на пр. зголемување на телесната тежина), особено ако тие истовремено страдаат од тешка систолна дисфункција. Доколку се случи ова, се препорачува започнување со третман со диуретици или треба да се зголеми тековното дозирање со диуретици. Можноста за третман со диуретици треба да се разгледа кај пациенти со доказ за задржување течности пред почетокот на терапијата со босентан.



Пулмонална артериска хипертензија поврзана со ХИВ инфекција

Постои ограничено искуство со клиничка студија со употреба на босентан кај пациенти со РАН поврзани со ХИВ инфекција, лекувани со антиретровирусни медицински производи (видете дел 5.1). Студија за интеракција помеѓу босентан и лопинавир+ритонавир кај здрави пациенти покажале зголемена концентрација на босентан во плазмата, со максимално ниво во текот на првите 4 дена од терапијата (видете дел 4.5). Кога се започнува лечењето со босентан кај пациенти кои имаат потреба од инхибитори на протеаза помогнати со ритонавир, толерантноста на босентан на пациентот треба внимателно да се следи со посебно внимание, на почетокот на фазата на воведување, за ризикот од хипертензија и тестови на функцијата на црниот дроб. Зголемењот долгорочен ризик од хепатална токсичност и хематолошки несакани дејства не може да се исклучи кога босентанот се користи во комбинација со антиретровирусни медицински производи. Поради потенцијалот за интеракции поврзани со индуцирачкиот ефект на босентан врз CYP450 (видете дел 4.5), што може да влијае на ефикасноста на антиретровирусната терапија, овие пациенти треба исто така внимателно да се следат во врска со нивната ХИВ инфекција.

Пулмонална хипертензија секундарна на хронична опструктивна белодробна болест (ХОББ)

Безбедноста и толерантноста на босентан била испитувана во истражувачко не-контролирано испитување, во времетраење од 12 недели кај 11 пациенти со пулмонална хипертензија секундарна на тешка ХОББ (фаза III од класификацијата GOLD). Било забележано зголемување на минутната вентилација и намалување на заситеноста со кислород, а најчест несакан настан бил диспнеа, која се повлекла по прекинување на босентанот.

Истовремена употреба со други медицински производи

Истовремената употреба на босентан и циклоспорин А е контраиндицирана (видете дел 4.3 и 4.5).

Не се препорачува истовремена употреба на босентан со глибенкламид, флуконазол и рифамицин. За дополнителни информации, видете дел 4.5.

Треба да се избегнува истовремена употреба на CYP3A4 инхибитор и на CYP2C9 инхибитор со босентан (видете дел 4.5).

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Босентан е индуктор на цитохром P450 (CYP) изоензими CYP2C9 и CYP3A4. *In vitro* податоците, исто така, покажуваат на индукција на CYP2C19. Како резултат на тоа, концентрацијата на супстанциите метаболизирани од овие изоензими во плазмата ќе се намали при истовремена употреба на босентан. Треба да се земе предвид можноста за изменета ефикасност на медицинските производи метаболизирани од овие изоензими. Дозата на овие производи можеби ќе треба да се приспособи по започнување, при промена на дозата или при прекинување на истовремениот третман со босентан.

Босентан се метаболизира со CYP2C9 и CYP3A4. Инхибиција на овие изоензими може да ја зголеми концентрацијата на босентан во плазмата (види кетоназол). Влијанието на CYP2C9 инхибиторите на концентрацијата на босентан не е проучено. Комбинацијата треба да се употребува со претпазливост.

Флуконазол и други инхибитори на двете CYP2C9 и CYP3A4: истовремената употреба со флуконазол, што го инхибира главно CYP2C9, но до одреден степен и CYP3A4, може да доведе до големи зголемувања на концентрациите на босентан во плазмата. Комбинацијата не се препорачува. Од истата причина, не се препорачува истовремена употреба на моќен CYP3A4 инхибитор (како што е кетоназол, итраконазол или ритонавир) и инхибитор на CYP2C9 (како што е вориконазол) со босентан.

Циклоспорин А: Истовремената употреба на босентан и циклоспорин А (инхибитор на калцинеурин) е контраиндицирана (видете дел 4.3). При истовремена употреба, почетните



концентрации на босентан биле приближно 30 пати поголеми од оние измерени само по употреба на босентан. Во состојба на рамнотежа, концентрациите на босентан во плазмата биле 3- до 4 пати повисоки отколку само со босентан. Механизмот на оваа интеракција е најверојатно инхибиција на навлегувањето на босентан во хепатоцитите посредувано од транспортните протеини од страна на циклоспорин. Концентрациите во крвта на циклоспорин А (супстрат на CYP3A4) се намалиле за приближно 50%. Ова најверојатно се должи на индукција на CYP3A4 од страна на босентан.

Такролимус, сиролимус: Истовремена употреба на такролимус или сиролимус и босентан не е проучено кај човекот, но истовремена употреба на такролимус или сиролимус и босентан може да доведе до зголемена концентрација на босентан во плазмата, аналогно со истовремената употреба со циклоспорин А.

Истовремена терапија со босентан може да ги намали концентрациите на такролимус и сиролимус во плазмата. Затоа, не се препорачува истовремена употреба на босентан и такролимус или сиролимус. Пациентите кои имаат потреба од комбинација треба внимателно да се следат за несакани реакции поврзани со босентан и концентрација на такролимус и сиролимус во крвта.

Глибенкламид: Истовремената употреба на 125 mg босентан двапати на ден во тек на 5 дена ги намалила концентрациите на глибенкламид во плазма (супстрат на CYP3A4) за 40%, а потенцијално значително намалување на хипогликемискиот ефект. Концентрациите на босентан во плазмата исто така се намалиле за 29%. Покрај тоа, зголемена инциденца на зголемена аминотрансфераза е забележана кај пациенти кои примаат истовремена терапија. И глибенкламидот и босентан ја инхибираат пумпата за експорт на жолчни соли, што може да ги објасни покачените аминотрансферази. Оваа комбинација не треба да се употребува. Нема податоци за интеракција помеѓу еден и друг лек со другите сулфонилуреи.

Рифампицин: Истовремена администрација кај 9 здрави пациенти во тек на 7 дена на босентан 125 mg два пати на ден заедно со рифампицин, моќен поттикнувач на CYP2C9 и CYP3A4, ги намалила концентрациите на босентан во плазмата за 58%, а ова намалување може да достигне скоро 90% во индивидуални случаи. Како резултат, се очекува значително намален ефект на босентанот кога се употребува истовремено со рифампицин. Не се препорачува истовремена употреба на рифампицин и босентан. Нема податоци за другите индуктори на CYP3A4, на пример, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин и кантарион, но нивната истовремена употреба се очекува да доведе до намалена системска изложеност на босентан. Клинички значајно намалување на ефикасноста не може да се исклучи.

Лопинавир + ритонавир (и други инхибитори на протеаза потпомогнати со ритонавир): Истовремена употреба на 125 mg босентан двапати на ден и лопинавир + ритонавир 400 + 100 mg двапати на ден во времетраење од 9,5 дена кај здрави доброволци, резултирало во почетни концентрации на босентан во плазма кои биле приближно 48 -пати повисоки од оние измерени откако босентан бил употребуван самостојно. На 9-тиот ден, концентрациите на босентан во плазмата биле приближно 5 пати поголеми отколку со босентан употребуван самостојно. Инхибиција од ритонавир на навлегување со посредство на транспортни протеини во хепатоцитите и на CYP3A4, со што се намалува клиренсот на босентан, најверојатно, ја предизвикува оваа интеракција. Кога се употребува истовремено со лопинавир + ритонавир или други инхибитори на протеаза потпомогнати со ритонавир, треба да се следи толерантноста на босентан на пациентот.

По истовремена употреба на босентан во времетраење од 9,5 дена, изложеноста на лопинавир и ритонавир во плазмата се намалила во клинички незначајна мерка (за околу 14% и 17%, соодветно). Сепак, целосна индукција од босентан можеби не е достигната и не може да се исклучи понатамошно намалување на инхибиторите на протеаза. Се препорачува соодветно следење на ХИВ-терапијата. Слични ефекти се очекуваат со други инхибитори на протеаза потпомогнати со ритонавир (видете дел 4.4).

Други антиретровирусни агенси: Не може да се даде посебна препорака во однос на другите достапни антиретровирусни агенси заради недостаток на податоци. Поради изразената хепатотоксичност на невиврапин, што може да ја зголеми токсичноста на босентан на црниот дроб, оваа комбинација не се препорачува.



Хормонални контрацептивни средства: Истовремената употреба на 125 mg босентан двапати на ден во тек на 7 дена со единечна доза на орална контрацепција која содржи норетистерон 1 mg + етинил естрадиол 35 mcg го намалила AUC на норетистерон и етинил естрадиол за 14% и 31%, соодветно. Сепак, намалувањето на изложеноста изнесувало дури 56% и 66%, соодветно, кај одделни пациенти. Затоа, контрацептивните средства засновани само врз база на хормони, без оглед на начинот на употреба (т.е. перорални, инјективни, трансдермални или имплантабилни форми), не се сметаат како сигурни методи на контрацепција (видете дел 4.4 и 4.6).

Варфарин: Истовремената употреба на 500 mg босентан двапати на ден во тек на 6 дена ги намалила концентрациите на S-варфарин (супстрат на CYP2C9) и R-варфарин (супстрат на CYP3A4) за 29% и 38%, соодветно. Клиничкото искуство со истовремена употреба на босентан со варфарин кај пациенти со PАН не довело до клинички релевантни промени во Меѓународниот нормализиран сооднос (INR) или дозата на варфарин (почетна вредност споредена со крајната вредност од клиничките студии). Дополнително, зачестеноста на промените во дозата на варфарин за време на испитувањата како резултат на промени во INR или како резултат на несакани дејства, била слична кај пациентите лекувани со босентан и плацебо. Не е потребно приспособување на дозата на варфарин и слични перорални антикоагулативни агенси кога се започнува со босентан, но се препорачува засилен мониторинг на INR, особено за време на започнување терапија со босентан и во периодот на постепено зголемување на дозата.

Симвастатин: Истовремената употреба на 125 mg босентан два пати на ден во тек на 5 дена ги намалила концентрациите на сивастатин (супстрат на CYP3A4) и неговиот активен метаболит на β -хидрокси киселина во плазмата, за 34% и 46%, соодветно. Концентрациите на босентан во плазмата не биле засегнати од истовремена употреба на симвастатин. Треба да се размисли за следење на нивото на холестерол и последователно приспособување на дозата.

Кетоконазол: Истовремената употреба на 62,5 mg босентан два пати на ден со кетоконазол, моќен инхибитор на CYP3A4, ги зголемила концентрациите на босентан во плазмата околу 2 пати. Не се смета дека е потребно приспособување на дозата на босентан. Иако не е демонстрирано преку *in vivo* испитувања, слични зголемувања на концентрациите на босентан во плазмата се очекуваат и со останатите моќни инхибитори на CYP3A4 (како што се итраконазол или ритонавир). Меѓутоа, кога се комбинираат со инхибитор на CYP3A4, пациентите кои се лоши метаболитизатори на CYP2C9 се изложени на ризик од зголемување на концентрациите на босентан во плазмата кои можат да бидат позначителни, што доведува до потенцијални штетни несакани дејства.

Епопростенол: Ограничените податоци добиени од едно испитување (AC-052-356 [BREATHE-3]) во која 10 педијатриски пациенти добиле комбинација на босентан и епопростенол, укажуваат дека по употреба на единечна и повеќекратна доза, вредностите на C_{max} и AUC на босентанот биле слични кај пациенти со или без континуирана инфузија на епопростенол (видете дел 5.1).

Силденафил: Истовремената употреба на 125 mg босентан двапати на ден (стабилна состојба) со 80 mg силденафил трипати на ден (во стабилна состојба) истовремено давани во текот на 6 дена кај здрави доброволци, резултирала со намалување на 63% во силденафил AUC и 50% зголемување на AUC на босентан. Во случај на истовремена употреба, се препорачува претпазливост.

Тадалафил: Босентанот (125 mg двапати на ден) ја намалил системската изложеност на тадалафил (40 mg еднаш на ден) за 42% и C_{max} за 27% по истовремена употреба на повеќекратни дози. Тадалафил не влиевал на изложеноста (AUC и C_{max}) на босентан или неговите метаболити.

Дигоксин: Истовремената употреба на 500 mg босентан двапати на ден во времетраење од 7 дена со дигоксин ги намалила AUC, C_{max} и C_{min} на дигоксин за 12%, 9% и 23%, соодветно. Механизмот за оваа интеракција може да биде индукција на P-гликопротеин. Нема голема

веројатност дека оваа интеракција би била од клиничка важност.

Педијатриска популација

Студиите за интеракција се изведени само кај возрасни.

4.6 Фертилитет, бременост и лактација

Бременост

Студиите кај животни покажале репродуктивна токсичност (тератогеност, ембриотоксичност, видете дел 5.3). Нема сигурни податоци за употреба на босентан кај бремени жени. Потенцијалниот ризик за луѓето сè уште не е познат. Босентан е контраиндициран за време на бременост (видете дел 4.3).

Жени со потенцијал за раѓање

Пред започнување на третман на босентан кај жени со потенцијал за раѓање, треба да се потврди отсуството на бременост, да се обезбедат соодветни совети за сигурни методи на контрацепција и да се започне со сигурна контрацепција. Пациентите и оние кои го препишуваат лекот мора да бидат свесни дека поради потенцијалните фармакокинетички интеракции, босентанот може да предизвика неефикасност на хормоналните контрацептивни средства (видете дел 4.5). Затоа, жените со потенцијал за раѓање не смеат да користат хормонални контрацептивни средства (вклучително перорални, инјективни, трансдермални или имплантабилни форми) како единствен метод на контрацепција, туку мора да користат дополнителен или алтернативен сигурен метод на контрацепција. Ако постои сомневање за тоа какви совети за контрацепција треба да се дадат на индивидуалниот пациент, се препорачува консултација со гинеколог. Поради можна неделотворност на хормоналната контрацепција за време на третманот со босентан, а исто така имајќи го предвид ризикот пулмоналната хипертензија сериозно да се влоши со бременоста, се препорачуваат месечни тестови за бременост за време на терапијата со босентан за да се овозможи рано откривање на бременост.

Доене

Не е познато дали босентанот се излучува во мајчиното млеко кај луѓето. Не се препорачува доене за време на терапијата со босентан.

Плодност

Испитувањата врз животни покажаа ефекти на тестисите (видете дел 5.3). Во една студија која ги испитува ефектите на босентан врз функцијата на тестисите кај машки пациенти со РАН, осум од 24 пациенти (25%) покажале намалена концентрација на сперматозоиди од почетната состојба, од најмалку 42% по 6 месеци од терапијата со босентан. Врз основа на овие наоди и претклиничките податоци, не може да се исклучи можноста дека босентанот може да има штетен ефект врз сперматогенезата кај мажите. Кај машките деца, не може да се исклучи можноста за долгорочни последици врз плодноста по терапијата со босентан.

4.7 Влијание врз способноста за возење и ракување со машини

Не се спроведени специфични испитувања за да се процени директниот ефект на босентан врз можноста за возење и ракување со машини. Сепак, босентанот може да предизвика хипотензија, со симптоми на вртоглавица, заматен вид или синкопа, што може да влијае на можноста за возење или ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Во 20 плацебо-контролирани испитувања, спроведени во различни терапевтски индикации, вкупно 2,486 пациенти биле лекувани со босентан со дневни дози од 100 mg до 2000 mg, а 1,838 пациенти биле лекувани со плацебо. Средното времетраење на третманот било 45 недели. Несаканите реакции биле дефинирани како настани што се случуваат кај најмалку 1% од пациентите на босентан и со фреквенција најмалку 0,5% повеќе отколку кај оние на плацебо.

Најчести несакани реакции се главоболка (11,5%), задржување на течност/едем (13,2%), абнормален тест на функцијата на црниот дроб (10,9%) и намалување на хемоглобин/анемија (9,9%).

Терапијата со босентан е поврзана со покачувања на аминотрансферазите во црниот дроб и со намалувања на концентрацијата на хемоглобин, двете зависат од примените дози (видете дел 4.4.).

Несаканите реакции забележани во 20 плацебо-контролирани испитувања и искуството во периодот по пласирање на босентан на пазарот, се рангираат според фреквенцијата користејќи ја следната конвенција: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); невообичаени ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$); многу ретки ($< 1/10,000$), непознати (може да се процени од достапните податоци).

Во рамките на секое група на зачестеност/фреквенција, несаканите реакции се прикажани со цел да се намали сериозноста. Не се забележани клинички релевантни разлики во несаканите реакции помеѓу целокупната база на податоци и одобрените индикации.

Класа на системски органи	Фреквенција	Несакана реакција
Нарушувања на крвниот и лимфниот систем	Често	Анемија, намалување на хемоглобин, (видете дел 4.4)
	Непознато	Анемија или намалување на хемоглобин за што е потребно трансфузија на црвени крвни клетки ¹
	Невообичаено	Тромбоцитопенија ¹
	Невообичаено	Неутропенија, леукопенија ¹
Нарушувања на имунолошкиот систем	Често	Хиперсензитивни реакции (вклучувајќи дерматитис, прурит и осип) ²
	Ретко	Анафилакса и/или ангиоедем ¹
Нарушувања на нервниот систем	Многу често	Главоболка ³ ,
	Често	Синкопа ^{1,4}
Нарушувања на видот	Непознато	Заматен вид ¹
Срцеви нарушувања	Често	Палпитации ^{1,4}
Васкуларни нарушувања	Често	Зацрвенување на кожата
	Често	Хипотензија ^{1,4}
Респираторни, горачалки и медиастинални нарушувања	Често	Назална конгестија
Гастроинтестинални нарушувања	Често	Гастроинтестинален рефлукс Дијареја
Хепатобилијарни нарушувања	Многу често	Тест за абнормално функционирање на црниот дроб (видете дел 4.4)

	Невообичаено	Покачувања на аминотрансфераза поврзана со хепатит (вклучително и можно влошување на постоен хепатит) и/или жолтица ¹ (видете дел 4.4)
	Ретко	Цироза на црниот дроб, дисфункција на црниот дроб ¹
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Често	Еритем
Општи нарушувања и состојба на местото на администрација на лекот	Многу често	Едем, задршка на течности, ⁵

¹ Податоци добиени од пост-маркетиншкото исуството, фреквенциите се засновани на статистички модел на податоци од плацебо-контролираното клиничко испитување.

² Реакции на хиперсензитивност се регистрирани кај 9,9% од пациентите кои примале босентан и кај 9,1% од оние кои примале плацебо.

³ Главоболки се регистрирани кај 11,5% од пациентите кои примале босентан и 9,8% од пациентите кои примале плацебо.

⁴ Ваквите реакции може да бидат и последица од веќе постојна болест.

⁵ Едем или задршка на течност е регистрирана кај 13,2% од пациентите кои примале босентан и кај 10,9% од пациентите кои примале плацебо.

Во периодот по пуштање на производот во промет забележани се ретки случаи на необјаснета хепатална цироза по продолжена терапија со босентан кај пациенти со повеќе ко-морбидитети и терапији со лекови. Имало и ретки случаи кога е регистрирано нарушување на црниот дроб. Со овие случаи се поткрепува важноста за строгото почитување на месечниот распоред за следење на функцијата на црниот дроб во текот на терапијата со босентан (видете дел 4.4).

Педијатриска популација

Неконтролирани клинички студии кај педијатриски пациенти

Безбедносниот профил во првата неконтролирана педијатриска студија, изведена со филм-обложена таблета (BREATHE-3: n = 19, средна возраст од 10 години [опсег 3-15 години], отворена студија со босентан 2 mg/kg двапати на ден; времетраење на третманот 12 недели) бил сличен на оној забележан во клучните испитувања кај возрасни пациенти со РАН. Кај BREATHE-3, најчестите несакани реакции биле зацрвенување на кожата (21%), главоболка и абнормален тест на функцијата на црниот дроб (секој 16%).

Во збирната анализа на неконтролираните педијатриски студии, спроведени за РАН со формулацијата на дисперзибилни таблети босентан од 32 mg (FUTURE 1/2, FUTURE 3/продолжување) биле вклучени вкупно 100 деца лекувани со босентан 2 mg/kg двапати на ден (n = 33), 2 mg/kg трипати на ден (n = 31), или 4 mg/kg двапати на ден (n = 36). Кога биле избрани за студијата, шест пациенти биле на возраст меѓу 3 месеци и 1 година, 15 деца биле на возраст помеѓу 1 и помалку од 2 години, а 79 биле на возраст од 2 до 12 години. Просечното времетраење на третманот бил 71,8 недели (опсег 0.4–258 недели).

Безбедносниот профил во оваа здружена анализа на неконтролираните педијатриски студии бил сличен на оној забележан кај клучните испитувања кај возрасни пациенти со РАН, освен за инфекции, кои биле почесто пријавени отколку кај возрасните (69,0% наспроти 41,3%). Оваа разлика во зачестеноста на инфекции може делумно да се должи на подолготрајната изложеност на третман во педијатријата (просек 71,8 недела) споредено со возрасната група (просек 17,4 недела). Најчести несакани дејства биле инфекции на горниот респираторен тракт (25%), пулмонална (артериска) хипертензија (20%), назофарингитис (17%), пирексија (15%), повраќање (13%), бронхитис (10%), абдоминална болка (10%) и дијареа (10%). Немало релевантна разлика во тоа колку често се појавувале несакани реакции помеѓу пациенти над и под возраст од 2 години; меѓутоа, ова се заснова на само 21 дете помало од 2 години,

вклучително и 6 пациенти на возраст од 3 месеци до 1 година. Несакани појави на абнормалности на црниот дроб и намалување на хемоглобинот/анемија се случиле кај 9% и 5% од пациентите, соодветно.

Во рандомизирана плацебо-контролирана студија, спроведена кај пациенти со PPHN (FUTURE-4), вкупно 13 новороденчиња биле лекувани со формулација на дисперзирани таблети босентан во доза од 2 mg/kg двапати на ден (8 пациенти биле на плацебо). Просечното времетраење на лекување со босентан и плацебо било, соодветно, 4,5 дена (опсег 0,5-10,0 дена) и 4,0 дена (опсег 2,5-6,5 дена). Најчести несакани дејства кај пациентите кои биле лекувани со босентан и плацебо биле, соодветно, анемија или намалување на нивото на хемоглобин (7 и 2 пациенти), генерализиран едем (3 и 0 пациенти) и повраќање (2 и 0 пациенти).

Лабораториски абнормалности

Абнормалности резултати на тестовите на црниот дроб

Во клиничката програма, покачувањето на аминотрансферазите на црниот дроб, што е зависно од дозата, генерално се случило во првите 26 недели од третманот, најчесто се развивало постепено и главно асимптоматски. Во периодот по пуштање на производот во промет се пријавени ретки случаи на цироза на црниот дроб и дисфункција на црниот дроб.

Механизмот на ова несакано дејство е нејасен. Овие покачувања на аминотрансферази може да се вратат назад спонтано во понатамошниот тек на третманот со дозата за одржување на босентан или по намалувањето на дозата, но може да биде и неопходно привремено или трајно прекинување (видете дел 4.4)

Во 20-те интегрирани плацебо-контролирани студии, зголемувања на аминотрансферази на црниот дроб ≥ 3 пати (ULN) била забележана кај 11,2% од пациентите лекувани со босентан, во споредба со 2,4% од пациентите лекувани со плацебо. Зголемувања до $\geq 8 \times$ ULN биле забележани кај 3,6% од пациентите лекувани со босентан и 0,4% од пациентите лекувани со плацебо. Зголемувањата на аминотрансферази биле поврзани со покачен билирубин ($\geq 2 \times$ ULN) без докази за билијарна опструкција кај 0,2% (5 пациенти) на босентан и 0,3% (6 пациенти) на плацебо.

Од збирната анализа на 100 деца со PPHN од неконтролираните педијатриските студии FUTURE 1/2 и FUTURE 3/продолжување, покачувања на аминотрансферази на црниот дроб $\geq 3 \times$ ULN биле забележани кај 2% од пациентите.

Во студијата FUTURE-4, која вклучувала 13 новороденчиња со PPHN лекувани со босентан 2 mg/kg двапати на ден во времетраење помало од 10 дена (опсег 0,5-10,0 дена), немало случаи на аминотрансферази на црниот дроб $\geq 3 \times$ ULN за време на третманот, но еден случај на хепатитис се случил 3 дена по завршувањето на третманот со босентан.

Хемоглобин

Во плацебо-контролираните студии, за возрасни, намалување на концентрацијата на хемоглобин на помалку од 10 g/dL од почетната состојба е забележано кај 8,0% од пациентите лекувани со босентан и 3,9% од пациентите лекувани со плацебо (видете дел 4.4).

Од збирната анализа на 100 деца со PPHN од неконтролираните педијатриските испитувања FUTURE 1/2 и FUTURE 3/продолжување, намалување на концентрацијата на хемоглобин од основната вредност на вредност пониско од 10 g/dL било забележано кај 10,0% од пациентите. Нема намалување на нивоа пониско од 8 g/dL.

Во студијата FUTURE-4, кај 6 од 13 новороденчиња со PPHN, лекувани со босентан, се појавило намалување на хемоглобинот од основната почетна вредност на вредност под долната граница на нормалата за време на терапијата.

Пријавување суспектни несакани реакции

Пријавувањето суспектни несакани реакции по добивање на решение за промет со лекот е

важно. Тоа овозможува континуирано следење на соодносот помеѓу придобивките/ризиките од лекот. Од здравствените работници се бара да пријават какви било сомнежи за несакани реакции преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Босентан бил употребуван како единечна доза до 2400 mg на здрави пациенти и до 2000 mg/ден во период од 2 месеци кај пациенти со болест што не е пулмонална хипертензија. Најчеста несакана реакција била главоболка од благ до умерен интензитет.

Преголема доза може да предизвика изразена хипотензија за која е потребна активна кардиоваскуларна поддршка. Во периодот по пуштање на производот во промет, било забележано предозирање од 10,000 mg босентан која ја примил адолесцентен машки пациент. Имал симптоми на гадење, повраќање, хипотензија, вртоглавица, потење и заматен вид. Тој закрепнал целосно во рок од 24 часа со поддршка на крвниот притисок. Забелешка: босентанот не се отстранува преку дијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармаколошки својства

Фармакотерапевтска група: други антихипертензиви, АТС код: C02KX01

Механизам на дејствување:

Босентан е двоен антагонист на рецепторот на ендотелин (ERA) со афинитет за рецепторите на ендотелин А и Б (ET_A и ET_B). Босентан го намалува белодробниот и системскиот васкуларен отпор што доведува до зголемена срцева сила на истиснување без зголемување на отчукувањата на срцето.

Неврохормонот ендотелин-1 ($ET-1$) е еден од најмоќните вазоконстриктори што ни се познати и може да промовира фиброза, размножување на клетките, срцева хипертрофија и ремоделирање а делува и про-инфламаторно. Овие ефекти се посредувани со врзување на ендотелин за ET_A и ET_B рецепторите лоцирани во клетките на ендотелиумот и васкуларните мазни мускулни клетки. Концентрациите на $ET-1$ во ткивата и плазмата се зголемени кај неколку кардиоваскуларни нарушувања и болести на сврзното ткиво, вклучувајќи РАН, склеродермија, акутна и хронична срцева слабост, миокардна исхемија, системска хипертензија и атеросклероза, што укажува на патогена улога на $ET-1$ кај овие болести. Кај РАН и срцевата слабост, во отсуство на антагонизам на рецепторот на ендотелин, покачените концентрации на $ET-1$ се блиско поврзани со сериозноста и прогнозата на овие болести.

Босентан се натпреварува со врзување на $ET-1$ и други ET -пептиди за двата ET_A и за ET_B рецептори, со малку повисок афинитет за ET_A рецепторите ($K_i = 4.1-43$ наноомоларен) отколку за ET_B рецепторите ($K_i = 38-730$ наноомолар). Босентан ги антагонизира конкретно ET рецепторите и не се врзува за други рецептори.

Ефикасност

Животински модели

Кај животинските модели на пулмонална хипертензија, хронична периферна употреба на босентан го намалила белодробниот васкуларен отпор и ја задржала пулмонална васкуларна и десна вентрикуларна хипертрофија. Кај животински модел на белодробна фиброза, босентан го намалил таложењето на колаген во белите дробови.

Ефикасност кај возрасни пациенти со пулмонална артериска хипертензија

Две рандомизирани, двојно-слепи, мултицентрични, плацебо-контролирани студии се



спроведени кај 32 (студија AC-052-351) и 213 (студија AC-052-352 [BREATHE-1]) возрасни пациенти со PAH од функционална класа III– IV на C3O (примарна пулмонална хипертензија или пулмонална хипертензија секундарна на склеродермија). После 4 недели примање 62,5 mg босентан двапати на ден, дозите за одржување проучувани во овие студии биле 125 mg двапати на ден во студијата AC-052-351, и 125 mg двапати на ден и 250 mg двапати на ден во студијата AC-052-352.

Босентан бил додаден во тековната терапија на пациенти, која може да вклучува комбинација на антикоагуланси, вазодилатори (на пр. блокатори на калциумови канали), диуретици, кислород и дигоксин, но не и елопростенол. Контролата била плацебо плус тековната терапија.

Примарната крајна точка за секоја од двете студии била промена на изоденото растојание во време од 6 минути по 12 недели за првата студија и 16 недели за втората студија. И во двете студии, третманот со босентан довел до значително зголемување на капацитетот за физичко вежбање. Плацебо-коригираниот пораст, изразени во изодено растојание споредено со основните вредности биле 76 метри ($p = 0,02$; t-тест) и 44 метри ($p = 0,0002$; тест Mann-Whitney U) на примарната крајна точка на секоја студија, соодветно. Разликите помеѓу двете групи, 125 mg двапати на ден и 250 mg двапати на ден, не биле статистички значајни, но имало тренд на подобрување на капацитетот за вежбање кај групата лекувана со 250 mg двапати на ден.

Подобрувањето на изоденото растојание било очигледно по 4 недели терапија, било сосема евидентно по 8-та недела на лекување и продолжувало да трае, односно се одржувало до 28 недели на двојно слепи терапии во подмножество на популацијата пациенти.

Во ретроспективна анализа на испитаниците заснована на промена на изоденото растојание, функционална класа на C3O и диспнеа на 95-те пациенти избрани по случаен пат за босентан 125 mg двапати на ден во плацебо контролирани студии, било откриено дека во 8-та недела, 66 пациенти се подобриле, 22 биле стабилни и 7 се влошиле. Од 22-та пациенти стабилни во 8-та недела, 6 се подобриле во неделите 12/16, а 4 се влошиле во споредба со почетната состојба. Од 7 пациенти кои се влошиле на 8-та недела, 3 се подобриле на 12/16 недела и 4 се влошиле во однос на почетните вредности.

Инвазивните хемодинамски параметри биле предмет на оценка само во првата студија. Лекувањето со босентан довело до значително зголемување на срцевиот индекс поврзан со значително намалување на пулмоналниот артериски притисок, пулмоналната васкуларна резистенција и средниот атријален притисок.

Намалување на симптомите на PAH е забележано при третман со босентан. Мерењето на диспнеа за време на тестовите за одење покажало подобрување кај пациентите лекувани со босентан. Во студијата AC-052-352, од 213-те пациенти, на почетокот 92% биле класифицирани како функционална класа III на C3O, а 8% како класа IV. Третманот со босентан довел до подобрување на функционалната класа на C3O кај 42,4% од пациентите (плацебо 30,4%). Целокупната промена во функционалната класа на C3O за време на двете студии била значително подобра кај пациенти лекувани со босентан, во споредба со пациентите лекувани со плацебо. Третманот со босентан бил поврзан со значително намалување на стапката на клиничко влошување споредено со плацебо на 28 недела (10,7% наспроти 37,1%, соодветно; $p = 0,0015$).

Во рандомизирана, двојно-слепа, мултицентрична, плацебо контролирана студија (AC-052-364 [EARLY]), 185 пациенти со PAH во функционална класа II на C3O (средно основно ниво од 6 минути пешачење е изодено растојание од 435 метри) добивале 62,5 mg босентан двапати на ден за 4 недели, проследено со 125 mg двапати на ден ($n=93$) или плацебо ($n=92$) за 6 месеци. Прифатените пациенти дотогаш не добиле лекување за PAH ($n=156$) или биле на стабилна доза на силденафил ($n=29$). Задничките примарни крајни точки биле процентуална промена од почетната вредност на белодробната васкуларна отпорност (PVR) и промена од почетното изодено растојание за 6 минути до 6-от месец, споредено со плацебо. Табелата подолу ги прикажува претходно утврдените анализи на протоколот.

PVR (dyn.sec/cm ⁵)	Изодено раст. за 6 минути (m)

	Плацебо (n=88)	Босентан (n=80)	Плацебо (n=91)	Босентан (n=86)
Основна вредност (BL); средна (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Промена од BL; средна (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Ефект од терапијата	-22.6%		19	
95% CL	-34, -10		-4, 42	
P-вредност	< 0.0001		0.0758	

CL = лимит на доверба; PVR = пулмонална васкуларна отпорност; SD = стандардна девијација

Третманот со босентан бил поврзан со намалување на стапката на клиничко влошување, дефинирано како состав на симптоматска прогресија, хоспитализација поради ПАН, и смрт, споредено со плацебо (пропорционално намалување на ризикот 77%, интервал на доверба 95% [CI] 20% -94%, $p = 0.0114$). Ефектот на третманот бил предизвикан од подобрување на симптоматската прогресија на компонентата. Имало една хоспитализација поврзана со влошување на ПАН во групата со босентан и три хоспитализации во плацебо групата. Само еден смртен случај настанал во секоја група на третман во текот на 6-месечниот период на двојно слепите студии, затоа не може да се донесе заклучок за стапката на преживување.

Долгорочни податоци биле генерирани од сите 173 пациенти кои биле лекувани со босентан во контролираната фаза и/или биле префрлени од плацебо на босентан во фазата на продолжувањето на отворената EARLY студија. Просечното времетраење на изложеноста на третман на босентан била $3,6 \pm 1,8$ години (до 6,1 години), каде 73% од пациентите биле лекувани најмалку 3 години, а 62% најмалку 4 години. Пациентите можеле да добијат дополнителен третман за ПАН, како што се барало во продолжувањето на студијата. Поголемиот дел од пациентите биле дијагностицирани со идиопатска или наследна ПАН (61%). Свкупно, 78% од пациентите останале во функционалната класа II на СЗО. Kaplan-Meier проценките за стапката на преживување биле 90% и 85% на 3 и 4 години по почетокот на терапијата, соодветно. Во исто време, 88% и 79% од пациентите не искусиле влошување на ПАН (дефиниран како вкупна стапка на смртност, трансплантација на белите дробови, атријална септостомија или почеток на интравенски или поткожен третман со простаноид). Не се познати релативните придонеси од претходниот третман на плацебо во двојно слепата фаза и други лекови започнати за време на продолжувањето на студијата.

Во проспективната, мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа плацебо-контролирана студија (AC-052-405 [BREATHE-5]), пациенти со ПАН од функционална класа III од СЗО и Eisenmenger физиологија поврзана со вродени срцеви заболувања, добивале 62,5 mg босентан двапати на ден во период од 4 недели, потоа 125 mg двапати на ден дополнителни 12 недели ($n=37$, од кои 31 имале претежно десно-лев двонасочен шант). Примарната цел била да се покаже дека босентанот не ја влошува хипоксемијата. По 16 недели, просечната сатурација на кислород е зголемена во групата со босентан за 1,0% (95% CI -0,7% -2,8%) во однос на плацебо групата ($n=17$), што покажува дека босентанот не ја влошил хипоксемијата. Средната пулмонална васкуларна отпорност е значително намалена во групата со босентан (со доминантен ефект забележан во подгрупата пациенти со двонасочен интракардијален шант). По 16 недели, зголемувањето на изоденото растојание за времетраење од 6 минути, пресметано како средна вредност коригирана за плацебо компонентата, изнесувало 53 метри ($p = 0.0079$), што покажува подобрување на капацитетот за вежбање. Дваесет и шест пациенти продолжиле да примаат босентан во фазата на продолжување на отворената студија BREATHE-5, кое траело 24 недели (AC-052-409) (средно времетраење на третманот = $24,4 \pm 2,0$ недели) и, генерално, ефикасноста се одржувала.

Била спроведена некомпаративна отворена студија (AC-052-362 [BREATHE-4]) кај 16 пациенти во ПАН функционална класа III на СЗО поврзани со ХИВ инфекција. Пациентите биле лекувани со 62,5 mg босентан двапати на ден во времетраење од 4 недели, проследено со 125 mg двапати на ден дополнителни 12 недели. После терапија од 16 недели, имало значителни подобрувања од почетната вредност во капацитетот за вежбање: средното зголемување на 6-минутното изодено растојание било 91,4 метри од 332,6 метри во просек на почетно ниво (p

<0,001). Ниту еден официјален заклучок не може да се извлече во врска со ефектите на босентан врз антиретровирусната ефикасност на лековите (види дел 4.4).

Нема студии со кои се покажуваат корисни ефекти од третманот со босентан врз стапката на преживување. Како и да е, долгорочен витален статус е регистриран за сите 235 пациенти кои биле лекувани со босентан во двете клучни плацебо-контролирани студии (AC-052-351 и AC-052-352) и/или нивните две отворени продолжувања без контролни групи. • Просечното времетраење на изложеноста на босентан било 1,9 години $\pm$ 0,7 години (минимум: 0,1 години; максимум: 3,3 години) и пациентите биле набљудувани односно следени во просек од $2,0 \pm 0,6$ години. Дијагнозата на повеќето пациенти била примарна пулмонална хипертензија (72%) и биле во функционална класа III на СЗО (84%). Кај оваа вкупна популација, процените за стапка на преживување според скалата на Kaplan-Meier биле 93% и 84% 1 и 2 години по почетокот на терапијата со босентан, соодветно. Проценките за стапката на преживување биле пониски во подгрупата на пациенти со РАН секундарна системска склероза. Започнувањето терапија со епопростенол би можело да има извршено влијание врз процените кај 43/235 пациенти.

Студија спроведена кај деца со пулмонална артериска хипертензија

BREATHE-3 (AC-052-356)

Филм-обложените таблети босентан се евалуирани во не-контролирана отворена студија на 19 педијатриски пациенти со РАН, на возраст од 3 до 15 години. Оваа студија првенствено била наменета како фармакокинетичка студија (види дел 5.2). Пациентите имале примарна пулмонална хипертензија (10 пациенти) или РАН поврзана со вродени срцеви заболувања (9 пациенти) и биле во функционална класа II на СЗО. ($n = 15$, 79%) или класа III ($n = 4$, 21%) на почетокот. Пациентите биле поделени во три групи, според телесна тежина, и примале доза босентан од приближно 2 mg/kg двапати на ден, во времетраење од 12 недели. Половина од пациентите во секоја група веќе биле лекувани со интравенски епопростенол, а дозата на епопростенол останала константна за времетраењето на студијата.

Хемодинамиката била измерена кај 17 пациенти. Просечното покачување од почетната состојба во срцевиот индекс било $0,5 \text{ L/min/m}^2$, просечното намалување на просечниот пулмонален артериски притисок било 8 mmHg, а средното намалување на PVR било $389 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$. Овие хемодинамски подобрувања од почетната состојба биле слични и во случај кога имало и кога немало истовремена употреба на епопростенол. Промените во параметрите на тест за вежбање на 12-та недела од почетните вредности биле многу варијабилни и ниту една не била значајна.

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

FUTURE 1 била отворена студија не-контролирана група, спроведена со дисперзибилна таблета на босентан, давана во доза на одржување од 4 mg/kg двапати на ден на 36 пациенти на возраст од 2 до 11 години. Таа првенствено била осмислена како фармакокинетичка студија (види дел 5.2). На почетокот, пациентите имале идиопатска (31 пациенти [86%]) или фамилијарна (5 пациенти [14%]) РАН, и биле во функционална класа II на СЗО ($n = 23$ пациенти, 64%) или класа III ($n = 13$ пациенти), 36%. Во студијата FUTURE 1, средната изложеност на терапијата што е предмет на студијата била 13,1 недела (опсег: 8,4 до 21,1). На 33 од овие пациенти им било пружено континуирано лекување со босентан дисперзибилни таблети во доза од 4 mg/kg двапати на ден во, FUTURE 2 не-контролирана фаза на продолжувањето, во просечно времетраење на третманот од 2,3 години (опсег: 0,2 до 5,0 години). На почетокот на студијата FUTURE 1, 9 пациенти земале епопростенол. 9 пациенти за првпат почнувале лекување со лек посебно наменет за РАН за време на студијата. Kaplan-Meier процената што се базира на отсуство на настани на влошување на РАН (смрт, трансплантација на белите дробови или хоспитализација поради влошување на РАН) за период од 2 години била 81,9%. Kaplan-Meier проценката за вкупната стапка на преживување за период од 2 години била 81,9%.

FUTURE 3 (AC-052-373)

Во оваа отворена рандомизирана студија, со дисперзибилна формула на таблети босентан од 32 mg, 64 деца со стабилна РАН на возраст од 3 месеци до 11 години биле поделени по случаен избор на група со 24 неделна терапија со босентан 2 mg/kg двапати на ден ($n = 33$) или



2 mg/kg трипати на ден ($n = 31$). 43 (67,2%) биле на возраст ≥ 2 до 11 години, 15 (23,4%) биле од 1 до 2 години, а 6 (9,4%) биле помеѓу 3 месеци и 1 година. Студијата била првенствено осмислена како фармакокинетичка студија (види дел 5.2), а крајните точки на ефикасноста биле само истражувачки. Етиологијата на PАН, според класификацијата од Dana Point, вклучувале идиопатска PАН (46%), наследна PАН (3%), поврзана PАН по корективна кардиохирургија (38%) и PАН поврзана со вродени срцеви заболувања поврзани со системско-белодробни шанти, вклучително и Eisenmenger синдром (13%). Пациентите биле категоризирани во функционална класа I на C3O ($n = 19$, 29%), класа II ($n = 27$, 42%) или класа III ($n = 18$, 28%) на почетокот на терапијата што била предмет на испитување. Кога биле прифатени во студијата, пациентите биле лекувани со лекови за PАН (најчесто инхибитор на фосфодиестераза тип-5 [силденафил] самостојно [35,9%], босентан приман самостојно [10,9%] и комбинација на босентан, илопрост и силденафил [10,9%] и продолжиле со нивното лекување за PАН за време на студијата.

На почетокот на студијата, помалку од половина од пациентите кои биле прифатени (45,3% = 29/64) примале само босентан, некомбиниран со други медикаменти за PАН. 40,6% (26/64) останале на монотерапија со босентан во текот на 24-те недели од испитувањето без да настане влошување на PАН. Анализата на опфатената глобална популација (64 пациенти) покажала дека мнозинството во најмала рака останало стабилно (т.е. без влошување) врз основа на не-педијатриска специфична проценка на функционална класа на C3O (97% од оние со терапија двапати на ден, 100% од оние со терапија трипати на ден) и глобален клинички впечаток на лекарите (94% двапати на ден, 93% трипати на ден) за време на периодот на лекување. Kaplan-Meier проценката што се базира на отсуство на настани на влошување на PАН (смрт, трансплантација на бели дробови или хоспитализација поради влошување на PАН) по период од 24 недели изнесувала 96,9% и 96,7%, соодветно за терапија двапати на ден и терапија трипати на ден.

Немало докази за клиничка корист од примената на режим на дозирање од 2mg/kg три пати на ден споредено со 2mg/kg два пати на ден.

Студија спроведена кај новороденчиња со перзистентна пулмонална хипертензија на новороденчето (PPHN):

FUTURE 4 (AC-052-391)

Ова било двојно слепа плацебо-контролирана, рандомизирана студија, за предвремено родени или доносени новороденчиња (гестациска возраст од 36–42 недели) со PPHN. Пациентите со подоптимална реакција на вдишен азотен оксид (iNO) и покрај најмалку 4 часа континуиран третман, биле лекувани со босентан дисперзирани таблети од 2 mg/kg двапати на ден ($N = 13$) или плацебо ($N = 8$) преку назогастрична цевка како додаток на терапија со iNO до целосно исфрлање на терапијата со iNO или до неуспех на терапијата (дефинирано како потреба за вонтелесна мембранска оксигенација [ECMO] или иницирање на алтернативен пулмонален вазодилатор) во времетраење од најмалку 14 дена.

Средната изложеност на терапијата што е предмет на испитување била 4,5 (опсег: 0,5-10,0) дена во групата со босентан и 4,0 (опсег: 2,5–6,5) дена во плацебо групата.

Резултатите не укажуваат на дополнителна придобивка на босентан кај оваа популација:

- Средното време да се заврши целосно исфрлање на iNO од употреба било 3,7 дена (95% ограничувања на доверба [CLs] 1,17; 6,95) на босентан и 2,9 дена (95% CLs 1,26; 4,23) на плацебо ($p = 0,34$).
- Средното време за целосен прекин на механичка вентилација било 10,8 дена (95% CLs 3,21; 12,21 дена) на босентан и 8,6 дена (95% CLs 3,71; 9,66 дена) на плацебо ($p = 0,24$).
- Кај еден пациент во групата со босентан терапијата била неуспешна (потреба за ECMO според протоколот за дефинирање), што е тврдено врз основа на зголемување на вредностите на индексот на оксигенација во рок од 8 часа по првата доза на лекот што е предмет на испитување. Овој пациент закрепнал во рамките на 60-дневниот период на следење.

Комбинација со елопростенол

Комбинацијата на босентан и елопростенол е испитувана во две студии: AC-052-355



(BREATHE-2) и AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 била мултицентрична, рандомизирана двојно-слепа, со паралелна група, на босентан наспроти плацебо кај 33 пациенти со тешка PАН, кои примале истовремена терапија со епопростенол. AC-052-356 била отворена студија не-контролирана студија; 10 од 19 педијатриски пациенти биле на истовремена терапија со босентан и епопростенол за време на 12-неделна студија. Безбедносниот профил на комбинацијата не се разликувал од оној што се очекувал со секоја компонента и комбинираната терапија била добро толерирана кај деца и кај возрасни. Клиничката корист на комбинацијата не е докажана.

Системска склероза со болест на улкуси на прстите

Две рандомизирани, мултицентрични, двојно-слепи, плацебо-контролирани студии биле спроведени кај 122 пациенти (студија AC-052-401 [RAPIDS-1]) и 190 (студија AC-052-331 [RAPIDS-2]) возрасни пациенти со системска склероза и улкусна болест на прстите (без оглед дали болеста е тековно присутна или била забележана во текот на претходната година). Во студијата AC-052-331, пациентите морале да имаат барем еден улкус на прстите што неодамна се појавил, а во двете студии 85% од пациентите имале тековно заболување со улкуси на прстите на почеток на студијата. По 4 недели босентан 62,5 mg двапати на ден, дозата на одржување што се проучувала во двете студии била 125 mg двапати на ден. Времетраењето на двојно-слепата терапија било 16 недели во студијата AC-052-401, а 24 недели во студијата AC-052-331.

Дозволените биле заднински третмани за системска склероза и улкуси на прстите, доколку тие биле константни најмалку 1 месец пред почетокот на терапијата и за сето времетраење на двојно слепата студија.

Бројот на нови улкуси на прстите од почетната состојба до крајната точка на студијата била примарна крајна точка и во двете студии. Третманот со босентан довел до помалку нови улкуси на прстите за времетраењето на терапијата, споредено со плацебото. Во студијата AC-052-401, во текот на 16-те недели на двојно-слепата терапија, пациентите во групата со босентан развиле, изразено како средна вредност, 1,4 нови улкуси на прстите наспроти 2,7 нови улкуси на прстите во плацебо групата ($p = 0.0042$). Во студијата AC-052-331, во текот на 24-те недели двојно-слепа терапија, соодветните бројки биле 1,9 наспроти 2,7 нови улкуси на прстите, соодветно ($p = 0.0351$). И во двете студии, кај пациентите кои примале босентан имало помала веројатност да развијат улкуси на прстите во текот на студијата и требало подолго време да се развие секој последователен нов улкус на прстите отколку кај групата со плацебо. Ефектот на босентан врз намалувањето на бројот на нови улкуси на прстите бил поизразен кај пациенти со повеќе улкуси на прстите.

Во ниту една студија не е забележан ефект од босентан врз времето потребно за заздравување на улкусите на прстите.

5.2 Фармакокинетички својства

Фармакокинетиката на босентан главно е документирана кај здрави пациенти. Ограничените податоци кај пациентите покажуваат дека изложеноста на босентан кај возрасни пациенти со PАН е приближно 2 пати поголема отколку кај здрави возрасни лица.

Кај здрави субјекти, босентан покажува фармакокинетика зависно од дозата и од времето. Клиренсот и волуменот на дистрибуција се намалуваат со зголемени интравенски дози и се зголемуваат со текот на времето. По перорална администрација, системската изложеност е пропорционална со дозата до 500mg. При повисоки перорални дози, St_{max} и AUC се зголемуваат помалку од пропорционално на дозата.

Апсорпција

Кај здрави пациенти, апсолутната биодисположивост на босентан е приближно 50% и храната нема влијание врз неа. Максималните концентрации во плазмата се постигнуваат во рок од 3-5 часа.

Дистрибуција

Босентан е високо врзан (> 98%) со плазма протеините, главно албуминот. Босентан не



продира во еритроцитите.

Утврден е волумен на дистрибуција (V_{ss}) од околу 18 литри по интравенска доза од 250 mg.

Биотрансформација и елиминација

По единечна интравенска доза од 250 mg, клиренсот изнесувал 8,2 L/h. Полуживотот на крајна елиминација ($t_{1/2}$) е 5,4 часа.

По повеќекратно дозирање, концентрацијата на босентан во плазмата се намалува постепено на 50%-65% од оние што се забележани по примањето единечна доза. Ова намалување веројатно е резултат на авто-индукација на метаболизирачки ензими на црниот дроб. Услови на стабилна состојба се постигнуваат во рок од 3-5 дена.

Босентанот се елиминира со билијарна екскреција по метаболизирање во црниот дроб од изоензими на цитохром P450, CYP2C9 и CYP3A4. Помалку од 3% од примената перорална доза се детектира во урина.

Босентан формира три метаболити и само еден од нив е фармаколошки активен. Овој метаболит главно се излучува непроменет преку жолчката. Кај возрастни пациенти, изложеноста на активен метаболит е поголема отколку кај здрави пациенти. Кај пациенти со доказ за присуство на холестаза, изложеноста на активниот метаболит може да се зголеми.

Босентан е индуктор на CYP2C9 и CYP3A4, а можеби и на CYP2C19 и на П-гликопротеин. *In vitro*, босентан ја инхибира пумпата за експорт на жолчна сол во култури на хепатоцити.

In vitro податоците покажале дека босентан нема релевантен инхибиторен ефект врз тестираните изоензими на CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Како резултат на тоа, не се очекува босентанот да ги зголеми плазматските концентрации на медицински производи метаболизирани од овие изоензими.

Фармакокинетика кај специјални популации

Врз основа на испитаниот опсег на секоја варијабла, не се очекува фармакокинетиката на босентан да биде под влијание на родот, телесната тежина, расата или возраста кај возрастната популација во каков било релевантен степен.

Деца

Фармакокинетиката се изучувала кај педијатриски пациенти во 4 клинички студии (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 и FUTURE-4, види дел 5.1). Поради ограничените податоци кај деца под 2 години, фармакокинетиката останува не толку добро карактеризирана во оваа возрастна категорија.

Студијата AC-052-356 [BREATHE-3] ја оценила фармакокинетиката на единечни и повеќекратни перорални дози на формулацијата со филм-обложена таблета на босентан кај 19 деца на возраст од 3 до 15 години со PАН кои биле дозирани врз основа на телесна тежина, односно 2mg/kg, двапати на ден. Во оваа студија, изложеноста на босентан се намалила со текот на времето на начин што е во согласност со познатите својства на авто-индукација на босентан. Средните вредности на AUC (CV%) на босентан кај педијатриски пациенти лекувани со 31,25, 62,5 или 125 mg двапати на ден биле 3.496 (49), 5.428 (79) и 6.124 (27)) ng·h/mL, соодветно, и биле пониски од вредноста на 8,149 (47)) ng·h/mL забележано кај возрастни пациенти со PАН кои примале 125 mg двапати на ден. Во стабилна состојба, системската изложеност кај педијатриски пациенти со тежина од 10-20 kg, 20-40 kg и > 40 kg биле 43%, 67% и 75%, соодветно, на системска изложеност на возрастни.

Во студијата AC-052-365 [FUTURE 1], дисперзирани таблети примале 36 деца со PАН на возраст од 2 до 11 години. Не е забележана пропорционалност на дозата, бидејќи концентрациите на босентан во плазмата во стабилна состојба и AUCs биле слични при перорални дози од 2 и 4 mg/kg (AUC: 3.577 ng·h/mL и 3.321 ng·h/mL за 2 mg/kg двапати на ден и 4 mg/kg двапати на ден, соодветно). Просечната изложеност на босентан кај овие педијатриски пациенти била околу половина од изложеноста кај возрастни пациенти со 125 mg



двапати дневно доза за одржување, но покажала големо преклопување со изложеноста кај возрасни.

Во студијата AC-052-373 [FUTURE 3], користењето дисперзибилни таблети, изложеноста на босентан кај пациенти лекувани со 2 mg/kg двапати на ден било споредливо со она во студијата FUTURE 1. Кај вкупната популација ($n = 31$), 2 mg/kg двапати на ден резултирало со дневна изложеност од 8,535 ng·h/mL; AUCt било 4.268 ng·h/mL (CV: 61%). Кај пациенти помеѓу 3 месеци и 2 години, дневната изложеност изнесувала 7.879 ng·h/mL; AUCt било 3.939 ng·h/mL (CV: 72%). Кај пациенти помеѓу 3 месеци и 1 година ($n = 2$), AUCt било 5.914 ng·h/mL (CV: 85%) и кај пациенти од 1 до 2 години ($n = 7$), AUCt било 3.507 ng·h/mL (CV: 70%). Кај пациенти над 2 години ($n = 22$) дневната изложеност изнесувала 8.820 ng·h/mL; AUCt било 4.410 ng·h/mL (CV: 58%). Дозирањето на босентан 2 mg/kg трипати на ден не предизвикало зголемена изложеност, дневната изложеност била 7.275 ng·h/mL (CV: 83%, $n = 27$).

Врз основа на наодите од студиите BREATHE-3, FUTURE 1 и FUTURE 3, се чини дека изложеноста на босентан достигнува максимални вредности со пониски дози кај педијатриски пациенти отколку кај возрасни, и дека дози повисоки од 2 mg/kg двапати на ден (4 mg/kg двапати на ден или 2 mg/kg трипати на ден) нема да доведат до поголема изложеност на босентан кај педијатриски пациенти.

Во студијата AC-052-391 [FUTURE 4] спроведена кај новороденчиња, концентрациите на босентан се зголемувале бавно и континуирано во текот на првиот интервал на дозирање, што довело до мала изложеност (AUC_{0-12} во сите компоненти на крвта: 164 ng·h/mL, $n = 11$). Во стабилна состојба, AUCt бил 6.165 ng·h/mL (CV: 133%, $n = 7$), што е слично на изложеноста забележана кај возрасни пациенти со PAH кои примаат 125 mg двапати на ден и земајќи го предвид односот на дистрибуција на крв/плазма од 0,6.

Последиците од овие наоди во однос на хепатотоксичноста не се познати. Родот и истовремената употреба на интравенски епопростенол немале значителен ефект врз фармакокинетиката на босентан.

Хепатално оштетување

Кај пациенти со слабо нарушена функција на црниот дроб (Child-Pugh класа A) не се забележани релевантни промени во фармакокинетиката. Стабилната состојба на AUC на босентан била 9% повисока, а AUC на активниот метаболит, Ro 48-5033, бил 33% повисок кај пациенти со слабо хепатално оштетување отколку кај здрави доброволци.

Влијанието на умерено нарушената функција на црниот дроб (Child-Pugh класа B) врз фармакокинетиката на босентан и неговиот примарен метаболит Ro 48-5033 било испитано во студија што вклучувала 5 пациенти со пулмонална хипертензија поврзана со портална хипертензија и Child-Pugh класа B хепатално оштетување и 3 пациенти со PAH од други причини и нормална функција на црниот дроб. Кај пациенти со оштетување на црниот дроб од Child-Pugh класа B, просечната (95% CI) стабилна состојба на AUC на босентан била 360 (212-613) ng·h/mL, односно за 4,7 пати повисока, а средната (95% CI) AUC на активниот метаболит Ro 48-5033 било 106 (58.4-192) ng·h/mL, односно 12,4 пати повисоко отколку кај пациенти со нормална функција на црниот дроб (босентан: средна [95% CI] AUC: 76,1 [9,07-638] ng·h/mL; Ro 48-5033: средно [95% CI] AUC 8,57 [1,28-57,2] ng·h/mL). Иако бројот на вклучени пациенти бил ограничен и со висока варијабилност, овие податоци укажуваат на значително зголемување на изложеноста на босентан и неговиот примарен метаболит Ro 48-5033 кај пациенти со умерено нарушување на функцијата на црниот дроб (Child-Pugh класа B).

Фармакокинетиката на босентан не е проучена кај пациенти од Child-Pugh класа хепатално оштетување. Босентан е контраиндициран кај пациенти со умерено до тешко хепатално оштетување, т.е. Child-Pugh класа B или C (видете дел 4.3).

Бубрежно оштетување

Кај пациенти со сериозно оштетување на бубрежите (клиренс на креатинин 15–30 mL/min), концентрацијата на босентан во плазмата се намалила за приближно 10%. Концентрациите на метаболити на босентан во плазмата се зголемиле за околу 2 пати кај овие пациенти, во споредба со испитаниците со нормална бубрежна функција. Не е потребно приспособување на



дозата кај пациенти со бубрежно оштетување. Нема специфично клиничко искуство кај пациенти кои се подложени на дијализа. Врз основа на физикохемиските својства и високот степен на врзување на протеините, не се очекува значително отстранување на босентан од циркулацијата со дијализа (видете дел 4.2).

5.3 Претклинички податоци за безбедност

2-годишна студија за канцерогеност кај глущи покажала зголемена комбинирана инциденца на хепатоцелуларни аденоми и карциноми кај машките, но не и кај женските субјекти, при концентрации во плазма околу 2 до 4 пати поголеми од плазматските концентрации постигнати во терапевтската доза кај луѓето. Кај стаорци, перорална администрација на босентан во период од 2 години предизвикала мало, значително зголемување на комбинираната инциденца на аденоми на тироидната фоликуларна клетка и карциноми кај машки, но не и кај женски, при концентрации во плазма околу 9 до 14 пати поголеми од плазматските концентрации постигнати со терапевтскиот доза кај луѓето. Босентан бил негативен во тестовите за генотоксичност. Имало докази за лесна тироидна хормонална нерамнотежа предизвикана од босентан кај стаорците. Сепак, немало докази дека босентан влијае на функцијата на тироидната жлезда (тироксин, *TSH*) кај луѓето.

Не е познат ефектот на босентан врз митохондријалната функција.

Босентанот се покажал како тератоген кај стаорци со нивоа на плазма над 1,5 пати повисоки од концентрациите во плазмата постигнати со терапевтската доза кај луѓето. Тератогените ефекти, вклучително и деформитети на главата и лицето и на главните крвни садови, зависеле од дозата. Сличностите на шемата на деформитети забележани со други антагонисти на рецепторот ЕТ и кај деактивација на ЕТ кај глущите, укажуваат на ефект што се однесува на цела класа. Мора да се преземат соодветни мерки на претпазливост за жени со потенцијал за раѓање (види дел 4.3, 4.4 и 4.6).

Развојот на тестикуларна тубуларна атрофија и намалена плодност се поврзани со хронично примаме на антагонисти на рецепторот на ендотелин кај глодари.

Во студиите за плодност кај машки и женски стаорци, не се забележани последици врз бројот, подвижноста и одржливоста на сперматозоидите или врз перформансите на парење или плодноста на нивоа на изложеност кои биле 21 и 43 пати поголеми, соодветно, од очекуваното терапевтско ниво кај луѓето, соодветно, ниту пак имало некаков несакан ефект врз развојот на ембрионот пред имплантацијата или за време на имплантацијата.

Малку зголемена инциденца на тестикуларна тубуларна атрофија е забележана кај стаорци на кои им е даван босентан перорално со дози не пониски д 125 mg/kg/ден (околу 4 пати повеќе од максималната препорачана човечка доза [*MRHD*] и најниски тестирани дози) во период од две години, но не повисоки од 1500 mg/kg/ден (околу 50 пати повеќе од *MRHD*) за 6 месеци. Во студија за токсичност кај млади стаорци, каде што стаорците добивале третман од 4-от ден по раѓање до достигнување целосен раст, намалена апсолутна тежина на тестиците и епидидимидите, а намален број на сперматозоиди кај епидидимиди биле забележани по прекин на третманот. *NOAEL* било 21 пат (на 21-т ден од раѓање) и 2,3 пати (на 69-от ден од раѓање), повисоко од изложеноста што се постигнува при терапија на луѓе, соодветно.

Сепак, не се откриени последици врз општиот развој, раст, сензорна, когнитивна функција и репродуктивни перформанси на 7 (кај машки) и 19 (кај женски) пати поголема изложеност од изложеноста добиена при терапија на луѓе на 21-от ден од раѓање. Со постигнат максимален раст (возрасни субјекти) (по 69 дена од раѓање) не се откриени последици од босентан на 1,3 (кај машки) и 2,6 (кај женски) пати поголема изложеност од изложеноста добиена при терапија на деца со РАН.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенси



Пченкарен скроб
Натриум карбоксиметил скроб
Прежелатинизиран скроб
Глицерил дифехенат
Повидон К90
Магнезиум стеарат

Обвивката содржи:

Opady® 21K220000 портокал (хипромелоза, титаниум диоксид (E171), талк, етил целулоза, триацетин, железен оксид жолт (E172), железен оксид црвен (E172))

6.3 Рок на траење

2 години.

Да не се употребува после рокот на употреба.

6.4 Посебни мерки на претпазливост при чување

Да не се чува на температура до 25 °C.

Лекот да се чува на места достапни за деца

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Блистери направени од филм од поливинил хлорид и печатена и лакирана алуминиумска фолија која содржи 10 или 14 таблети од 62,5 mg или 10 таблети од 125 mg.

6 блистери кои содржат 10 таблети од 62,5 mg или 4 блистери кои содржат 14 таблети од 62,5 mg, 6 блистери кои содржат 10 таблети од 125 mg и упатство со информации за пропишување во картонско пакување.

На капакот имаат полиетиленски етикети што не дозволуваат манипулации.

Босентан Акорд 62,5 mg филм-обложени таблети се достапни во пакувања што содржат 56 или 60 филм-обложени таблети.

Босентан Акорд 125 mg филм-обложени таблети се достапни во пакувања што содржат 60 филм-обложени таблети.

Можно е некое од наведените големини пакувањата да не бидат пуштени во промет.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за фрлање и друг вид на ракување

Нема посебни барања за отстранување.

Неискористениот производ или отпадниот материјал треба да се исфрлат во согласност со локалните барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Аспектус Фармадос, ул. 103 бр. Блок 17-ТИРЗ/ Бунарцик, 1041 Илинден, П.Ф.8, 1000 Скопје,
Р.С. Македонија

8. БРОЈ(ЕВИ) НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ:

9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ:



10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ: Декември 2022 година



