

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bosentan Accord 125 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje bosentanum 125 mg (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle oranžové, oválné, bikonvexní potahované tablety, o rozměrech 11,0 x 5,00 mm, s vyraženým označením "IB2" na jedné straně a hladké na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Léčba plicní arteriální hypertenze (PAH) ke zlepšení zátěžové kapacity a symptomů u pacientů třídy III dle funkční klasifikace WHO. Účinnost byla prokázána u:

- primární (idiopatická a dědičná) PAH,
- PAH sekundární při sklerodermii bez signifikantního intersticiálního plicního onemocnění,
- PAH související s vrozeným levo-pravým zkratem a Eisenmengerovým syndromem.

Jisté zlepšení bylo rovněž prokázáno u nemocných s PAH funkční třídy II dle WHO (viz bod 5.1).

Bosentan je též indikován ke snížení počtu nových vředů na prstech u pacientů se systémovou sklerózou a pokračující vředovou chorobou prstů (viz bod 5.1).

4.2. Dávkování a způsob podání

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se užívají ráno a večer, s jídlem nebo nalačno. Potahované tablety se zapíjejí vodou.

Dávkování

Plicní arteriální hypertenze

Léčba pacientů má být zahájena a monitorována pouze lékařem se zkušeností s léčbou plicní arteriální hypertenze. K balení je přiložena Výstražná karta pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které pacienti musí znát před zahájením léčby přípravkem Bosentan Accord a během ní.

Dospělí

Léčba dospělých pacientů bosentanem má být započata dávkou 62,5 mg dvakrát denně po dobu čtyř týdnů a potom má být zvýšena na udržovací dávku 125 mg dvakrát denně. Stejně doporučení platí i v případě znovunasazení bosentanu po předchozím přerušení léčby (viz bod 4.4.).

Tableta přípravku (Bosentan Accord 125 mg) je nedělitelná, v případě nutnosti úpravy dávkování je nutné použít přípravky jiných držitelů rozhodnutí o registraci.

Pediatrická populace

Pediatrické farmakokinetické údaje ukazují, že plazmatické koncentrace bosentanu byly u dětí s PAH od 1 roku do 15 let v průměru nižší než u dospělých pacientů, a že se nezvyšovaly zvýšením dávky bosentanu nad 2 mg/kg tělesné hmotnosti ani zvýšením frekvence dávkování z dvakrát denně na třikrát denně (viz bod 5.2). Zvýšení dávky ani zvýšení frekvence dávkování pravděpodobně nepovede k dalšímu klinickému přínosu.

Na základě těchto farmakokinetických výsledků, pokud se používá u dětí s PAH ve věku 1 rok a starších, je doporučená počáteční i udržovací dávka 2 mg/kg ráno a večer.

U novorozenců s přetrvávající plicní hypertenzí novorozenců (PPHN) nebyl přínos bosentanu ve standardní léčbě prokázán. Ohledně dávkování nelze dát žádné doporučení (viz body 5.1 a 5.2).

Postup v případě klinického zhoršení PAH

V případě klinického zhoršení (např. pokles výsledků šestiminutového testu chůzí o alespoň 10 % ve srovnání s měřením před zahájením terapie) i přes léčbu bosentanem po dobu alespoň osmi týdnů (cílová dávka po dobu alespoň čtyř týdnů) by měly být zváženy alternativní možnosti terapie. Nicméně, někteří pacienti, kteří nevykazují žádnou terapeutickou odpověď po osmi týdnech léčby bosentanem, mohou reagovat příznivě po další čtyř- až osmitýdenní terapii.

V případě pozdního klinického zhoršení i přes léčbu bosentanem (tj. po několika měsících léčby) má být terapie přehodnocena. U některých pacientů, kteří nereagují dobře na bosentan v dávce 125 mg dvakrát denně, se může jejich zátěžová kapacita mírně zlepšit, když je dávka zvýšena na 250 mg dvakrát denně. Je třeba pečlivě stanovit poměr mezi prospěchem a rizikem, a vzít v úvahu, že jaterní toxicita je závislá na dávce (viz body 4.4 a 5.1).

Přerušování léčby

S náhlým přerušováním terapie bosentanem u pacientů s PAH existují pouze omezené zkušenosti. Nebyl pozorován žádný důkaz pro akutní "rebound" efekt. Aby se zamezilo možnému výskytu klinického zhoršení v důsledku potenciálního "rebound" efektu, má být zváženo postupné snižování dávky (polovina dávky po dobu tří až sedmi dnů). V průběhu vysazování léčby se doporučuje intenzivnější sledování pacienta.

Pokud se rozhodne o ukončení léčby bosentanem, je třeba tak učinit postupně se současným zavedením alternativního způsobu léčby.

Systémová skleróza s probíhajícím vředovým onemocněním prstů

Léčbu má zahajovat a sledovat pouze lékař, který má zkušenosti s léčbou systémové sklerózy.

K balení je přiložena Výstražná karta pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které pacienti musí znát před zahájením léčby přípravkem Bosentan Accord a během ní.

Dospělí

Léčba se zahájí dávkou 62,5 mg bosentanu dvakrát denně podávanou po dobu 4 týdnů s následným zvýšením na udržovací dávku 125 mg dvakrát denně. Stejná doporučení platí pro znovunasazení bosentanu po přerušování léčby (viz bod 4.4).

Zkušenosti z kontrolovaných klinických studií se v této indikaci omezují na dobu 6 měsíců (viz bod 5.1).

Odezva pacientů na léčbu a potřeba pokračující léčby musí být pravidelně hodnocena. Je třeba důkladně vyhodnocovat poměr přínosu a rizika léčby, přičemž se bere v potaz hepatotoxicita bosentanu (viz body 4.4 a 4.8).

Pediatrická populace

Neexistují žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientů mladších než 18 let. U malých dětí s tímto onemocněním nejsou k dispozici o bosentanu žádné farmakokinetické údaje.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (tj. Child-Pugh třída A) (viz bod 5.2) není nutná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou až těžkou jaterní dysfunkcí je bosentan kontraindikován (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná. U dialyzovaných pacientů není úprava dávky nutná (viz bod 5.2).

Starší pacienti

U pacientů starších než 65 let není úprava dávky nutná.

4.3. Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Středně závažná až závažná porucha funkce jater, tj. Child-Pugh třída B nebo C (viz bod 5.2).
- Výchozí hodnoty jaterních aminotransferáz, tj. aspartátaminotransferázy (AST) a/nebo alaninaminotransferázy (ALT) přesahující trojnásobek horního limitu normálu (HLN; viz bod 4.4).
- Souběžné užívání cyklosporinu A (viz bod 4.5).
- Těhotenství (viz bod 4.4 a 4.6).
- Ženy v reprodukčním věku, které neuvádějí spolehlivé metody antikoncepce (viz body 4.4, 4.5 a 4.6).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinnost bosentanu nebyla u pacientů s vážnou PAH stanovena. Jestliže se klinický stav zhorší, má se zvážit přechod k terapii, která je doporučena při závažném stupni onemocnění (např. epoprostenol) (viz bod 4.2).

U pacientů se stupněm I funkční klasifikace PAH podle WHO nebyl stanoven poměr přínosu a rizika bosentanu.

Terapie bosentanem může být zahájena pouze tehdy, pokud je systémový systolický krevní tlak vyšší než 85 mmHg.

Nebyl prokázán prospěšný účinek bosentanu na hojení již existujících vředů na prstech.

Funkce jater

Zvýšení jaterních aminotransferáz, tj. aspartátaminotransferázy a alaninaminotransferázy (AST a/nebo ALT) spojené s užíváním bosentanu je závislé na dávce. Změny hladin jaterních enzymů se obvykle objeví během prvních 26 týdnů terapie, nicméně mohou se vyskytnout i později během léčby (viz bod 4.8). Tato zvýšení mohou být částečně důsledkem kompetitivní inhibice vylučování žlučových solí z hepatocytů, ale na rozvoji jaterní dysfunkce se pravděpodobně podílejí i jiné mechanismy, které dosud

nebyly zcela objasněny. Akumulace bosentanu v hepatocytech vedoucí k cytolyze s potenciálně vážným poškozením jater nebo imunologický mechanismus nejsou vyloučeny. Riziko jaterní dysfunkce může být také zvýšeno, pokud jsou současně s bosentanem podávána léčiva, která jsou inhibitory exportní pumpy žlučových solí, např. rifampicin, glibenklamid a cyklosporin A (viz body 4.3 a 4.5), ale k dispozici jsou pouze omezené údaje.

Hladiny jaterních aminotransferáz musí být změřeny před zahájením terapie a následně v měsíčních intervalech po dobu léčby bosentanem. Dále musí být hladiny jaterních aminotransferáz změřeny 2 týdny po každém zvýšení dávky.

Doporučení v případě zvýšení ALT/AST

Hladiny ALT/AST Doporučení pro terapii a monitorování

- > 3 a \leq 5 x HLN* Potvrďte jiným jaterním testem; pokud jsou hodnoty potvrzeny, je třeba individuálně rozhodnout o pokračování podávání přípravku Bosentan Accord, případně se snížením dávky, nebo zastavit podávání bosentanu (viz bod 4.2). Pokračujte v monitorování hladin aminotransferáz nejméně každé 2 týdny. Jestliže se hladiny aminotransferáz navrátí k hodnotám před počátkem léčby, zvažte, podle níže popsanych podmínek, pokračování v léčbě nebo znovunasazení bosentanu.
- > 5 a \leq 8 x HLN* Potvrďte jiným jaterním testem; pokud jsou hodnoty potvrzeny, ukončete terapii a monitorujte hladiny aminotransferáz nejméně každé 2 týdny. Jestliže se hladiny aminotransferáz navrátí k hodnotám před počátkem léčby, zvažte, podle níže popsanych podmínek, znovuzahájení léčby bosentanem.
- > 8 x HLN* Terapie musí být ukončena a není možné uvažovat o obnovení léčby bosentanem.

V případě přidružených klinických symptomů poškození jater, tj. nauzea, zvracení, horečka, bolest břicha, žloutenka, neobvyklá apatie nebo únava, syndrom podobný chřipce (bolest kloubů, svalů, horečka), **musí být terapie ukončena a není možné uvažovat o obnovení léčby bosentanem.**

Opětné zahájení terapie

O obnovení terapie bosentanem je možné uvažovat pouze tehdy, pokud potenciální výhody terapie bosentanem převáží možná rizika a pokud jsou hladiny jaterních aminotransferáz v rozmezí hodnot před zahájením léčby. Doporučuje se porada s hepatologem. Znovuzahájení terapie musí respektovat pokyny rozepsané v bodě 4.2. **Hladiny aminotransferáz musí být potom zkontrolovány do tří dnů po obnovení terapie, pak opět po dalších dvou týdnech a poté podle doporučení uvedených výše.**

*HLN= horní limit normálu

Koncentrace hemoglobinu

Terapie bosentanem byla spojena se snížením koncentrace hemoglobinu závislým na dávce (viz bod 4.8). V placebem kontrolovaných studiích nebyla snížena hladina hemoglobinu v souvislosti s bosentanem progresivně a stabilizovala se po prvních 4-12 týdnech terapie. Doporučuje se zkontrolovat koncentraci hemoglobinu před zahájením léčby, každý měsíc během prvních čtyř měsíců a poté každého čtvrt roku. Pokud se objeví klinicky relevantní snížení koncentrace hemoglobinu, má se provést další zhodnocení a vyšetření za účelem stanovení příčiny a potřeby specifické léčby. V období po uvedení na trh byly hlášeny případy anémie vyžadující transfúzi červených krvinek (viz bod 4.8).

Ženy ve fertilním věku

Protože bosentan může způsobit neúčinnost hormonálních antikoncepčních přípravků a vzhledem k riziku zhoršení pulmonární arteriální hypertenze v průběhu těhotenství a také k teratogenním účinkům sledovaným u zvířat:

- u žen ve fertilním věku nesmí být léčba bosentanem započata, pokud nepoužívají spolehlivou antikoncepci a pokud není výsledek těhotenského testu před terapií negativní
- hormonální antikoncepce se během léčby bosentanem nesmí používat jako jediná metoda antikoncepce
- během léčby se doporučuje provádět každý měsíc těhotenský test, aby bylo možné časné zjištění těhotenství

Další informace viz bod 4.5 a 4.6.

Veno-okluzivní plicní choroba

U pacientů s veno-okluzivní plicní chorobou byly po podání vazodilatačních látek (především prostacyklinů) hlášeny případy plicního edému. Proto pokud se po podání bosentanu pacientům s PAH objeví známky plicního edému, je nutné uvažovat o možnosti přidružené veno-okluzivní plicní choroby. V post-marketingovém období byly případy plicního edému u pacientů léčených bosentanem, u kterých bylo při diagnóze podezření na veno-okluzivní plicní chorobu, hlášeny vzácně.

Pacienti s plicní arteriální hypertenzí a souběžným selháním levé komory

U pacientů s plicní arteriální hypertenzí a souběžnou dysfunkcí levé komory nebyla provedena žádná specifická studie. Nicméně v placebem kontrolované studii (studie AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]) bylo po průměrnou dobu 1,5 roku léčeno 1611 pacientů (804 léčeno bosentanem a 807 dostávalo placebo) s těžkým chronickým selháním srdce (CHF = Chronic Heart Failure). V této studii došlo během prvních 4-8 týdnů léčby bosentanem ke zvýšenému výskytu hospitalizací kvůli chronickému srdečnímu selhání, což by mohl být důsledek retence tekutin. V této studii se retence tekutin projevila časným přírůstkem tělesné hmotnosti, sníženou koncentrací hemoglobinu a zvýšenou incidencí edému nohou. Na konci této studie nebyl rozdíl v počtu všech hospitalizací kvůli srdečnímu selhání ani v mortalitě mezi skupinami pacientů léčených bosentanem a placebem. Proto se doporučuje sledovat u pacientů příznaky retence tekutin (např. přírůstek tělesné hmotnosti), zejména pokud souběžně trpí závažnou systolickou dysfunkcí. Pokud k tomu dojde, doporučuje se zahájit terapii diuretiky nebo pokud jsou již podávána, zvýšit jejich dávku. Před zahájením terapie bosentanem je u pacientů se známkami retence tekutin nutno zvážit podání diuretik.

Plicní arteriální hypertenze se současnou infekcí HIV

Z klinických hodnocení jsou pouze omezené zkušenosti s podáváním bosentanu pacientům s PAH se současnou infekcí HIV, která je léčena antiretrovirálními přípravky (viz bod 5.1). Interakční studie mezi bosentanem a lopinavirem+ritonavirem u zdravých osob ukázala zvýšené koncentrace bosentanu v krevní plazmě s maximální hladinou během prvních 4 dnů léčby (viz bod 4.5). Při zahájení léčby bosentanem u pacientů, kteří potřebují ritonavirem potencionované inhibitory proteáz, je třeba pečlivě sledovat schopnost pacientů tolerovat bosentan, se zvláštním zřetelem na riziko hypotenze a na jaterní funkční testy na počátku zahajovací fáze. Nelze vyloučit zvýšené dlouhodobé riziko hepatotoxicity a nežádoucích hematologických příhod při použití bosentanu v kombinaci s antiretrovirovými léčivými přípravky. Vzhledem k možnosti interakcí vztahujících se na indukční účinek bosentanu na CYP450 (viz bod 4.5), které by mohly ovlivnit účinnost antiretrovirové terapie, by tito pacienti měli být též pečlivě sledováni s ohledem na jejich HIV infekci.

Plicní hypertenze jako sekundární následek chronického obstrukčního plicního onemocnění (CHOPN)

Bezpečnost a snášenlivost bosentanu byla zkoumána v jedné probatorní, nekontrolované dvanáctidenní studii u 11 pacientů s plicní hypertenzí vzniklou sekundárně následkem závažné

CHOPN (stupeň III klasifikace GOLD). Byl pozorován nárůst minutové ventilace a pokles saturace kyslíkem, přičemž nejčastějším nežádoucím účinkem byla dušnost, která po přerušení léčby bosentanem vymizela.

Současné podávání s jinými léčivými přípravky

Současné podávání bosentanu a cyklosporinu A je kontraindikováno (viz bod 4.3 a 4.5).

Současné podávání bosentanu a glibenklamidu, flukonazalu a rifampicinu se nedoporučuje.

Pro více informací viz bod 4.5.

Současnému podávání bosentanu s inhibítorem CYP3A4 a inhibítorem CYP2C9 je nutno se vyhnout (viz bod 4.5).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bosentan je induktor isoenzymů CYP2C9 a CYP3A4 cytochromu P 450 (CYP). Údaje získané *in vitro* také naznačují indukci CYP2C19. V důsledku toho budou při současném podání bosentanu plazmatické koncentrace látek metabolizovaných těmito isoenzymy sníženy. Má být zvážena možnost změny účinku léčiv, která jsou metabolizována těmito isoenzymy. Při zahájení, změně dávky nebo ukončení souběžné léčby s bosentanem může být nutná úprava dávky.

Bosentan je metabolizován prostřednictvím CYP2C9 a CYP3A4. Inhibice těchto isoenzymů může zvýšit plazmatickou koncentraci bosentanu (viz ketokonazol). Vliv inhibitorů CYP2C9 na koncentraci bosentanu nebyl studován. Tuto kombinaci je nutno používat obezřetně.

Flukonazol a jiné inhibitory CYP2C9 a CYP3A4: Souběžné podávání s flukonazolem, který inhibuje hlavně CYP2C9, ale do určité míry také CYP3A4, může vést k velkému zvýšení plazmatických koncentrací bosentanu. Tato kombinace se nedoporučuje. Ze stejného důvodu není doporučeno současné podání bosentanu se silným inhibítorem CYP3A4 (jako např. ketokonazol, itrakonazol nebo ritonavir) a/nebo inhibítorem CYP2C9 (jako např. vorikonazol).

Cyklosporin A: Současné podávání bosentanu a ciclosporinu A (inhibitor kalcineurinu) je kontraindikováno (viz bod 4.3). V případě současného podávání byly skutečně počáteční koncentrace bosentanu přibližně třicetkrát vyšší než koncentrace naměřené po samotném bosentanu. V rovnovážném stavu byly plazmatické koncentrace bosentanu třikrát až čtyřikrát vyšší než po podání samotného bosentanu. Mechanismus této interakce spočívá nejspíše v cyklosporinem navozené inhibici vychytávání bosentanu do hepatocytů zprostředkovaného transportními proteiny. Koncentrace ciclosporinu v krvi (substrát CYP3A4) se snížily přibližně o 50%. S největší pravděpodobností jde o důsledek indukce CYP3A4 navozené bosentanem.

Takrolimus, sirolimus: Současné podávání takrolimu nebo sirolimu a přípravku bosentanu nebylo u člověka studováno, ale společné podávání takrolimu nebo sirolimu a bosentanu může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace bosentanu analogicky, jako je tomu při současné aplikaci s cyklosporinem A. Souběžně užívaný bosentan může snížit plazmatickou koncentraci takrolimu a sirolimu. Proto se souběžné užívání přípravku bosentanu a takrolimu nebo sirolimu nedoporučuje. Pacienti, kteří vyžadují podávání zmíněné kombinace přípravků, musí být pečlivě sledováni s ohledem na výskyt nežádoucích příhod souvisejících s bosentanem a musí být monitorovány koncentrace takrolimu a sirolimu v krvi.

Glibenklamid: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně po dobu pěti dní snížilo plazmatickou koncentraci glibenklamidu (substrát CYP3A4) o 40 %, s potenciálně významným snížením hypoglykemického účinku. Plazmatické koncentrace bosentanu byly také sníženy o 29 %. Navíc byl u pacientů, kterým byla podávána tato kombinovaná léčba, pozorován větší výskyt zvýšení hladin aminotransferáz. Jak glibenklamid, tak bosentan inhibují exportní pumpu žlučových solí, což by mohlo zvýšené hladiny aminotransferáz vysvětlit. Tato kombinace se nemá používat (viz bod 4.4). S jinými deriváty sulfonylmočoviny nejsou žádné další údaje o lékových interakcích k dispozici.

Rifampicin: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně 9 zdravým subjektům po dobu 7 dnů spolu s rifampicinem, silným induktorem CYP2C9 a CYP3A4, vedlo ke snížení koncentrací bosentanu v plazmě o 58 % a v jednotlivých případech toto snížení mohlo dosahovat téměř 90 %. V důsledku toho lze při současném podávání s rifampicinem očekávat významně snížený účinek bosentanu.

Současné podávání rifampicinu s přípravkem Bosentan Accord se nedoporučuje. U dalších induktorů CYP3A4, např. karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu a třezalky tečkované, údaje chybějí, očekává se ale, že jejich současné podávání povede ke snížené systémové expozici bosentanu. Nelze vyloučit klinicky významné snížení účinnosti.

Lopinavir + ritonavir (a další ritonavirem potencované inhibitory proteáz): Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně a lopinaviru 400 mg + ritonaviru 100 mg dvakrát denně po dobu 9,5 dne u zdravých dobrovolníků vedlo k navýšení počátečních průběžných koncentrací bosentanu v plazmě na přibližně 48násobek koncentrací naměřených po podávání samotného bosentanu. V 9. den byly koncentrace bosentanu v plazmě přibližně 5krát vyšší než koncentrace při podávání samotného bosentanu. Nejpravděpodobnějšími příčinami této interakce je ritonavirem navozená inhibice vstřebávání do hepatocytů zprostředkovaného transportními proteiny a inhibice CYP3A4, které obě vedou ke snížení clearance bosentanu. Při současném podávání s lopinavirem + ritonavirem nebo jinými ritonavirem potencovanými inhibitory proteáz by měla být u pacientů monitorována jejich snášitelnost bosentanu.

Po současném podávání bosentanu po dobu 9,5 dne se plazmatické expozice lopinaviru a ritonaviru snížily na klinicky nevýznamný rozsah (přibližně o 14 %, respektive 17 %). Plné indukce bosentanem však nemuselo být dosaženo a další poklesy inhibitorů proteáz nelze vyloučit. Je doporučeno pečlivé monitorování terapie HIV. Podobné účinky lze očekávat u dalších ritonavirem potencovaných inhibitorů proteáz (viz bod 4.4).

Další antiretroviróvé přípravky: Kvůli nedostatku údajů nelze k dalším dostupným antiretroviróvním přípravkům poskytnout žádná specifická doporučení. Je třeba zdůraznit, že kvůli značné hepatotoxicitě nevirapinu, která by se mohla kumulovat s jaterní toxicitou bosentanu, není tato kombinace doporučena.

Hormonální kontraceptiva: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů s jednou dávkou perorálního kontraceptiva obsahujícího norethisteron 1 mg + ethinylestradiol 35 µg snížilo AUC norethisteronu o 14 % a ethinylestradiolu o 31 %. Snížení však dosáhlo u jednotlivých subjektů až 56 % u norethisteronu a 66 % u ethinylestradiolu. Z tohoto důvodu se užívání hormonů jako jediné metody antikoncepce bez ohledu na cestu podání (tj. perorální, injekční, transdermální nebo implantační formy) nepovažuje za spolehlivý způsob antikoncepce (viz bod 4.4 a 4.6).

Warfarin: Současné podávání bosentanu 500 mg dvakrát denně po dobu šesti dní snížilo plazmatické koncentrace jak S-warfarinu (substrát CYP2C9), tak R-warfarinu (substrát CYP3A4) o 29 %, respektive o 38 %. Podle klinické zkušenosti souběžné podávání bosentanu s warfarinem u pacientů s PAH nemělo za následek klinicky relevantní změny INR (International Normalized Ratio) nebo dávky warfarinu (výchozí hodnoty versus hodnoty na konci klinických studií). Navíc byla frekvence změn dávkování warfarinu během studie kvůli změnám INR nebo kvůli nežádoucím účinkům obdobná mezi pacienty léčenými bosentanem a pacienty s placebem. U warfarinu nebo podobných perorálních antikoagulancií není po zahájení terapie bosentanem úprava dávky nutná, ale doporučuje se intenzivnější sledování INR, zejména během zahajování léčby bosentanem a v období titrování na vyšší dávku.

Simvastatin: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně po dobu 5 dní snížilo plazmatické koncentrace simvastatinu (substrát CYP3A4) a jeho aktivního metabolitu beta-hydroxykyseliny o 34 %, respektive o 46 %. Plazmatické koncentrace bosentanu nebyly při současném podávání se simvastatinem ovlivněny. Je nutno zvážit monitorování hladin cholesterolu a následnou úpravu dávky.

Ketokonazol: Současné podávání bosentanu 62,5 mg dvakrát denně po dobu 6 dní a ketokonazolu, účinného inhibitoru CYP3A4, zvýšilo plazmatické koncentrace bosentanu přibližně dvakrát. Má se za to, že úprava dávky bosentanu není nutná. Ačkoliv ve studiích *in vivo* to nebylo prokázáno, lze podobná zvýšení plazmatických koncentrací bosentanu očekávat i u jiných účinných inhibitorů CYP3A4 (jako např. itraconazol a ritonavir). Při kombinaci s inhibitorem CYP3A4 jsou však pacienti, kteří jsou pomalými metabolizátory CYP2C9, ohroženi zvýšením plazmatických koncentrací bosentanu, které mohou dosáhnout vyšších úrovní, a vyvolat tak případně škodlivé nežádoucí účinky.

Epoprostenol: Omezené údaje získané ze studie (AC-052-356, [BREATHE-3]), ve které bylo 10 dětských pacientů léčeno kombinací bosentanu a epoprostenolu, naznačují, že jak po jednotlivé dávce, tak i po opakovaném podání byly hodnoty C_{max} a AUC bosentanu u pacientů s kontinuální infuzí epoprostenolu nebo bez ní podobné (viz bod 5.1).

Sildenafil: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně (rovnovážný stav) se sildenafilem 80 mg třikrát denně (v rovnovážném stavu) po dobu 6 dnů zdravým dobrovolníkům mělo za následek snížení AUC sildenafilu o 63 % a zvýšení AUC bosentanu o 50 %. Při současném podávání se doporučuje zvýšená opatrnost.

Digoxin: Současné podávání bosentanu 500 mg s digoxinem dvakrát denně po dobu 7 dní snížilo u digoxinu AUC o 12 %, C_{max} o 9 % a C_{min} o 23 %. Mechanismem této interakce může být indukce P-glykoproteinu. Není pravděpodobné, že by tato interakce měla klinický význam.

Tadalafil: Bosentan (125 mg dvakrát denně) snížil systémovou expozici tadalafilu (40 mg jednou denně) o 42 % a C_{max} o 27% po několika současně podaných dávkách. Tadalafil neměl vliv na expozici (AUC a C_{max}) bosentanu ani jeho metabolitů.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (teratogenitu, embryotoxicitu, viz bod 5.3). Neexistují žádné spolehlivé údaje o užívání bosentanu u těhotných žen. Potenciální riziko pro člověka stále není známé. Bosentan je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Ženy v reprodukčním věku

Před zahájením léčby bosentanem u žen v reprodukčním věku je třeba ověřit, že žena není těhotná, poskytnout příslušné rady o spolehlivých metodách antikoncepce a zahájit spolehlivou antikoncepci. Pacienti a předepisující lékaři si musí být vědomi toho, že následkem možných farmakokinetických interakcí může přípravek bosentan způsobit selhání hormonálních antikoncepčních přípravků (viz bod 4.5). Proto ženy v reprodukčním věku nesmějí užívat hormonální antikoncepci (zahrnující perorální, injekční, transdermální nebo implantační formy) jako jedinou metodu antikoncepce, ale musejí používat i nějakou další nebo alternativní spolehlivou antikoncepční metodu. Pokud existuje jakákoliv pochybnost o tom, jakou radu je nutné poskytnout jednotlivé pacientce, doporučuje se konzultace s gynekologem. Vzhledem k možnému selhání hormonální antikoncepce během léčby bosentanem, a také s ohledem na riziko závažného zhoršení plicní hypertenze vlivem těhotenství, se během terapie bosentanem doporučuje provádění těhotenských testů jednou měsíčně, aby se případné těhotenství včas zjistilo.

Kojení

Není známo, zda se bosentan vylučuje do lidského mateřského mléka. Kojení se během léčby přípravkem Bosentan Accord nedoporučuje.

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly testikulární účinky (viz bod 5.3).

V klinické studii zjišťující účinky bosentanu na testikulární funkce u mužských pacientů s PAH mělo šest z 24 subjektů (25 %) sníženou koncentraci spermií nejméně o 50 % oproti výchozí hodnotě po 6 měsících léčby bosentanem. Na základě těchto zjištění a předklinických údajů nelze vyloučit, že by bosentan mohl mít u mužů škodlivé účinky na spermatogenezi. U chlapců nelze po léčbě bosentanem vyloučit dlouhodobý vliv na fertilitu.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné studie týkající se vlivu bosentanu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Přípravek Bosentan Accord může způsobit hypotenzi s příznaky závratě, rozmazaného vidění nebo synkopy, které by mohly ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Ve 20 studiích kontrolovaných placebem, prováděných na základě různých terapeutických indikací, bylo celkem 2486 pacientů léčeno bosentanem při denních dávkách v rozmezí 100 až 2000 mg a 1838 pacientů bylo podáváno placebo. Průměrná doba trvání léčby byla 45 týdnů. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (vyskytujícími se u alespoň 1 % pacientů léčených bosentanem při frekvenci vyšší alespoň o 0,5 % než u placeba) jsou bolest hlavy (11,5 %), edém/retence tekutin (13,2 %), abnormální výsledky testů jaterních funkcí (10,9 %) a anémie/pokles hemoglobinu (9,9 %).

Léčba bosentanem souvisela se vzestupy jaterních aminotransferáz a poklesy koncentrace hemoglobinu v závislosti na dávce (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky ve 20 placebem kontrolovaných studiích a z post-marketingových zkušeností s bosentanem se rozdělují do skupin podle četnosti jejich výskytu s použitím následujícího konvenčního uspořádání: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Ve výskytu nežádoucích účinků nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly mezi celkovým souborem dat a jednotlivými schválenými indikacemi.

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	anémie, pokles hemoglobinu (viz bod 4.4)
	Není známo	anémie nebo pokles hemoglobinu vyžadující transfuzi erytrocytů ⁽¹⁾
	Méně časté	trombocytopenie ⁽¹⁾ , neutropenie, leukopenie ⁽¹⁾
Poruchy imunitního systému	Časté:	reakce z přecitlivělosti (včetně dermatitidy, pruritu a vyrážky) ⁽²⁾
	Vzácné	anafylaxe a/nebo angioedém ⁽¹⁾
Poruchy nervového systému	Velmi časté	bolest hlavy ⁽³⁾
	Časté	synkopa ⁽⁴⁾

Srdeční poruchy	Časté	palpitace ⁽⁴⁾
Cévní poruchy	Časté	zrudnutí, hypotenze ^(1,4)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	nosní kongesce
Gastrointestinální poruchy	Časté	gastroezofageální refluxní choroba, průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	abnormální testy jaterních funkcí (viz bod 4.4)
	Méně časté	vzestupy aminotransferáz související s hepatitidou ⁽¹⁾ (včetně možných exacerbací stávající hepatitidy) a/nebo hepatitida (viz bod 4.4)
	Vzácné	cirhóza jater, selhání jater ⁽¹⁾
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	erytém
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	edém, zadržování tekutin ⁽⁵⁾
Poruchy oka	Není známo	rozmazané vidění

⁽¹⁾ Údaje získané z post-marketingových zkušeností, frekvence založeny na statisticky modelovaných údajích z placebem kontrolované studie.

⁽²⁾ Hypersenzitivní reakce byly hlášeny u 9,9 % pacientů užívajících bosentan a u 9,1 % pacientů dostávajících placebo.

⁽³⁾ Bolesti hlavy byly udávány u 11,5 % pacientů užívajících bosentan a u 9,8 % pacientů dostávajících placebo.

⁽⁴⁾ Tyto typy reakcí se též mohou vztahovat k základnímu onemocnění.

⁽⁵⁾ Edém nebo zadržování tekutin byly hlášeny u 13,2 % pacientů užívajících bosentan a u 10,9 % pacientů dostávajících placebo.

Po uvedení na trh byly hlášeny vzácné případy neobjasněné cirhózy jater po dlouhodobé terapii bosentanem u pacientů s vícečetnými současnými chorobami a polypragmázií. Vyskytly se též vzácné případy jaterního selhání. Tyto případy zdůrazňují význam přísného dodržování měsíčního rozpisu sledování jaterních funkcí po dobu léčby bosentanem (viz bod 4.4).

Pediatriká populace

Nekontrolované studie u pediatrických pacientů

Profil bezpečnosti v první pediatrické nekontrolované studii provedené s potahovanými tabletami (BREATHE-3: n = 19, střední hodnota věku 10 let [rozmezí 3 až 15 let], otevřená, bosentan 2 mg/kg dvakrát denně, trvání léčby 12 týdnů) byl podobný jako v klíčových studiích u dospělých pacientů s PAH. Ve studii BREATHE-3 byly nejčastějšími nežádoucími účinky zrudnutí kůže (21 %), bolesti hlavy a abnormální testy jaterních funkcí (oba po 16 %).

Souhrnná analýza nekontrolovaných pediatrických studií provedených u PAH s bosentanem v dávce 32 mg ve formě dispergovatelných tablet (FUTURE 1/2, FUTURE 3/prodloužení) zahrnovala celkem 100 dětí léčených bosentanem v dávce 2 mg/kg dvakrát denně (n = 33), 2 mg/kg třikrát denně (n = 31) nebo 4 mg/kg dvakrát denně (n = 36). Při zařazení bylo šest pacientů ve věku 3 měsíce až 1 rok, 15 dětí bylo ve věku v rozmezí 1 rok až méně než 2 roky a 7 dětí bylo ve věku 2 až 12 let. Střední hodnota doby trvání léčby byla 71,8 týdne (rozmezí 0,4 až 258 týdnů).

Bezpečnostní profil byl v této souhrnné analýze nekontrolovaných pediatrických studií podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému v pivotních studiích u dospělých pacientů s PAH s výjimkou infekcí, které byly hlášeny častěji než u dospělých (69,0 % vs 41,3 %). Tento rozdíl v četnosti infekcí může být zčásti způsoben vyšší střední hodnotou doby expozice léčbě v pediatrickém souboru (střední hodnota 71,8 týdne) v porovnání se souborem dospělých (střední hodnota 17,4 týdne). Nejčastějšími nežádoucími účinky byly infekce horních cest dýchacích (25 %), plicní (arteriální) hypertenze (20 %), nasofaryngitida (17 %), pyrexie (15 %), zvracení (13 %), bronchitida (10 %), bolest břicha (10 %) a průjem (10 %). V četnostech nežádoucích účinků nebyl mezi pacienty staršími a mladšími než 2 roky žádný relevantní rozdíl, nicméně toto zjištění je založeno pouze na 21 dětech mladších 2 let včetně 6 pacientů ve věku mezi 3 měsíci a 1 rokem). Nežádoucí účinky typu jaterních abnormalit a anémie/poklesu hemoglobinu se objevily u 9, respektive u 5 % pacientů.

V randomizované, placebem kontrolované studii provedené u pacientů s PPHN (FUTURE-4) bylo bosentanem v dávce 2 mg/kg dvakrát denně ve formě dispergovatelných tablet léčeno celkem 13 novorozenců (8 pacientů bylo na placebo). Střední doba trvání léčby byla 4,5 dne u bosentanu (rozmezí 0,5 až 10,0 dní) a 4,0 dny u placeba (rozmezí 2,5 až 6,5 dne). Nejčastějšími nežádoucími účinky u pacientů léčených bosentanem a u pacientů léčených placebem byly, v uvedeném pořadí, anémie nebo pokles hemoglobinu (7 a 2 pacienti), generalizovaný edém (3 a 0 pacientů) a zvracení (2 a 0 pacientů).

Abnormální výsledky laboratorních testů

Abnormální výsledky jaterních testů

V klinickém programu se obecně během prvních 26 týdnů léčby vyskytovala na dávce závislá zvýšení hodnot jaterních aminotransferáz, která se obvykle rozvinula postupně a byla převážně asymptomatická. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny vzácné případy cirhózy jater a selhání jater. Mechanismus tohoto nežádoucího účinku není jasný. Tato zvýšení aminotransferáz se mohou při pokračující terapii udržovací dávkou bosentanu nebo po snížení dávky vrátit spontánně k výchozím hodnotám, nicméně někdy může být nutné léčbu přerušit nebo ukončit (viz bod 4.4).

Ve 20 integrovaných, placebem kontrolovaných studiích bylo pozorováno zvýšení jaterních hladin aminotransferáz na $\geq 3 \times$ ULN u 11,2 % pacientů léčených bosentanem ve srovnání s 2,4 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Vzrůsty na $\geq 8 \times$ ULN byly pozorovány u 3,6 % pacientů léčených bosentanem a u 0,4 % pacientů dostávajících placebo. Vzrůsty aminotransferáz souvisely se zvýšeným bilirubinem ($\geq 2 \times$ ULN) bez důkazu biliární obstrukce u 0,2 % (5 pacientů) léčených bosentanem a u 0,3 % (6 pacientů) dostávajících placebo.

V souhrnné analýze provedené u 100 dětí s PAH z nekontrolovaných pediatrických studií FUTURE 1/2 a FUTURE 3/prodloužení byla zvýšení hladin jaterních aminotransferáz $\geq 3 \times$ ULN pozorována u 2 % pacientů.

Ve studii FUTURE-4 zahrnující 13 novorozenců s PPHN léčených bosentanem v dávce 2 mg/kg dvakrát denně po dobu kratší než 10 dní (rozmezí 0,5 až 10,0 dní) se během léčby nevykly žádné případy zvýšení jaterních aminotransferáz $\geq 3 \times$ ULN, nicméně 3 dny po ukončení léčby bosentanem se objevil jeden případ hepatitidy.

Hemoglobin

V placebem kontrolovaných studiích u dospělých bylo hlášeno snížení koncentrace hemoglobinu z výchozí hodnoty na hodnotu nižší než 10 g/dl bylo hlášeno u 8,0 % pacientů léčených bosentanem a u 3,9 % pacientů, kteří dostávali placebo (viz bod 4.4). V souhrnné analýze provedené u 100 dětí s PAH z nekontrolovaných pediatrických studií FUTURE 1/2 a FUTURE 3/prodloužení byl u 10,0 % pacientů hlášen pokles koncentrací hemoglobinu z výchozích hodnot na méně než 10 g/dl. K poklesu pod 8 g/dl nedošlo. Ve studii FUTURE-4 se během léčby 6 ze 13 novorozenců s PPHN léčených bosentanem vyskytl pokles hemoglobinu z výchozích hodnot v rámci referenčního rozmezí na hodnoty nižší než je spodní limit normálu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9. Předávkování

Bosentan byl podáván jako jednotlivá dávka zdravým jedincům až do množství 2400 mg a u pacientů s jiným onemocněním než plicní hypertenzí až do množství 2000 mg/den po dobu dvou měsíců. Nejčastějším nežádoucím účinkem byly bolesti hlavy mírné až střední intenzity.

Silné předávkování může mít za následek výraznou hypotenzi vyžadující aktivní kardiiovaskulární podporu. V období po uvedení na trh byl hlášen 1 případ předávkování množstvím 10000 mg bosentanu, které požil jeden dospívající pacient mužského pohlaví. Měl tyto příznaky: nauzea, zvracení, hypotenze, závratě, pocení a rozmazané vidění. Zcela se zotavil během 24 hodin při podpoře krevního tlaku. Poznámka: bosentan se dialýzou neodstraňuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenziva, jiná antihypertenziva, *ATC kód:* C02KX01.

Mechanismus účinku

Bosentan je duální antagonist endotelinového receptoru (ERA) s afinitou jak k endotelinovému receptoru A, tak k endotelinovému receptoru B (ET_A a ET_B). Bosentan snižuje pulmonální i systémovou vaskulární rezistenci, což má za následek zvýšení minutového srdečního objemu bez zvýšení srdeční frekvence.

Neurohormon endotelin-1 (ET-1) je jedním z nejúčinnějších známých vazokonstriktorů a může také způsobit fibrózu, proliferaci buněk, srdeční hypertrofii a přestavbu a působí prozánětlivě. Tyto účinky jsou zprostředkovány vazbou endotelinu na ET_A a ET_B receptory lokalizované v endotelu a buňkách hladkých svalů cév. Koncentrace ET-1 ve tkáních a plazmě jsou zvýšeny při různých kardiiovaskulárních poruchách a onemocněních pojivové tkáně, včetně PAH, sklerodermie, akutního a chronického srdečního selhání, ischemie myokardu, systémové hypertenze a aterosklerózy, což svědčí pro patogenní roli ET-1 při těchto onemocněních. Při PAH a srdečním selhání, za nepřítomnosti antagonismu na endotelinovém receptoru, jsou zvýšené koncentrace ET-1 v silné korelaci se závažností a prognózou onemocnění.

Bosentan kompetuje s vazbou ET-1 a jiných ET peptidů na ET_A i ET_B receptory, s mírně vyšší afinitou k ET_A receptorům (K_i = 4,1-43 nanomolů) než k ET_B receptorům (K_i = 38-730 nanomolů). Bosentan je specifický antagonist ET receptorů a na jiné receptory se neváže.

Klinická účinnost a bezpečnost

Zvířecí modely

U zvířecích modelů plicní hypertenze snížilo chronické perorální podávání bosentanu plicní cévní rezistenci a zvrátilo hypertrofii plicních cév a pravé komory. U zvířecích modelů plicní fibrózy bosentan snižoval ukládání kolagenu v plicích.

Účinnost u dospělých pacientů s plicní arteriální hypertenzí

Byly provedeny dvě randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované studie u 32 (studie AC-052-351) a 213 (studie AC-052-352, [BREATHE-1]) dospělých pacientů s plicní arteriální hypertenzí (primární plicní hypertenze nebo sekundární plicní hypertenze především u sklerodermie) se stupněm III-IV funkční klasifikace WHO. Po čtyřech týdnech aplikace bosentanu 62,5 mg dvakrát denně, byly udržovacími dávkami hodnocenými v těchto studiích 125 mg dvakrát denně v AC-052-351 a 125 mg dvakrát denně a 250 mg dvakrát denně v AC-052-352.

Bosentan byl přidán ke stávající terapii pacientů, která mohla zahrnovat kombinaci antikoagulancií, vazodilatancií (např. blokátorů kalciových kanálů), diuretik, kyslíku a digoxinu, nikoli však epoprostenolu. Kontrolou bylo placebo a stávající terapie.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla pro každou studii změna vzdálenosti dosažené šestiminutovou chůzí ve dvanáctém týdnu v první studii a v šestnáctém týdnu ve druhé studii. V obou studiích vyvolalo podávání bosentanu významné zvýšení zátěžové kapacity. Prodloužení vzdálenosti chůze korigované k placebo bylo ve srovnání s výchozí hodnotou v primárním cílovém parametru každé studie 76 metrů ($p = 0,02$; t-test), respektive 44 metrů ($p = 0,0002$; Mannův-Whitneyův U test). Rozdíly mezi dvěma skupinami léčenými dávkou 125 mg dvakrát denně a 250 mg dvakrát denně nebyly statisticky významné, nicméně existoval trend směrem ke zlepšení zátěžové kapacity ve skupině, které byla podávána dávka 250 mg dvakrát denně.

U podsouboru populace pacientů bylo zlepšení ušlé vzdálenosti v šestiminutovém testu znatelné po čtyřech týdnech terapie, nepochybně evidentní po osmi týdnech terapie a udrželo se až do 28 týdnů dvojitě zaslepené terapie.

V retrospektivní analýze responderů, založené na změnách ušlé vzdálenosti, funkční klasifikaci WHO a dušnosti u 95 pacientů randomizovaných do skupiny, která v placebem kontrolovaných studiích dostávala bosentan 125 mg dvakrát denně, bylo zjištěno, že v osmém týdnu došlo u 66 pacientů ke zlepšení, 22 pacientů bylo stabilizovaných a u 7 pacientů došlo ke zhoršení. Z 22 pacientů stabilizovaných v osmém týdnu došlo u šesti pacientů ke zlepšení v týdnu 12/16 a u čtyř došlo ve srovnání s výchozí hodnotou ke zhoršení. Ze sedmi pacientů, u kterých došlo ke zhoršení osmý týden, došlo u tří ke zlepšení v týdnu 12/16 a u čtyř došlo ve srovnání s výchozí hodnotou ke zhoršení.

Invazivní hemodynamické parametry byly stanoveny pouze v první studii. Terapie bosentanem vedla k významnému zvýšení srdečního indexu doprovázenému významným snížením plicního arteriálního tlaku, plicní vaskulární rezistence a středního tlaku pravé síně.

Během léčby bosentanem bylo pozorováno snížení projevů PAH. Měření dušnosti během testů chůze vykazovalo u pacientů léčených bosentanem zlepšení. Ve studii AC-052-352 byla výchozí hodnota u 92 % z 213 pacientů klasifikována jako stupeň III funkční klasifikace WHO a 8 % jako stupeň IV. Terapie bosentanem vedla ke zlepšení u 42,4 % pacientů (placebo 30,4 %) funkční klasifikace WHO. Celková změna funkční klasifikace WHO během obou testů byla významně lepší u pacientů léčených bosentanem ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Ve 28. týdnu byla léčba bosentanem spojena s významným snížením podílu klinického zhoršení ve srovnání s placebem (10,7% vs. 37,1%; $p = 0,0015$).

V randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované studii (AC-052-364; [EARLY]) dostávalo 185 pacientů s PAH třídy II funkční klasifikace WHO (s průměrnou výchozí hodnotou ušlé vzdálenosti při šestiminutovém testu chůzí 435 m) bosentan 62,5 mg dvakrát denně po dobu 4 týdnů a poté 125 mg dvakrát denně ($n = 93$), nebo placebo ($n = 92$) po dobu 6 měsíců. Do studie byli zařazeni nemocní, kteří pro PAH dosud nebyli léčeni ($n = 156$) nebo užívali stabilní dávku sildenafilu ($n = 29$). Přidruženými primárními cílovými parametry byla změna plicní vaskulární rezistence (PVR) (v %) a rozdíl ušlé vzdálenosti při šestiminutovém testu chůze oproti výchozí hodnotě

po šesti měsících v porovnání s placebovou skupinou. Přiložená tabulka uvádí analýzy předem specifikované v protokolu.

	PVR (dyn.s/cm ⁵)		Vzdálenost 6minutové chůze (m)	
	Placebo (n=88)	Bosentan (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Výchozí hodnota; průměr (směrodatná odchylka)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Změna oproti výchozí hodnotě; průměr (směrodatná odchylka)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Léčebný účinek	-22,6%		19	
95% CI	-34, -10		-4, 42	
-p-hodnota	< 0,0001		0,0758	

CL = meze intervalu spolehlivosti; PVR = plicní vaskulární rezistence; SD = směrodatná odchylka

Terapie bosentanem byla spojena se snížením výskytu klinického zhoršení definovaného jako kombinovaný parametr složený z progresu symptomů, hospitalizace pro PAH nebo úmrtí ve srovnání s placebem (poměrné snížení rizika 77 %, pro 95% interval spolehlivosti (CI) 20 % až 94 %, $p = 0,0114$). Hlavní složkou léčebného účinku bylo snížení četnosti zhoršení symptomů. Ve skupině léčené bosentanem došlo k jedné hospitalizaci kvůli zhoršení PAH a v placebové skupině došlo ke třem hospitalizacím. V průběhu šestiměsíční dvojité zaslepené studie bylo zaznamenáno po jednom úmrtí v každé z obou sledovaných skupin, závěry ve smyslu přežití nelze proto jednoznačně vyvodit.

Ode všech 173 pacientů léčených bosentanem v kontrolované fázi a/nebo těch, kteří přešli z placeba na bosentan v otevřené části prodloužené fáze studie EARLY, byly získány dlouhodobé údaje. Průměrná délka léčby bosentanem byla 3,6 +/- 1,8 roku (až 6,1 roku), přičemž 73 % pacientů bylo léčeno nejméně 3 roky a 62 % nejméně 4 roky. Pacienti mohli být v otevřené prodloužené části studie léčeni dalšími léky k léčbě PAH podle potřeby. U většiny pacientů byla diagnostikována idiopatická nebo dědičná PAH (61 %). Celkem 78 % pacientů zůstalo ve funkční třídě II dle WHO. Odhady přežití dle Kaplan-Meiera byly 90 %, respektive 85 % za 3, respektive 4 roky po zahájení léčby. Ve stejných časech 88 % a 79 % pacientů nezaznamenalo zhoršení PAH (definováno jako úmrtí ze všech příčin, transplantace plic, síňová septostomie nebo zahájení léčby intravenózními nebo subkutánními prostanoidy). Relativní přínos předchozí léčby placebem ve dvojité zaslepené fázi a přínos jiných medikací nasazených v otevřené prodloužené části nejsou známy.

V prospektivní, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii (AC-052-405 [BREATHE-5]) dostávali pacienti s PAH stupně III funkční klasifikace WHO a Eisenmengerovým syndromem sdruženým s vrozeným srdečním onemocněním bosentan 62,5 mg dvakrát denně po čtyři týdny, a poté 125 mg dvakrát denně po dobu dalších dvanácti týdnů ($n = 37$, z nichž 31 mělo obousměrný zkrat převážně zprava doleva). Primárním cílem bylo prokázat, že bosentan nezhoršuje hypoxémii. Po 16 týdnech se průměrná saturace kyslíkem u skupiny užívající bosentan zvýšila o 1,0 % (95% interval spolehlivosti - 0,7; 2,8 %) v porovnání se skupinou užívající placebo ($n = 17$ pacientů), což dokazuje, že bosentan nezpůsobil zhoršení hypoxémie. Průměrná plicní vaskulární rezistence byla u skupiny užívající bosentan významně snížena (s převažujícím účinkem pozorovaným u podskupiny pacientů s obousměrným nitrosrdečním zkratem). Po 16 týdnech bylo průměrné prodloužení ušlé vzdálenosti upravené na placebo při šestiminutovém testu chůze 53 m ($p = 0,0079$), což odráží zlepšení zátěžové kapacity. V otevřené prodloužené fázi (AC-052-409) studie BREATHE-5 dostávalo 26 pacientů nadále bosentan během dalších 24 týdnů léčby (průměrně 24,4 +/- 2,0 týdne) a, obecně, účinnost přetrvávala.

U 16 pacientů s PAH stupně III funkční klasifikace WHO se současnou infekcí HIV byla provedena otevřená, nekomparativní studie (AC-052-362; [BREATHE-4]). Pacienti byli léčeni bosentanem 62,5 mg dvakrát denně po čtyři týdny a potom 125 mg dvakrát denně po dobu dalších 12 týdnů. Po 16 týdnech léčby bylo oproti výchozímu stavu zjištěno významné zlepšení zátěžové kapacity: průměrné prodloužení ušlé vzdálenosti v šestiminutovém testu chůze o 91,4 metrů z průměrných 332,6 metrů při výchozím

stavu ($p < 0,001$). Ohledně účinků bosentanu na účinnost antiretrovirových léků nelze učinit žádné závěry (viz též bod 4.4).

Nejsou studie, které by prokázaly přínos léčby přípravkem Bosentan Accord na přežití. Kvalita života však byla dlouhodobě sledována u všech 235 pacientů léčených bosentanem ve dvou klíčových, placebem kontrolovaných studiích (AC-052-351 a AC-052-352) a/nebo ve dvou jejich nekontrolovaných otevřených prodlouženích. Průměrná doba expozice bosentanu byla 1,9 roku \pm 0,7 roku; (min: 0,1 roku; max: 3,3 roku), přičemž pacienti byli sledováni průměrně 2,0 \pm 0,6 roku. U většiny pacientů byla diagnostikována primární plicní hypertenze (72 %) a byli zařazeni podle funkční klasifikace WHO do třídy III (84 %). V této celkové populaci byly odhady přežití podle Kaplana- Meiera 93 %, respektive 84 % za jeden a dva roky od zahájení léčby bosentanem. Odhady přežití byly nižší v podskupině pacientů s PAH, jež vznikla sekundárně k systémové skleróze. Odhady mohou být ovlivněny počáteční léčbou epoprostenolem u 43 z 235 pacientů.

Studie provedené u dětí s plicní arteriální hypertenzí

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentan ve formě potahovaných tablet byl hodnocen v otevřené nekontrolované studii u devatenácti pediatrických pacientů s plicní arteriální hypertenzí ve věku od 3 do 15 let. Tato studie byla původně navržena jako farmakokinetická studie (viz bod 5.2). Pacienti měli primární plicní hypertenzi (10 pacientů) nebo PAH související s kongenitální srdeční vadou (9 pacientů) a byli při zahájení studie zařazeni podle funkční klasifikace WHO do stupně II ($n = 15$, 79 %) nebo stupně III ($n = 4$, 21 %). Pacienti byli na dobu dvanácti týdnů rozděleni do tří hmotnostních skupin a podle toho jim byla stanovena výše dávek bosentanu přibližně 2 mg/kg dvakrát denně. Polovina pacientů v každé skupině byla již léčena intravenózně podávaným epoprostenolem a dávka epoprostenolu zůstala konstantní po celou dobu trvání testu.

Hemodynamika byla měřena u sedmnácti pacientů. Průměrné zvýšení výchozích hodnot srdečního indexu bylo 0,5 l/min/m², průměrné snížení plicního arteriálního tlaku bylo 8 mmHg a průměrné snížení plicní vaskulární rezistence (PVR) bylo 389 dyn.s.cm⁻⁵. Tato hemodynamická zlepšení výchozích hodnot byla při souběžném podávání epoprostenolu nebo bez něj podobná. Změny výchozích hodnot parametrů zátěžové kapacity byly ve 12. týdnu vysoce variabilní a žádná z nich nebyla významná.

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

Studie FUTURE 1 byla otevřenou, nekontrolovanou studií, která byla provedena s bosentanem ve formě dispergovatelných tablet podávaným v udržovací dávce 4 mg/kg dvakrát denně 36 pacientům od 2 do 11 let věku. Studie byla primárně navržena jako farmakokinetická studie (viz bod 5.2). Na začátku studie měli pacienti idiopatickou (31 pacientů [86 %]) nebo familiární (5 pacientů [14 %]) PAH a byli zařazeni podle funkční klasifikace WHO do stupně II ($n = 23$, 64 %) nebo stupně III ($n = 13$, 36 %). Ve studii FUTURE 1 byla střední doba expozice hodnocené léčbě 13,1 týdne (rozmezí: 8,4 až 21,1). 33 z těchto pacientů byla poskytnuta pokračující léčba bosentanem ve formě dispergovatelných tablet v dávce 4 mg/kg dvakrát denně v nekontrolované prodloužené fázi studie FUTURE 2 po střední dobu celkového trvání léčby 2,3 roku (rozmezí: 0,2 až 5,0 roku). Na začátku studie FUTURE 1 užívalo 9 pacientů epoprostenol. U 9 pacientů byla během studie nově zahájena léčba specifická pro PAH. Odhad nepřítomnosti zhoršení PAH (úmrť, transplantace plic nebo hospitalizace kvůli zhoršení PAH) dle Kaplana-Meiera po 2 letech byl 78,9 %. Odhad celkového přežití dle Kaplana-Meiera po 2 letech byl 91,2 %.

FUTURE 3 (AC-052-373)

V této otevřené, randomizované studii se 32 mg bosentanu ve formě dispergovatelných tablet bylo 64 dětí se stabilní PAH ve věku od 3 měsíců do 11 let randomizováno do skupiny léčené po dobu 24 týdnů bosentanem v dávce 2 mg/kg dvakrát denně ($n = 33$) nebo 2 mg/kg třikrát denně ($n = 31$). 43 dětí (67,2

%) bylo ve věku ≥ 2 roky až 11 let, 15 dětí (23,4 %) bylo ve věku mezi 1 a 2 roky a 6 dětí (9,4 %) bylo ve věku mezi 3 měsíci a 1 rokem. Studie byla primárně navržena jako farmakokinetická studie (viz bod 5.2), přičemž cílové parametry účinnosti byly pouze exploratorní. Etiologie PAH, podle klasifikace Dana Point, zahrnovala idiopatickou PAH (46 %), dědičnou PAH (3 %), PAH související s korektivním chirurgickým zákrokem na srdci (38 %) a PAH-městnavé srdeční selhání související s levo-pravými zkraty, včetně Eisenmengerova syndromu (13 %). Na začátku léčby hodnoceným přípravkem byli pacienti zařazeni podle funkční klasifikace WHO do stupně I (n = 19, 29 %), stupně II (n = 27, 42 %) nebo stupně III (n = 18, 28 %). Při vstupu do studie byli pacienti léčeni léčivými přípravky proti PAH (nejčastěji samotným inhibítorem PDE-5 [sildenafil] samotný [35,9 %], samotným bosentanem [10,9 %] a u 10,9 % pacientů kombinací bosentanu, iloprostu a sildenafilu) a v průběhu studie pokračovali ve své léčbě PAH.

Na začátku studie byla méně než polovina zařazených pacientů (45,3 % = 29/64) léčena bosentanem samotným nekombinovaným s dalšími léčivými přípravky proti PAH. Během 24 týdnů hodnocené léčby 40,6 % pacientů (26/64) setrvalo na monoterapii bosentanem aniž by u nich došlo ke zhoršení. Analýza celkové zahrnuté populace (64 pacientů) prokázala, že většina zůstala během doby léčby přinejmenším stabilní (tj. bez zhoršení) na základě nepediatrického specifického funkčního hodnocení dle WHO (97 % dvakrát denně, 100 % třikrát denně) a na základě lékařova celkového klinického dojmu (94 % dvakrát denně, 93 % třikrát denně). Odhad nepřítomnosti zhoršení PAH (úmrť, transplantace plic nebo hospitalizace kvůli zhoršení PAH) dle Kaplan-Meiera po 24 týdnech byl 96,9 % ve skupině s podáváním dvakrát denně a 96,7 % ve skupině s podáváním třikrát denně.

Při podávání dávky 2 mg/kg třikrát denně v porovnání s dávkou 2 mg/kg dvakrát denně nebyl prokázán žádný klinický přínos.

Studie provedená u novorozenců s přetrvávající plicní hypertenzí novorozenců (PPHN):

FUTURE 4 (AC-052-391)

Šlo o dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou randomizovanou studii u předčasně nebo v termínu narozených novorozenců (gestační věk 36 až 42 týdnů) s PPHN. Pacienti se suboptimální odpovědí na inhalovaný oxid dusnatý (iNO) navzdory nejméně 4 hodinám kontinuální léčby byli léčeni bosentanem ve formě dispergovatelných tablet v dávce 2 mg/kg dvakrát denně (N = 13) nebo placebem (N = 8) podávaným nasogastrickou sondou jako přídatná léčba k iNO do kompletního vysazení iNO nebo do selhání léčby (definované jako potřeba extrakorporální membránové oxygenace [ECMO] nebo nasazení alternativního plicního vasodilatátoru) po dobu maximálně 14 dní.

Střední doba expozice hodnocené léčbě byla 4,5 (rozmezí: 0,5 až 10,0) dní ve skupině léčené bosentanem a 4,0 (rozmezí: 2,5 až 6,5) dní ve skupině léčené placebem.

Výsledky u této populace nenaznačily dodatečný přínos bosentanu:

- střední doba do úplného vysazení iNO byla 3,7 dne (meze intervalu 95% spolehlivosti (CLs) 1,17, 6,95) u bosentanu a 2,9 dne (meze intervalu 95% spolehlivosti (CLs) 1,26, 4,23) u placeba (p = 0,34).
- střední doba do úplného vysazení mechanické ventilace byla 10,8 dne (meze intervalu 95% spolehlivosti (CLs) 3,21, 12,21 dne) u bosentanu a 8,6 dne (95% CLs 3,71, 9,66 dne) u placeba (p = 0,24).
- u jednoho pacienta ve skupině léčené bosentanem došlo k selhání léčby (potřeba ECMO podle definice dle protokolu), což bylo stanoveno na základě zvyšujících se hodnot oxigenačního indexu během 8 hodin po první dávce hodnoceného léčiva. Tento pacient se během 60 dní následného pozorování uzdravil.

Kombinace s epoprostenolem

Kombinace bosentanu a epoprostenolu byla sledována ve dvou studiích: AC-052-355 (BREATHE-2) a AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená

paralelně uspořádaná studie bosentanu versus placebo u 33 pacientů se závažnou PAH, kteří dostávali souběžně terapii epoprostenolem. AC-052-356 byla otevřená, nekontrolovaná studie; 10 z 19 pediatrických pacientů bylo během dvanácti týdnů studie léčeno souběžně bosentanem a epoprostenolem. Bezpečnostní profil kombinace se nelišil od profilu očekávaného u každého přípravku a kombinovaná terapie byla dobře tolerována u dětí i dospělých. Klinický přínos kombinace nebyl prokázán.

Systemová skleróza s probíhajícím vředovým onemocněním prstů

Byly provedeny dvě randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované studie u 122 (Studie AC-052-401 [RAPIDS-1]) a 190 (Studie AC-052-331 [RAPIDS-2]) dospělých pacientů se systémovou sklerózou a vředovým onemocněním prstů (buď stávající vředy na prstech nebo vředy na prstech během posledního roku v anamnéze). Ve studii AC-052-331 museli pacienti mít na prstu alespoň jeden vřed nedávného původu, přičemž napříč oběma studiemi mělo 85 % pacientů při zahájení studie stávající vředové onemocnění prstů. Po 4 týdnech podávání bosentanu 62,5 mg dvakrát denně byla hodnocená udržovací dávka v obou těchto studiích 125 mg dvakrát denně. Trvání dvojitě zaslepené terapie bylo 16 týdnů ve studii AC-052-401 a 24 týdnů ve studii AC-052-331.

Základní způsoby léčby systémové sklerózy a vředů na prstech byly povoleny, pokud byly konstantní po dobu alespoň 1 měsíce před zahájením léčby a během období dvojitě zaslepené studie.

Počet nových vředů na prstech od zahájení do skončení studie byl v obou studiích primárním parametrem účinnosti. Léčba bosentanem vedla ve srovnání s placebem k menšímu počtu nových vředů na prstech v průběhu studie. Ve studii AC-052-401 se během 16 týdnů dvojitě zaslepené terapie vyvinulo v průměru 1,4 nových vředů na prstech oproti 2,7 nových vředů na prstech ve skupině dostávající placebo ($p = 0.0042$).

Ve studii AC-052-331 byly během 24 týdnů dvojitě slepé terapie odpovídající hodnoty 1,9 oproti 2,7 nových vředů na prstech ($p = 0,0351$). V obou studiích měli pacienti léčení bosentanem nižší pravděpodobnost vývoje nových vředů na prstech v průběhu studie a byla u nich delší doba, než se vyvinul nový vřed na prstech, ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo. Tento účinek bosentanu na snížení počtu nových vředů na prstech byl výraznější u pacientů s četnými vředy na prstech.

V žádné z těchto 2 studií nebyl pozorován žádný účinek na dobu hojení vředů na prstech.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti bosentanu byly dokumentovány zejména u zdravých osob. Omezené údaje u pacientů ukazují, že vystavení vlivu bosentanu u dospělých pacientů s PAH je přibližně 2krát větší než u dospělých zdravých jedinců.

U zdravých jedinců bosentan vykazuje farmakokinetiku závislou na dávce a času. Clearance a distribuční objem klesají se zvýšenými intravenózními dávkami a zvyšují se s časem. Po perorálním podání je systémová expozice přímo úměrná dávce až do dávky 500 mg. Při vyšších perorálních dávkách roste C_{max} a AUC méně, než by odpovídalo dávce.

Absorpce

U zdravých jedinců je absolutní biologická dostupnost bosentanu přibližně 50 % a není ovlivněna potravou. Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo během 3-5 hodin.

Distribuce

Bosentan se silně váže (> 98 %) na plazmatické proteiny, zejména albumin. Bosentan neproniká do erytrocytů.

Po intravenózní dávce 250 mg byl stanoven distribuční objem (V_{ss}) přibližně osmnáct litrů.

Biotransformace a eliminace

Po jednorázové intravenózní dávce 250 mg byla clearance 8,2 litru/h. Terminální eliminační poločas (T_{1/2}) je 5,4 hodiny.

Při opakovaném podání se plazmatické koncentrace bosentanu postupně snižují na 50 až 65 % koncentrací stanovených po podání jednorázové dávky. Tento pokles je pravděpodobně důsledkem autoindukce metabolizujících jaterních enzymů. Rovnovážného stavu je dosaženo během 3 až 5 dní. Bosentan se metabolizuje v játrech isoenzymy cytochromu P450, CYP2C9 a CYP3A4 a následně se vylučuje do žluči. V moči se naleznou méně než 3 % perorálně podané dávky.

Bosentan se metabolizuje na tři metabolity a pouze jeden z nich je farmakologicky aktivní. Tento metabolit se vylučuje převážně nezměněn žlučí. U dospělých pacientů je expozice tomuto aktivnímu metabolitu větší než u zdravých jedinců. U pacientů s prokázanou cholestázou může být expozice tomuto aktivnímu metabolitu zvýšena.

Bosentan je induktorem CYP2C9 a CYP3A4 a pravděpodobně také CYP2C19 a P-glykoproteinu. *In vitro* bosentan inhibuje v kulturách hepatocytů exportní pumpu žlučových solí.

Údaje *in vitro* prokázaly, že bosentan neměl relevantní inhibiční účinky na testované isoenzymy CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Proto se neočekává, že by bosentan zvyšoval plazmatické koncentrace léčiv metabolizovaných těmito isoenzymy.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Na základě zkoumaného rozmezí každé proměnné se neočekává, že by farmakokinetika bosentanu byla v dospělé populaci významně ovlivněna pohlavím, tělesnou hmotností, rasou nebo věkem.

Pediatrická populace

Farmakokinetika byla u pediatrických pacientů hodnocena ve 4 klinických studiích (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 a FUTURE-4 viz bod 5.1). Vzhledem k omezeným údajům u dětí mladších 2 let je farmakokinetika v této věkové kategorii stále nedostatečně charakterizována.

Studie AC-052-356 (BREATHE-3) hodnotila farmakokinetiku po jednorázovém a opakovaném perorálním podání bosentanu ve formě potahovaných tablet v dávce 2 mg/kg dvakrát denně u 19 dětí ve věku od 3 do 15 let s PAH. V této studii expozice bosentanu klesala s časem, způsobem konzistentním se známými autoindukčními vlastnostmi bosentanu. Průměrné hodnoty AUC (CV %) bosentanu u pediatrických pacientů, kterým bylo podáváno 31,25 mg, 62,5 mg nebo 125 mg dvakrát denně, byly po výše uvedených dávkách 3496 (49), 5428 (79), respektive 6124 (27) ng.h/ml, přičemž byly nižší než hodnota 8149 (47) ng.h/ml pozorovaná u dospělých pacientů s PAH, léčených 125 mg dvakrát denně. V rovnovážném stavu byla systémová expozice u pediatrických pacientů vážících 10 až 20 kg, 20 až 40 kg a > 40 kg 43 %, 67 %, respektive 75 % systémové expozice u dospělých.

Ve studii AC-052-365 (FUTURE 1) byli dispergovatelné tablety podány 36 dětem s PAH ve stáří 2 až 11 let. Nebyla pozorována žádná závislost na dávce, protože koncentrace bosentanu v krevní plazmě v rovnovážném stavu byly při perorálních dávkách 2 a 4 mg/kg podobné (hodnota AUC_t byla 3577 ng.h/ml pro 2 mg/kg dvakrát denně a 3371 ng.h/ml pro 4 mg/kg dvakrát denně). Průměrná expozice bosentanu byla u pediatrických pacientů zhruba poloviční oproti expozici u dospělých dostávajících udržovací dávku 125 mg dvakrát denně, avšak její rozmezí vykazovalo značný přesah s hodnotami pro dospělé.

Ve studii AC-052-373 [FUTURE 3], využívající dispergovatelné tablety, byla expozice bosentanu u pacientů léčených dávkou 2 mg/kg dvakrát denně srovnatelná s expozicí ve studii FUTURE 1. V celkové

populaci (n = 31) vedla dávka 2 mg/kg dvakrát denně k denní expozici 8535 ng•h/ml; AUC_τ byla 4268 ng•h/ml (CV: 61%). U pacientů mezi 3 měsíci a 2 lety věku byla denní expozice 7879 ng•h/ml; AUC_τ byla 3939 ng•h/ml (CV: 72%). U pacientů mezi 3 měsíci a 1 rokem věku (n = 2) byla AUC_τ 5914 ng•h/ml (CV: 85%) a u pacientů mezi 1 až 2 roky věku (n = 7) byla AUC_τ 3507 ng•h/ml (CV: 70%). U pacientů starších 2 let (n = 22) byla denní expozice 8820 ng•h/ml; AUC_τ byla 4410 ng•h/ml (CV: 58%). Dávkování bosentanu 2 mg/kg třikrát denně expozici nezvyšovalo, denní expozice byla 7275 ng•h/ml, (CV: 83%, n = 27).

Na základě nálezů ze studií BREATHE-3, FUTURE 1 a FUTURE 3 se ukazuje, že expozice bosentanu dosahuje platů u dětských pacientů při nižších dávkách než u dospělých, a že dávky převyšující 2 mg/kg dvakrát denně (4mg/kg dvakrát denně nebo 2mg/kg třikrát denně) nepovedou u pediatrických pacientů k vyšší expozici.

Ve studii AC-052-391 [FUTURE 4] provedené u novorozenců, se koncentrace bosentanu během prvního dávkovacího intervalu pomalu a kontinuálně zvyšovaly, což vedlo k nízké expozici (AUC₀₋₁₂ v plné krvi: 164 ng•h/ml, n = 11). V rovnovážném stavu AUC_τ v plné krvi byla 6165 ng•h/ml (CV: 133%, n = 7), což se podobá expozici pozorované u dospělých pacientů s PAH léčených 125 mg dvakrát denně, přičemž se bere v úvahu distribuční poměr krev/plasma 0,6.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A) nebyly ve farmakokinetice pozorovány žádné významné změny. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater byla AUC bosentanu v rovnovážném stavu o 9 % vyšší a AUC aktivního metabolitu, Ro 48-5033, o 33 % vyšší než u zdravých dobrovolníků.

Vliv středně závažné poruchy funkce jater (Child-Pugh třída B) na farmakokinetiku bosentanu a jeho primární metabolit Ro 48-5033 byl zkoumán ve studii zahrnující 5 pacientů s plicní hypertenzí spojenou s portální hypertenzí a poruchou funkce jater Child-Pugh třídy B a 3 pacienty s plicní arteriální hypertenzí z jiných příčin a s normální funkcí jater. U pacientů s poruchou funkce jater Child-Pugh třídy B byla průměrná hodnota (95% CI) AUC bosentanu v rovnovážném stavu 360 (212-613) ng.h/ml, tedy 4,7krát vyšší, a průměrná hodnota AUC (95% CI) aktivního metabolitu Ro 48-5033 106 (58,4-192) ng.h/ml, tedy 12,4krát vyšší než u pacientů s normální jaterní funkcí jater (bosentan: průměr [95% CI] AUC: 76.1 [9,07-638] ng.h/ml; Ro 48-5033: průměr [95% CI] AUC: 8,57 [1,28 až 57,2] ng.h/ml). Ačkoliv počet zahrnutých pacientů byl omezen a s vysokou variabilitou, tyto údaje naznačují výrazný nárůst expozice bosentanu a jeho primárního metabolitu Ro 48-5033 u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B).

U pacientů s poruchou funkce jater C podle Child-Pugh klasifikace nebyla farmakokinetika bosentanu studována. Přípravek Bosentan Accord je kontraindikován u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater, tzn. Child-Pugh třída B nebo C (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15 až 30 ml/min) se plazmatické koncentrace bosentanu snížily přibližně o 10 %. Plazmatické koncentrace metabolitů bosentanu se u těchto pacientů zvýšily přibližně dvakrát ve srovnání s jedinci s normální funkcí ledvin. U pacientů s poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná. Specifická klinická zkušenost u pacientů podstupujících dialýzu neexistuje. Na základě fyzikálně-chemických vlastností a vysokého stupně vazby na proteiny se u bosentanu neočekává, že by se významnou měrou odstranil z cirkulace dialýzou (viz bod 4.2).

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Dvouletá studie kancerogenity u myši prokázala zvýšenou kombinovanou incidenci hepatocelulárních adenomů a karcinomů u myších samců, nikoliv však u samic, při plazmatických koncentracích přibližně dvakrát až čtyřikrát vyšších než jsou plazmatické koncentrace dosahované při terapeutických dávkách

u člověka. U potkanů vyvolalo perorální podávání bosentanu po dobu dvou let malé, významné zvýšení kombinované incidence adenomů a karcinomů folikulárních buněk štítné žlázy u samců, nikoliv však u samic, při plazmatických koncentracích přibližně devětkrát až čtrnáctkrát vyšších, než jsou plazmatické koncentrace dosahované při terapeutické dávce u člověka. Testy genotoxicity byly negativní. U potkanů byla prokázána mírná nerovnováha hormonů štítné žlázy, vyvolaná bosentanem. Nicméně se neprokázalo, že by bosentan ovlivňoval funkce štítné žlázy u člověka (tyroxin, TSH).

Vliv bosentanu na mitochondriální funkce není znám.

Bylo prokázáno, že bosentan je teratogenní u potkanů při plazmatických hladinách vyšších než 1,5násobek plazmatických koncentrací dosahovaných při terapeutické dávce u člověka. Teratogenní účinky, včetně malformace hlavy, faciálních oblastí a velkých cév, byly závislé na dávce. Podobné typy malformací pozorované u jiných antagonistů receptoru ET a u myši s vypnutým genem pro ET naznačují, že jde o účinek vlastní této třídy látek. U žen ve fertilním věku musí být přijata příslušná preventivní opatření (viz body 4.3, 4.4 a 4.6).

S chronickým podáváním antagonistů endotelinového receptoru hlodavcům je spojován rozvoj testikulární tubulární atrofie a zhoršení fertility.

Ve studiích fertility u samců a samic potkanů nebyl při plazmatických koncentracích 21 krát, respektive 43 krát vyšších, než jsou očekávané terapeutické hladiny u lidí, pozorován vliv na počet spermií, motilitu a životnost, ani na schopnost páření nebo plodnost. Nebyl pozorován ani žádný nežádoucí vliv na vývoj preimplantovaného embrya nebo na implantaci.

Lehce zvýšená incidence testikulární tubulární atrofie byla pozorována u potkanů, kterým byl podáván bosentan perorálně v dávkách 125 mg/kg/den (asi čtyřnásobek maximální doporučené dávky u lidí [maximum recommended human dose - MRHD] a nejnižší testovaná dávka) po dobu dvou let, nicméně nikoli u dávek až 1500 mg/kg/den (asi 50násobek MRHD) po dobu 6 měsíců. Ve studii toxicity na juvenilních potkanech, kde potkani dostávali bosentan od 4. dne po vrhu až do dospělosti, byly po odstavení pozorovány snížené absolutní hmotnosti varlat a nadvarlat a snížené počty spermií v nadvarlatech. Hladina, při které se nepozorují žádné nežádoucí účinky (NOAEL) byla 21násobkem (21 dní po vrhu) a 2,3násobkem (69 dní po vrhu) lidské terapeutické expozice.

Nicméně 21 dní po vrhu nebyly po 7násobku (samci) a 19násobku (samice) lidské terapeutické expozice zjištěny žádné účinky na celkový vývoj, růst, smyslové a kognitivní funkce, reprodukční schopnosti. V dospělosti (69 dní po vrhu) nebyly žádné účinky bosentanu zjištěny při 1,3násobku (samci) a 2,6násobku (samice) terapeutické expozice u dětí s PAH.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

kukuřičný škrob

předbobtnalý kukuřičný škrob

sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

povidon

magnesium-stearát

Potahová vrstva:

hypromelosa

triacetin

mastek

oxid titaničitý (E171)

žlutý oxid železitý (E172)

červený oxid železitý (E172)

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Al-Al blistry:

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

PVC/PE/PVDC-Al blistry:

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Al-Al blistry a PVC/PE/PVDC-Al blistry obsahují 14 potahovaných tablet.

Bosentan Accord 125 mg potahované tablety jsou dostupné v baleních po 56 nebo 112 potahovaných tabletách.

Al-Al blistry a PVC/PE/PVDC-Al blistry obsahují 10 potahovaných tablet.

Bosentan Accord 125 mg potahované tablety jsou dostupné v baleních po 120 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Varšava
Polsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

Bosentan Accord 125 mg potahované tablety: 58/217/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 7. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 28. 5. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 12. 2022