

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Bosentan Viatris 62,5 mg
Bosentan Viatris 125 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 62,5 mg bosentánu (vo forme monohydrátu).

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 125 mg bosentánu (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

62,5 mg – oranžovobiela filmom obalená okrúhla (s približným priemerom 6 mm) bikonvexná tableta so zaobleným okrajom, s vyrazeným "M" na jednej strane tablety a „BNI“ na druhej strane.

125 mg – oranžovobiela filmom obalená oválna (s približnými rozmermi 5 mm x 11 mm) bikonvexná tableta so zaobleným okrajom, s vyrazeným "M" na jednej strane tablety a „BN2“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) na zlepšenie záťažovej kapacity a symptómov u pacientov III. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO. Účinnosť bola preukázaná pri:

- Primárnej (idiopatickej a hereditárnej) PAH
- Sekundárnej PAH so sklerodermiou bez významného intersticiálneho pľúcneho ochorenia
- PAH spojenej s vrodeným ľavo-pravým skratom a Eisenmengerovým syndrómom

Isté zlepšenie bolo tiež preukázané u pacientov s PAH II. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO (pozri časť 5.1).

Bosentan Viatris je indikovaný tiež na zníženie počtu nových vredov na prstoch u pacientov so systémovou sklerózou a pokračujúcou vredovou chorobou prstov (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pľúcna artériová hypertenzia

Liečbu má začať a monitorovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou pľúcnej artériovej

hypertenzie.

Súčasťou balenia je karta pre pacienta s dôležitými informáciami o bezpečnosti, ktoré musia pacienti poznať pred a počas liečby liekom Bosentan Viatris.

Dospelí

U dospelých pacientov sa má liečba bosentánom začať dávkou 62,5 mg dvakrát denne počas 4 týždňov, a potom zvýšiť na udržiavaciu dávku 125 mg dvakrát denne. Rovnaké odporúčania platia aj pre opätovné začatie liečby bosentánom po prerušení terapie (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje u pediatrických pacientov preukázali, že plazmatické hladiny bosentánu boli u detí s PAH vo veku od 1 roka do 15 rokov priemerne nižšie v porovnaní s plazmatickými hladinami u dospelých pacientov a nezvyšovali sa so zvýšením dávky bosentánu nad 2 mg/kg telesnej hmotnosti ani zvýšením frekvencie podávania z dvakrát denne na trikrát denne (pozri časť 5.2). Zvýšenie dávky alebo zvýšenie frekvencie podávania pravdepodobne nevedie k ďalšiemu klinickému prínosu.

Na základe týchto farmakokinetických výsledkov, ak sa používa u detí s PAH vo veku 1 roka a starších, odporúča sa začiatočná a udržiavacia dávka 2 mg/kg ráno a večer.

Prínos bosentánu v štandardnej liečbe u novorodencov s pretrvávajúcou pľúcnou hypertenziou novorodencov (PPHN) nebol preukázaný. Nie je možné uviesť žiadne odporúčania na dávkovanie (pozri časti 5.1 a 5.2).

Liečba v prípade klinického zhoršenia PAH

V prípade klinického zhoršenia (napr. skrátenie vzdialenosti pri 6-minútovom teste chôdzou aspoň o 10 % v porovnaní s meraním pred začiatkom liečby) napriek liečbe bosentánom počas minimálne 8 týždňov (cieľová dávka počas minimálne 4 týždňov) sa majú zvážiť alternatívne možnosti liečby. Avšak niektorí pacienti, ktorí nevykazujú žiadnu odozvu po 8 týždňoch liečby bosentánom, môžu priaznivo reagovať po ďalších 4 až 8 týždňoch liečby.

V prípade neskoršieho klinického zhoršenia napriek liečbe bosentánom (t.j. po niekoľkých mesiacoch liečby) sa má liečba opätovne prehodnotiť. Závažová kapacita niektorých pacientov, ktorí dobre nereagujú na bosentán v dávke 125 mg dvakrát denne, sa môže mierne zlepšiť, ak sa dávka zvýši na 250 mg dvakrát denne. Má sa starostlivo prehodnotiť pomer prínosu/rizika a vziať do úvahy skutočnosť, že pečenná toxicita je závislá od dávky (pozri časti 4.4 a 5.1).

Ukončenie liečby

S náhlym ukončením liečby bosentánom u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou existujú obmedzené skúsenosti. Nebol pozorovaný žiadny dôkaz akútneho “rebound” efektu. Aby sa však zamedzilo možnému výskytu škodlivého klinického zhoršenia v dôsledku potenciálneho “rebound” efektu, má sa zvážiť postupné znižovanie dávky (polovica dávky počas 3 až 7 dní). V priebehu ukončovania liečby sa odporúča intenzívnejšie sledovanie.

Ak sa rozhodne o ukončení liečby bosentánom, musí byť postupné, so súčasným začiatkom alternatívnej liečby.

Systémová skleróza s pokračujúcou vredovou chorobou prstov

Liečbu má začať a monitorovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou systémovej sklerózy. Súčasťou balenia je karta pre pacienta s dôležitými informáciami o bezpečnosti, ktoré musia pacienti poznať pred a počas liečby liekom Bosentan Viatris.

Dospelí

Liečba bosentánom sa má začať dávkou 62,5 mg dvakrát denne počas 4 týždňov a potom sa má zvýšiť na udržiavaciu dávku 125 mg dvakrát denne. Rovnaké odporúčania platia aj pre znovu začatie liečby bosentánom po prerušení liečby (pozri časť 4.4).

Skúsenosti z kontrolovaných klinických štúdií sú pre túto indikáciu obmedzené na 6 mesiacov (pozri časť 5.1).

Odozva pacientov na liečbu a potreba pokračujúcej liečby majú byť pravidelne prehodnocované. Má sa dôkladne vyhodnocovať pomer prínosu a rizika, pričom sa zohľadňuje hepatotoxicita bosentánu (pozri časti 4.4 a 4.8).

Pediatrická populácia

Nie sú žiadne údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientov mladších ako 18 rokov. Farmakokinetické údaje bosentánu nie sú dostupné pre mladšie deti s touto chorobou.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Bosentán je kontraindikovaný u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou pečeňovou dysfunkciou (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2). U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (t. j. Childovo-Pughovo skóre A) (pozri časť 5.2) nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Dávka sa nemusí upravovať ani u dialyzovaných pacientov (pozri časť 5.2).

Starší ľudia

Úprava dávky u pacientov starších ako 65 rokov nie je nutná.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety sa užívajú perorálne ráno a večer, s jedlom alebo bez jedla. Filmom obalené tablety treba prehltnúť a zapíť vodou.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Stredne ťažká až ťažká porucha funkcie pečene, t.j. Childovo-Pughovo skóre B alebo C (pozri časť 5.2)
- Hodnoty aminotransferáz pečene, t. j. aspartátaminotransferázy (AST) a/alebo alanínaminotransferázy (ALT) presahujúce trojnásobok hornej hranice normy pred začiatkom liečby (pozri časť 4.4)
- Súbežné užívanie cyklosporínu A (pozri časť 4.5)
- Gravidita (pozri časti 4.4 a 4.6)
- Ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivé metódy antikoncepcie (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinnosť bosentánu nebola stanovená u pacientov so závažnou pľúcnou artériovou hypertenziou. Ak sa klinický stav zhorší, má sa zvážiť prechod k terapii, ktorá sa odporúča pri ťažkom stupni ochorenia (napr. epoprostenol) (pozri časť 4.2).

Vyváženosť vzťahu prínos/riziko bosentánu nebola stanovená u pacientov I. triedy funkčnej klasifikácie pľúcnej artériovej hypertenzie podľa WHO.

Liečba bosentánom sa má začať iba vtedy, ak je systémový systolický krvný tlak vyšší ako 85 mmHg.

Bosentan nepreukázal priaznivý účinok na hojenie existujúcich vredov prstov.

Funkcia pečene

Zvýšenie aminotransferáz pečene, t.j. aspartátaminotransferázy a alanínaminotransferázy (AST a/alebo ALT) spojené s užívaním bosentanu závisí od dávky. Zmeny hodnôt pečeňových enzýmov sa zvyčajne objavujú počas prvých 26 týždňov liečby, ale môžu sa vyskytnúť aj neskôr v priebehu liečby (pozri časť 4.8). Toto zvýšenie môže byť čiastočne dôsledkom kompetitívnej inhibície vylučovania žlčových solí z hepatocytov, ale na výskyte dysfunkcie pečene sa pravdepodobne podieľajú aj iné mechanizmy, ktoré dosiaľ neboli celkom objasnené. Akumulácia bosentanu v hepatocytoch, ktorá vedie k cytolyze s potenciálne závažným poškodením pečene, alebo imunologický mechanizmus, nie sú vylúčené. Riziko dysfunkcie pečene môže byť tiež zvýšené, ak sa súbežne s bosentanom podávajú liečivá, ktoré sú inhibítormi exportnej pumpy žlčových solí, napr. rifampicín, glibenklamid a cyklosporín A (pozri časti 4.3 a 4.5), ale k dispozícii sú iba obmedzené údaje.

Hladina aminotransferáz pečene sa musí merať pred začiatkom liečby a následne v mesačných intervaloch počas liečby bosentanom. Okrem toho sa hladina aminotransferáz pečene musí merať 2 týždne po akomkoľvek zvýšení dávky.	
<u>Odporúčania v prípade zvýšenia ALT/AST</u>	
Hladiny ALT/AST	Odporúčania na liečbu a sledovanie
> 3 a ≤ 5 x HHN	Výsledok má byť potvrdený druhým pečeňovým testom; s užívaním bosentanu treba postupovať individuálne, možno redukovat' dávku alebo podávanie bosentanu ukončiť (pozri časť 4.2). V sledovaní hladín aminotransferáz sa má pokračovať najmenej každé 2 týždne. Ak sa hladiny aminotransferáz vrátia k hodnotám pred začiatkom liečby, má sa zväziť pokračovanie liečby alebo opätovné začatie liečby bosentanom podľa podmienok popísaných nižšie.
> 5 a ≤ 8 x HHN	Výsledok má byť potvrdený druhým pečeňovým testom; ak sa výsledok potvrdí, liečba sa má ukončiť a najmenej každé 2 týždne sa majú monitorovať hladiny aminotransferáz. Ak sa hladiny aminotransferáz vrátia k hodnotám pred začiatkom liečby, má sa zväziť opätovné začatie liečby bosentanom podľa podmienok popísaných nižšie.
> 8 x HHN	Liečba musí byť ukončená a opätovné začatie liečby bosentanom sa nemá zvažovať.
V prípade sprievodných klinických symptómov poškodenia pečene, t.j. nevoľnosť, vracanie, horúčka, bolesti brucha, žltacka, neobvyklá apatia alebo únava, syndróm podobný chrípke (bolesti kĺbov, svalov, horúčka), musí byť liečba ukončená a opätovné začatie liečby bosentanom nie je možné.	
<u>Obnovenie liečby</u>	
O obnovení liečby bosentanom je možné uvažovať iba vtedy, ak potenciálny prínos liečby bosentanom preváži potenciálne riziká a ak sú hladiny pečeňových aminotransferáz v rozmedzí hodnôt pred začiatkom liečby. Odporúča sa konzultácia s hepatológom. Pri obnovení liečby sa musia rešpektovať pokyny opísané v časti 4.2. Hladiny aminotransferáz sa musia skontrolovať do 3 dní po obnovení liečby, následne po 2 týždňoch a potom podľa odporúčaní uvedených vyššie.	

HHN= Horná hranica normy

Hladina hemoglobínu

Liečba bosentánom bola spojená s dávkovo závislým znížením hladiny hemoglobínu (pozri časť 4.8). Znížené hladiny hemoglobínu v súvislosti s užívaním bosentánu neboli v placebom kontrolovaných štúdiách progresívne a stabilizovali sa po prvých 4-12 týždňoch liečby. Odporúča sa skontrolovať hladinu hemoglobínu pred začiatkom liečby, každý mesiac v priebehu prvých 4 mesiacov liečby, a potom každý štvrťrok. Ak sa objaví klinicky relevantné zníženie hladiny hemoglobínu, výsledky sa musia vyhodnotiť a musí sa uskutočniť vyšetrenie s cieľom stanoviť príčinu a potrebu špecifickej liečby. V postmarketingových sledovaniach boli zaznamenané prípady anémie, ktoré si vyžadovali transfúziu erytrocytov (pozri časť 4.8).

Ženy vo fertilnom veku

Keďže bosentán môže zabrániť účinku hormonálnej antikoncepcie, a vzhľadom na riziko zhoršenia pľúcnej hypertenzie v tehotenstve a tiež teratogénne účinky pozorované u zvierat:

- Liečba bosentánom sa nesmie začať u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nepoužívajú spoľahlivú metódu antikoncepcie a výsledok tehotenského testu pred liečbou nie je negatívny
- Hormonálna antikoncepcia nesmie byť jedinou používanou metódou antikoncepcie počas liečby bosentánom
- Odporúča sa vykonať tehotenský test každý mesiac, aby sa umožnila skorá detekcia tehotenstva.

Ďalšie informácie, pozri časti 4.5 a 4.6.

Pľúcna venookluzívna choroba

Pri používaní vazodilatancií (najmä prostacyklínov) u pacientov s pľúcnou venookluzívnou chorobou boli zaznamenané prípady pľúcneho edému. Preto je nutné zvážiť prítomnosť súčasnej venookluzívnej choroby, ak sa pri podávaní bosentánu pacientom s PAH objavia príznaky pľúcneho edému. V postmarketingovom období sa vyskytli zriedkavé prípady pľúcneho edému u pacientov liečených bosentánom so suspektnou diagnózou pľúcnej venookluzívnej choroby.

Pacienti s pľúcnou artériovou hypertenziou so súčasným zlyhaním ľavej komory

U pacientov s pľúcnou hypertenziou a súčasnou dysfunkciou ľavej komory nebola uskutočnená žiadna špeciálna štúdia. Avšak 1 611 pacientov (804 liečených bosentánom a 807 v skupine s placebom) s ťažkým chronickým zlyhaním srdca (CHZS) sa počas priemerne 1,5 roka liečilo v placebom kontrolovanej štúdii (štúdia AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). V tejto štúdii sa objavil zvýšený výskyt hospitalizácií kvôli CHZS v priebehu prvých 4-8 týždňov liečby bosentánom, ktorý by mohol byť dôsledkom retencie tekutín. Retencia tekutín v tejto štúdii sa prejavila začiatčným zvýšením hmotnosti, zníženou hladinou hemoglobínu a zvýšeným výskytom edému dolných končatín. Na konci štúdie sa neprejavil rozdiel medzi skupinou pacientov liečených bosentánom a pacientov, ktorí dostávali placebo, ani v celkovom počte hospitalizácií kvôli zlyhaniu srdca, ani v mortalite. Preto sa odporúča sledovať pacientov na možné príznaky retencie tekutín (napr. zvyšovanie hmotnosti), najmä ak súčasne trpia ťažkou systolickou dysfunkciou. V prípade výskytu uvedených príznakov sa odporúča začať liečbu diuretikami, alebo ak už sú podávané, zvýšiť ich dávku. U pacientov so známami retencie tekutín pred začiatkom liečby bosentánom je potrebné zvážiť liečbu diuretikami.

Pľúcna artériová hypertenzia so súčasnou infekciou HIV

Z klinických štúdií sú iba obmedzené skúsenosti s podávaním bosentánu pacientom s PAH so súčasnou infekciou HIV, ktorá je liečená antiretrovirálnymi liekmi (pozri časť 5.1). Štúdia liekových interakcií medzi bosentánom a lopinavirom + ritonavírom u zdravých jedincov ukázala zvýšené plazmatické hladiny bosentánu, s maximálnou hladinou počas prvých 4 dní liečby (pozri časť 4.5). Na začiatku liečby bosentánom u pacientov, ktorí si vyžadujú liečbu ritonavírom potenciovanými inhibítormi proteáz, je najmä v začiatkovej fáze potrebné dôsledne

sledovať pacientovu znášanlivosť voči bosentánu, predovšetkým riziko hypotenzie a vykonať testy na funkciu pečene. Zvýšené dlhodobé riziko hepatálnej toxicity a hematologických nežiaducich účinkov nemožno vylúčiť, ak sa bosentán používa v kombinácii s antiretrovirálnymi liekmi. Vzhľadom na možnosť interakcií vzťahujúcich sa najmä na indukčný účinok bosentánu na CYP 450 (pozri časť 4.5), ktoré by mohli ovplyvniť účinnosť antiretrovirálnej liečby, musia byť títo pacienti tiež dôkladne sledovaní s ohľadom na ich HIV infekciu.

Sekundárna pľúcna hypertenzia v súvislosti s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP)

Bezpečnosť a tolerancia bosentánu boli skúmané v 12-týždňovej výskumnej nekontrolovanej štúdiu u 11 pacientov s pľúcnou hypertenziou, ktorá vznikla sekundárne v súvislosti so závažnou CHOCHP (stupeň III podľa klasifikácie GOLD). Bolo pozorované zvýšenie minútovej ventilácie a pokles saturácie kyslíkom a najčastejším nežiaducim účinkom bolo dyspnoe, ktoré rozhodlo o prerušení liečby bosentánom.

Súbežné použitie s inými liečivami

Súbežné užívanie bosentánu a cyklosporínu A je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie bosentánu s glibenklamidom, flukonazolom a rifampicínom sa neodporúča. Pre podrobnejšie informácie pozri časť 4.5.

Je nutné vyhnúť sa súbežnému podávaniu bosentánu s inhibítormi CYP3A4 a s inhibítormi CYP2C9 (pozri časť 4.5).

Bosentan Viatris obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Bosentán je induktor cytochrómu P 450 (CYP) izoenzýmov CYP2C9 a CYP3A4. *In vitro* získané údaje tiež naznačujú indukciu CYP2C19. Z toho plynie, že pri súbežnom podávaní bosentánu sa plazmatické hladiny látok metabolizovaných týmito izoenzýmami znížia. Je nutné zvážiť možnosť zmeny účinnosti liečiv, ktoré sú týmito izoenzýmami metabolizované. Dávkovanie týchto liekov môže vyžadovať úpravu po začatí, zmene dávky alebo po prerušení súbežnej liečby bosentánom.

Bosentán je metabolizovaný enzýmami CYP2C9 a CYP3A4. Inhibícia týchto izoenzýmov môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu bosentánu (pozri ketokonazol). Vplyv inhibitorov CYP2C9 na hladinu bosentánu nebol skúmaný. Táto kombinácia sa má používať veľmi opatrne.

Flukonazol a iné inhibítory CYP2C9 a CYP3A4: súbežné podávanie s flukonazolom, ktorý inhibuje najmä CYP2C9 a do určitej miery aj CYP3A4, môže viesť k výraznému zvýšeniu plazmatických koncentrácií bosentánu. Táto kombinácia sa neodporúča. Z toho istého dôvodu sa s bosentánom neodporúča súbežné podávanie silného inhibítora CYP3A4 (napr. ketokonazolu, itrakonazolu alebo ritonaviru) a inhibítora CYP2C9 (napr. vorikonazolu).

Cyklosporín A: súbežné podávanie bosentánu a cyklosporínu A (inhibitor kalcineurínu) je kontraindikované (pozri časť 4.3). Ak sa obidva lieky podávali súbežne bola najnižšia nameraná začiatočná hladina bosentánu približne 30 krát vyššia ako hladina nameraná pri používaní iba samotného bosentánu. Pri rovnovážnom stave boli plazmatické hladiny bosentánu 3- až 4-krát vyššie ako pri používaní iba samotného bosentánu. Mechanizmus tejto interakcie spočíva s najväčšou pravdepodobnosťou v inhibícii transportným proteínom sprostredkovaného vychytávania bosentánu do hepatocytov cyklosporínom. Krvné hladiny cyklosporínu A (substrát CYP3A4) sa znížili približne o 50 %. Toto je pravdepodobne v dôsledku indukcie CYP3A4 bosentánom.

Takrolimus, sirolimus: súbežné podávanie takrolimu alebo sirolimu a bosentánu u ľudí nebolo skúmané, ale spoločné podávanie takrolimu alebo sirolimu a bosentánu môže spôsobiť zvýšenie plazmatickej hladiny bosentánu rovnako ako súbežné podávanie s cyklosporínom A. Súbežné podávanie bosentánu môže znížiť plazmatickú hladinu takrolimu a sirolimu. Preto sa súbežné podávanie bosentánu a takrolimu alebo sirolimu neodporúča. Pacienti, ktorí vyžadujú podávanie spomínanej kombinácie, musia byť starostlivo sledovaní s ohľadom na výskyt nežiaducich účinkov súvisiacich s bosentánom, a musia byť monitorované koncentrácie takrolimu a sirolimu v krvi.

Glibenklamid: súbežné podávanie bosentánu 125 mg dvakrát denne počas 5 dní znížilo plazmatickú koncentráciu glibenklamidu (substrát CYP3A4) o 40 %, s potenciálne významným znížením hypoglykemického efektu. Plazmatické hladiny bosentánu tiež poklesli o 29 %. Okrem toho bol u pacientov, ktorí sa podrobili súbežnej liečbe glibenklamidom, pozorovaný častejší vzostup hladín aminotransferáz. Glibenklamid a bosentán inhibujú exportnú pumpu žlčových solí, čím by sa dali vysvetliť zvýšené hladiny aminotransferáz. Táto kombinácia sa nemá používať. Žiadne údaje o liekových interakciách s ostatnými derivátmi sulfonylmočoviny nie sú k dispozícii.

Rifampicín: súbežné podávanie bosentánu 125 mg dvakrát denne počas 7 dní s rifampicínom, potentným induktorom CYP2C9 a CYP3A4, 9 zdravým osobám znížilo plazmatické hladiny bosentánu o 58 %, pričom tento pokles dosahoval u jednotlivcov až 90 %. Ako výsledok možno preto pri súbežnom podávaní bosentánu s rifampicínom očakávať významné zníženie účinku bosentánu. Súbežné podávanie bosentánu s rifampicínom sa preto neodporúča. Údaje o iných induktoroch CYP3A4 ako karbamazepín, fenobarbital, fenytoín a ľubovník bodkovaný nie sú dostupné, ale predpokladá sa, že ich súbežné podávanie s bosentánom môže viesť k zníženej systémovej expozícii bosentánu. Klinicky významné zníženie účinku nemožno vylúčiť.

Lopinavir + ritonavir (a ďalšie ritonavírom potenciované inhibítory proteáz): súbežné podávanie bosentánu 125 mg dvakrát denne a lopinaviru + ritonaviru 400 mg + 100 mg dvakrát denne počas 9,5 dňa zdravým dobrovoľníkom viedlo na začiatku podávania k zvýšeniu minimálnych plazmatických koncentrácií bosentánu, ktoré boli 48-násobne vyššie ako pri podaní samotného bosentánu. Na deviaty deň bola plazmatická hladina bosentánu 5-násobne vyššia ako v prípade, keď bol bosentán podávaný samostatne. Táto interakcia je spôsobená pravdepodobne inhibíciou vychytávania bosentánu do hepatocytov, ktoré je sprostredkované transportným proteínom a inhibíciou CYP3A4 ritonavírom a následnou redukciou klírensu bosentánu. Pokiaľ sa bosentán podáva súbežne s lopinavírom + ritonavírom alebo inými ritonavírom potenciovanými inhibítormi proteáz, je potrebné sledovať znášanlivosť pacientov voči bosentánu.

Po 9,5 dňoch súbežného podávania bosentánu, plazmatické expozície lopinaviru a ritonaviru klesli na klinicky nevýznamné hodnoty (o približne 14 % a 17 %, v uvedenom poradí). Aj keď sa nemusí dosiahnuť celková indukcia bosentánom, nemožno vylúčiť ďalší pokles inhibítorov proteáz. Odporúča sa primerané sledovanie liečby HIV. Podobné účinky možno očakávať aj s inými ritonavírom potenciovanými inhibítormi proteáz (pozri časť 4.4).

Iné antiretrovirálne lieky: vzhľadom na nedostatok údajov nemožno formulovať ďalšie špeciálne odporúčania ohľadom užívania iných dostupných antiretrovirálnych liekov. Vzhľadom na výraznú hepatotoxicitu nevirapínu, ktorá môže potenciovať pečennú toxicitu bosentánu, sa táto kombinácia neodporúča.

Hormonálna antikoncepcia: súbežné podávanie bosentánu 125 mg dvakrát denne s jednou dávkou perorálneho kontraceptíva obsahujúceho noretisterón 1 mg + etinylestradiol 35 µg počas 7 dní znížilo AUC noretisterónu o 14 % a etinylestradiolu o 31 %. U jednotlivcov však bolo pozorované zníženie expozície až o 56 % pri noretisteróne a o 66 % pri etinylestradiole. Práve preto sa používanie len hormonálnej antikoncepcie ako jedinej metódy antikoncepcie nezávisle od spôsobu aplikácie (t.j. perorálnej, injekčnej, transdermálnej alebo implantabilnej) nepovažuje za spoľahlivú metódu antikoncepcie (pozri časti 4.4 a 4.6).

Warfarín: súbežné podávanie bosentánu 500 mg dvakrát denne počas 6 dní znížilo plazmatické hladiny S-warfarínu (substrát CYP2C9) o 29 % a R-warfarínu (substrát CYP3A4) o 38 %. Počas klinických štúdií u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou, ktorým boli podávané súbežne bosentán a warfarín, neboli pozorované žiadne klinicky relevantné zmeny INR (International Normalized Ratio) ani nedošlo k zmenám dávky warfarínu (porovnanie vstupných hodnôt s hodnotami na konci klinických štúdií). Okrem toho, zmeny dávkovania warfarínu v priebehu štúdií z dôvodu zmeny INR alebo kvôli nežiaducim účinkom, boli rovnako časté u pacientov liečených bosentánom aj u pacientov s placebom. Na začiatku liečby bosentánom nie je nutné upravovať dávky warfarínu alebo podobných perorálnych antikoagulancií, ale odporúča sa intenzívnejšie sledovanie INR, najmä na začiatku liečby a v období titrácie vyššej dávky.

Simvastatín: súbežné podávanie bosentánu 125 mg dvakrát denne počas 5 dní znížilo plazmatickú hladinu simvastatínu (substrát CYP3A4) o 34 % a jeho aktívneho metabolitu β -hydroxykyseliny o 46 %. Plazmatické koncentrácie bosentánu neboli súbežne podávaným simvastatínom ovplyvnené. Má sa zväziť sledovanie hladiny cholesterolu a prípadná úprava dávky.

Ketokonazol: súbežné podávanie bosentánu 62,5 mg dvakrát denne počas 6 dní spolu s ketokonazolom, potentným inhibítorom CYP3A4, zvýšilo plazmatickú koncentráciu bosentánu približne 2-krát. Nie je nutné upravovať dávku bosentánu. Napriek tomu, že neboli vykonané štúdie *in vivo*, podobné zvýšenie plazmatických koncentrácií bosentánu sa dá očakávať aj s inými potentnými inhibítormi CYP3A4 (napr. itrakonazol alebo ritonavir). Avšak v prípade kombinácie s inhibítorom CYP3A4 u pacientov s pomalým metabolizmom CYP2C9 existuje riziko výrazného zvýšenia plazmatických koncentrácií bosentánu, ktoré by mohlo vyvolať škodlivé nežiaduce účinky.

Epoprostenol: obmedzené údaje získané zo štúdie (AC-052-356 [BREATHE-3]) s 10 pediatrickými pacientmi, ktorí dostali kombináciu bosentánu a epoprostenolu, naznačujú, že po jednotlivej aj opakovanej dávke boli hodnoty C_{max} a AUC bosentánu podobné u pacientov s kontinuálnou infúziou epoprostenolu alebo bez nej (pozri časť 5.1).

Sildenafil: súbežné podávanie bosentánu 125 mg dvakrát denne (rovnovážny stav) so sildenafilom 80 mg trikrát denne (rovnovážny stav) počas 6 dní u zdravých dobrovoľníkov viedlo k 63 % zníženiu AUC sildenafilu a 50 % zvýšeniu AUC bosentánu. Súbežné podávanie týchto látok si vyžaduje zvýšenú pozornosť.

Bosentán (125 mg dvakrát denne) znížil systémovú expozíciu tadalafilu (40 mg jedenkrát denne) o 42 % a C_{max} o 27 % po viacnásobnom súbežnom podaní dávky. Tadalafil neovplyvnil expozíciu (AUC a C_{max}) bosentánu a jeho metabolitov.

Digoxín: súbežné podávanie bosentánu 500 mg dvakrát denne počas 7 dní s digoxínom znížilo AUC o 12 %, C_{max} o 9 % a C_{min} digoxínu o 23 %. Mechanizmom tejto interakcie môže byť indukcia P-glykoproteínu. Nie je pravdepodobné, že by táto interakcia mala klinický význam.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (teratogenitu, embryotoxicitu, pozri časť 5.3). Neexistujú žiadne spoľahlivé údaje o užívaní bosentánu u gravidných žien. Stále nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Bosentán je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku

Pred začatím liečby bosentánom u žien vo fertilnom veku je potrebné overiť, že žena nie je tehotná, poskytnúť jej potrebné informácie o spoľahlivých metódach antikoncepcie a poučiť ju, aby začala používať spoľahlivú antikoncepciu. Pacienti a lekári si musia byť vedomí, že v dôsledku potenciálnych farmakokinetických interakcií môže bosentán spôsobiť neúčinnosť hormonálnych kontraceptív (pozri časť 4.5). Preto ženy vo fertilnom veku nesmú používať hormonálnu antikoncepciu (vrátane perorálnej, injekčnej, transdermálnej alebo implantabilnej formy) ako jedinou metódu antikoncepcie, ale musia používať spoľahlivú doplnkovú alebo alternatívnu antikoncepčnú metódu. Pokiaľ sú akékoľvek pochybnosti, ktorá antikoncepcia sa má odporučiť individuálnej pacientke, odporúča sa konzultácia s gynekológom. Vzhľadom na možné zlyhanie hormonálnej antikoncepcie počas liečby bosentánom ako aj fakt, že počas gravidity sa závažne zhoršuje pľúcna hypertenzia, počas liečby bosentánom sa odporúčajú testy gravidity raz za mesiac, ktoré umožnia skorú detekciu gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či bosentán prechádza do ľudského materského mlieka. Dojčenie sa počas liečby bosentánom neodporúča.

Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali testikulárne účinky (pozri časť 5.3). V štúdiu skúmajúcej účinky bosentánu na funkciu semenníkov u mužských pacientov s PAH sa po 3 alebo 6 mesiacoch liečby bosentánom u 8 z 24 pacientov ukázalo zníženie koncentrácie spermií v porovnaní so začiatocnými hodnotami najmenej o 42 %. Na základe týchto zistení a predklinických údajov nie je možné vylúčiť, že bosentán môže mať u mužov škodlivý účinok na spermatogézu. U chlapcov po liečbe bosentánom nie je možné vylúčiť dlhodobý vplyv na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie, ktoré by priamo skúmali vplyv bosentánu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak bosentán môže vyvolať hypotenziu, s príznakmi ako závraty, rozmazané videnie alebo synkopy, ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V 20 placebom kontrolovaných štúdiách, vykonaných vo viacerých indikáciách, bolo 2 486 pacientov liečených bosentánom v dennej dávke od 100 mg do 2 000 mg a 1 838 pacientov bolo liečených placebom. Priemerná dĺžka liečby bola 45 týždňov. Nežiaduce reakcie boli definované ako udalosti vyskytujúce sa minimálne u 1 % pacientov liečených bosentánom, vo frekvencii aspoň o 0,5 % častejšie ako u skupiny s placebom. Najčastejšie nežiaduce reakcie sú bolesť hlavy (11,5 %), edém/retencia tekutín (13,2 %), abnormálne funkčné pečeňové testy (10,9 %) a anémia/pokles hladiny hemoglobínu (9,9 %).

Liečba bosentánom sa spájala s dávkovo závislým vzostupom pečeňových aminotransferáz ako aj poklesom hladiny hemoglobínu (pozri časť 4.4).

Nežiaduce reakcie pozorované v 20 placebom kontrolovaných štúdiách a počas postmarketingového sledovania s bosentánom sú zoradené podľa častosti výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (nedajú sa určiť z dostupných údajov).

V každej kategórii sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti. Neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely u nežiaducich reakcií medzi celým súborom a jednotlivými schválenými indikáciami.

Orgánový systém	Častota výskytu	Nežiaduca reakcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Anémia, pokles hemoglobínu (pozri časť 4.4)
	Menej časté	Trombocytopenia ¹ Neutropénia, leukopénia ¹
	Neznáme	Anémia alebo pokles hemoglobínu, ktorý si vyžaduje transfúziu červených krviniek ¹
Poruchy imunitného systému	Časté	Hypersenzitívne reakcie (zahŕňajú dermatitídu, svrbenie a vyrážku) ²
	Zriedkavé	Anafylaxia a/alebo angioedém ¹
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy ³
	Časté	Synkopa ^{1, 4}
Poruchy oka	Neznáme	Rozmazané videnie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Palpitácie ^{1, 4}
Poruchy ciev	Časté	Sčervenanie, hypotenzia ^{1, 4}
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Upchatý nos
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Refluxná choroba pažeráka Hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	Abnormálne funkčné pečeňové testy (pozri časť 4.4)
	Menej časté	Zvýšenie hladiny aminotransferáz spojené s hepatítidou (vrátane zhoršenia základnej hepatitídy) a/alebo žltackou ¹ (pozri časť 4.4)
	Zriedkavé	Cirhóza pečene, zlyhanie pečene ¹
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Erytém
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Edém, retencia tekutín ⁵

¹ Údaje boli získané z postmarketingového sledovania, frekvencie výskytu sú založené na štatistickom modelovaní údajov z placebo kontrolovaných klinických štúdií.

² Hypersenzitívne reakcie boli hlásené u 9,9 % pacientov liečených bosentánom a 9,1 % pacientov liečených placebo.

³ Bolesť hlavy bola hlásená u 11,5 % pacientov liečených bosentánom a 9,8 % pacientov liečených placebo.

⁴ Tieto typy reakcií môžu tiež súvisieť s prebiehajúcim ochorením.

⁵ Edém alebo retencia tekutín boli hlásené u 13,2 % pacientov liečených bosentánom a 10,9 % pacientov liečených placebo.

Počas postmarketingového obdobia boli hlásené zriedkavé prípady neobjasnenej cirhózy pečene, ktoré sa vyskytovali u polymorbídnych pacientov, ktorí okrem inej terapie dlhodobo užívali bosentán. Hlásené boli aj zriedkavé prípady zlyhania pečene. Tieto prípady len zvyrazňujú potrebu dodržiavať počas liečby bosentánom pravidelné mesačné sledovanie pečeňových funkcií (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Nekontrolované klinické štúdie u pediatrických pacientov

Bezpečnostný profil z prvej pediatrickej nekontrolovanej štúdie vykonanej s filmom obalenými tabletami (BREATHE-3: n = 19, medián veku 10 rokov [rozpätie 3 až 15 rokov], otvorená, bosentan 2 mg/kg dvakrát denne; dĺžka liečby 12 týždňov) bol podobný s bezpečnostným profilom pozorovaným v pivotných štúdiách u dospelých pacientov s PAH. V BREATHE-3 boli najčastejšími nežiaducimi reakciami sčervenanie (21 %), bolesť hlavy a abnormálne funkčné pečeňové testy (každé 16 %).

Súhrnná analýza nekontrolovaných pediatrických štúdií vykonaných u PAH s bosentanom, v dávke 32 mg vo forme dispergovateľných tabliet (FUTURE 1/2, FUTURE 3/predĺženie) zahŕňala celkom 100 detí liečených bosentanom v dávke 2 mg/kg dvakrát denne (n = 33), 2 mg/kg trikrát denne (n = 31) alebo 4 mg/kg dvakrát denne (n = 36). Pri zaradení bolo 6 pacientov vo veku medzi 3 mesiacmi až 1 rokom, 15 detí bolo vo veku medzi 1 rokom a menej ako 2 rokmi a 79 detí bolo vo veku medzi 2 rokmi až 12 rokmi. Medián času trvania liečby bol 71,8 týždňa (rozpätie 0,4 až 258 týždňov).

Bezpečnostný profil bol v tejto súhrnnej analýze nekontrolovaných pediatrických štúdií podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému v pivotných štúdiách u dospelých pacientov s PAH s výnimkou infekcií, ktoré boli hlásené častejšie ako u dospelých (69,0 % vs 41,3 %). Tento rozdiel v početnosti infekcií môže byť sčasti spôsobený vyšším mediánom času expozície liečby v pediatrickom súbore (medián 71,8 týždňov) v porovnaní so súborom dospelých pacientov (medián 17,4 týždňa). Najčastejšími nežiaducimi udalosťami boli infekcie horných dýchacích ciest (25 %), pľúcna (arteriálna) hypertenzia (20 %), nazofaryngitída (17 %), pyrexia (15 %), vracanie (13 %), bronchitída (10 %), bolesti brucha (10 %) a hnačka (10 %). V početnosti nežiaducich udalostí nebol medzi pacientami staršími a mladšími ako 2 roky žiadny relevantný rozdiel, toto zistenie je však založené len na 21 deťoch mladších ako 2 roky, vrátane 6 pacientov vo veku medzi 3 mesiacmi a 1 rokom. Nežiaduce udalosti pečeňových abnormalít a anémie/poklesu hemoglobínu sa objavili u 9 % a u 5 % pacientov, v tomto poradí.

V randomizovanej placebom kontrolovanej štúdií (FUTURE-4), ktorá bola vykonaná u pacientov s PPHN bolo bosentanom, v dávke 2 mg/kg dvakrát denne vo forme dispergovateľných tabliet, liečených celkom 13 novorodencov (8 pacientov bolo na placebe). Medián času liečby bol 4,5 dňa pri bosentáne (rozpätie 0,5 až 10,0 dní) a 4,0 dní pri placebe (rozpätie 2,5 až 6,5 dňa). Najčastejšími nežiaducimi udalosťami u pacientov liečených bosentanom a u pacientov na placebe boli, v uvedenom poradí, anémia, alebo pokles hemoglobínu (7 a 2 pacienti), generalizovaný edém (3 a 0 pacientov) a vracanie (2 a 0 pacientov).

Laboratórne abnormality

Abnormality pečeňových testov

V priebehu klinického programu sa obvykle počas prvých 26 týždňov liečby objavilo dávkovo závislé zvýšenie hladín pečeňových aminotransferáz, vyvinulo sa postupne a bolo prevažne asymptomatické. V post-marketingovom období boli hlásené zriedkavé prípady cirhózy pečene a zlyhania pečene.

Mechanizmus tohto nežiaduceho účinku nie je jasný. Zvýšená hladina aminotransferáz sa môže vrátiť do normy spontánne počas pokračujúcej liečby udržiavacou dávkou bosentanu alebo po znížení dávky, ale môže byť potrebné aj prerušenie, prípadne ukončenie liečby (pozri časť 4.4).

V 20 integrovaných placebom kontrolovaných štúdiách bolo pozorované zvýšenie pečeňových aminotransferáz na ≥ 3 násobné množstvo hornej hranice normy (HHN) u 11,2 % pacientov liečených bosentanom v porovnaní s 2,4 % pacientov liečených placebom. Zvýšenie na ≥ 8 - násobok HHN bolo zaznamenané u 3,6 % bosentanom liečených pacientov a 0,4 % pacientov liečených placebom. U 0,2 % pacientov (5 pacientov) liečených bosentanom a 0,3 % pacientov (6 pacientov) liečených placebom boli zvýšenia hladiny aminotransferáz spojené so

zvýšenými hladinami bilirubínu (≥ 2 násobok HHN) bez dôkazu obštrukcie žlčových ciest.

V súhrnnej analýze vykonanej u 100 pacientov s PAH z nekontrolovaných pediatrických štúdií FUTURE 1/2 a FUTURE 3/predĺženie bolo pozorované zvýšenie pečeňových aminotransferáz $\geq 3 \times$ HHN u 2 % pacientov.

V štúdiu FUTURE-4 zahŕňajúcej 13 novorodencov s PPHN liečených bosentánom, v dávke 2 mg/kg dvakrát denne v čase kratšom ako 10 dní (rozpätie 0,5 až 10,0 dní) sa počas liečby bosentánom nevyskytli žiadne prípady zvýšenia pečeňovej aminotransferázy $\geq 3 \times$ HHN, ale 3 dni po ukončení liečby bosentánom sa vyskytol jeden prípad hepatitídy.

Hemoglobín

V placebom kontrolovanej štúdiu u dospelých bol zaznamenaný pokles hladiny hemoglobínu z počiatočnej hodnoty na hodnotu menej ako 10 g/dl u 8,0 % pacientov liečených bosentánom a u 3,9 % pacientov liečených placebom (pozri časť 4.4).

V súhrnnej analýze u 100 detí s PAH z nekontrolovaných pediatrických štúdií FUTURE 1/2 a FUTURE 3/predĺženie bol u 10,0 % pacientov hlásený pokles hladiny hemoglobínu zo začiatkovej hodnoty na hodnotu menej ako 10 g/dl. K poklesu pod 8 g/dl nedošlo.

V štúdiu FUTURE-4 sa počas liečby u 6 z 13 novorodencov s PPHN liečených bosentánom, vyskytol pokles hladiny hemoglobínu z referenčného rozpätia na začiatku na nižšie hodnoty ako je dolná hranica normálu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Bosentán bol podaný ako jednotlivá dávka až do 2 400 mg zdravým jedincom a až do 2 000 mg/deň počas dvoch mesiacov pacientom s iným ochorením než pľúcna hypertenzia. Najčastejšou nežiaducou reakciou bola bolesť hlavy miernej až strednej intenzity.

Masívne predávkovanie môže mať za následok výraznú hypotenziu vyžadujúcu aktívnu kardiovaskulárnu podporu. Počas postmarketingového obdobia bol zaznamenaný jeden prípad predávkovania bosentánom dávkou 10 000 mg, ktorú užil dospelý pacient mužského pohlavia. Prejavili sa u neho symptómy ako nauzea, vracanie, hypotenzia, závraty, potenie a rozmazané videnie. Za podpory tlaku krvi sa stav pacienta do 24 hodín navrátil do pôvodného stavu. Poznámka: bosentán sa neodstraňuje dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihypertenzíva, antihypertenzíva na pľúcnu arteriálnu hypertenziu, ATC kód: C02KX01

Mechanizmus účinku

Bosentán je duálny antagonist receptoru pre endotelín (ERA) s afinitou pre endotelínový receptor A a B (ET_A a ET_B). Bosentán znižuje pľúcnu aj systémovú vaskulárnu rezistenciu, čo má za následok zvýšenie minútového objemu srdca bez zvýšenia frekvencie srdca.

Neurohormón endotelín-1 (ET-1) je jedným z najúčinnějších známych vazokonstriktorov a môže tiež podporovať fibrózu, proliferáciu buniek, srdcovú hypertrofiu a remodeláciu a pôsobí prozápalovo. Tieto účinky sú sprostredkované väzbou endotelínu na ET_A a ET_B receptory lokalizované v endoteli a v bunkách hladkého svalstva ciev. Hladina ET-1 v tkanivách a plazme je zvýšená pri rôznych kardiovaskulárnych poruchách a chorobách

spojivových tkanív, vrátane pľúcnej artériovej hypertenzie, sklerodermie, akútneho a chronického zlyhania srdca, ischémie myokardu, systémovej hypertenzie a aterosklerózy, čo naznačuje patogénnu úlohu ET-1 pri týchto ochoreniach. Pri pľúcnej artériovej hypertenzii a zlyhaní srdca v neprítomnosti antagonizmu endotelínového receptora zvýšená hladina ET-1 silne koreluje so závažnosťou a prognózou týchto ochorení.

Bosentán súťaží s väzbou ET-1 a iných ET peptidov na obidva ET_A a ET_B receptory, s mierne zvýšenou afinitou k ET_A receptorom ($K_i = 4,1-43$ nanomolov) než k ET_B receptorom ($K_i = 38-730$ nanomolov). Bosentán je špecifický antagonist ET receptorov, pričom sa neviaže na iné receptory.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Zvieracie modely

U zvieracích modelov pľúcnej hypertenzie dlhodobé perorálne podávanie bosentánu znižovalo pľúcnu vaskulárnu rezistenciu a zvrátilo pľúcnu vaskulárnu a pravokomorovú hypertrofiu. V zvieracom modeli pľúcnej fibrózy znižoval bosentán ukladanie kolagénu v pľúcach.

Účinnosť u dospelých pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou

Uskutočnili sa dve randomizované, dvojito zaslepené, multicentrické, placebo kontrolované štúdie s 32 (štúdia AC-052-351) a 213 (štúdia AC-052-352, [BREATHE-1]) dospelými pacientmi III.-IV. triedy pľúcnej artériovej hypertenzie podľa funkčnej klasifikácie WHO (primárna pľúcna hypertenzia alebo sekundárna pľúcna hypertenzia, najmä pri sklerodermii). Po 4 týždňoch liečby bosentánom v dávke 62,5 mg dvakrát denne boli udržiavacie dávky sledované v týchto štúdiách 125 mg dvakrát denne v AC-052-351 a 125 mg dvakrát denne a 250 mg dvakrát denne v AC-052-352.

Bosentán bol pridaný k aktuálnej terapii pacientov, ktorá mohla obsahovať kombináciu antikoagulancií, vazodilatancií (napr. blokátorov kalciových kanálov), diuretík, kyselina a digoxínu, ale nie epoprostenolu. Kontrolná skupina dostala k aktuálnej terapii placebo.

Primárnym kritériom hodnotenia každej štúdie bola zmena vzdialenosti v teste 6-minútovovej chôdze v 12. týždni v prvej štúdii a v 16. týždni v druhej štúdii. V oboch testoch malo liečenie bosentánom za následok významné zvýšenie záťažovej kapacity. Placebom korigované predĺženie vzdialenosti chôdze oproti vstupným hodnotám v zmysle primárneho kritéria hodnotenia každej štúdie bolo 76 metrov ($p = 0,02$; t-test), resp. 44 metrov ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U test). Rozdiely medzi skupinami so 125 mg dvakrát denne a s 250 mg dvakrát denne neboli štatisticky významné, ale existoval trend smerom ku zlepšeniu záťažovej kapacity v skupine liečenej dávkou 250 mg dvakrát denne.

Pri dvojito zaslepenej liečbe u časti pacientov bolo zlepšenie v teste predĺženia vzdialenosti chôdze zreteľné po 4 týždňoch liečby, zjavné po 8 týždňoch a udržalo sa až do 28. týždňa.

V retrospektívnej analýze respondérov, založenej na zmenách v teste vzdialenosti chôdze, podľa funkčnej klasifikácie WHO a v dýchavičnosti u 95 pacientov randomizovaných na liečbu bosentánom 125 mg dvakrát denne v placebo kontrolovaných štúdiách, bolo zistené, že v 8. týždni sa u 66 pacientov prejavilo zlepšenie, 22 bolo stabilizovaných a u 7 pacientov sa prejavilo zhoršenie. Z 22 pacientov stabilizovaných v 8. týždni sa u 6 prejavilo zlepšenie v týždňoch 12/16 a u 4 sa v porovnaní so vstupnými hodnotami výkon zhoršil. Zo 7 pacientov, u ktorých sa prejavilo zhoršenie v 8. týždni, sa u 3 v týždňoch 12/16 výkon zlepšil a u 4 nastalo zhoršenie v porovnaní so vstupným meraním.

In vazívne hemodynamické parametre boli hodnotené iba v prvej štúdii. Liečba bosentánom viedla k významnému zvýšeniu srdcového indexu spojeného s významným znížením pľúcneho artériového tlaku, pľúcnej vaskulárnej rezistencie a stredného tlaku pravej predsene.

Pri liečbe bosentanom bolo pozorované zníženie symptómov pľúcnej artériovej hypertenzie. Miera dyspnoe počas testu chôdze sa u pacientov liečených bosentanom zlepšila. V štúdiu AC-052-352 bolo 92 % z 213 pacientov klasifikovaných podľa vstupných hodnôt ako III. trieda podľa funkčnej klasifikácie WHO a 8 % ako trieda IV. Liečba bosentanom viedla ku zlepšeniu triedy funkčnej klasifikácie WHO u 42,4 % pacientov (placebo 30,4 %). Celková zmena triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO v priebehu oboch štúdií bola výrazne lepšia medzi pacientmi liečenými bosentanom v porovnaní s pacientmi liečenými placebom. V 28. týždni bola liečba bosentanom spojená s výrazným znížením podielu klinického zhoršenia v porovnaní s placebom (10,7 % oproti 37,1 %; $p = 0,0015$).

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej, placebom kontrolovanej štúdiu (AC-052-364 [EARLY]) dostávalo 185 pacientov s PAH funkčnej triedy II podľa WHO (s priemernou vzdialenosťou v 6-minútovom teste chôdze 435 metrov) najskôr 62,5 mg bosentanu dvakrát denne počas 4 týždňov a následne počas 6 mesiacov buď 125 mg bosentanu dvakrát denne ($n = 93$) alebo placebo ($n = 92$). Zaradení boli pacienti s dosiaľ neliečenou PAH ($n = 156$) alebo liečení stabilnou dávkou sildenafilu ($n = 29$). Primárnymi cieľovými ukazovateľmi boli percentuálna zmena pľúcnej vaskulárnej rezistencie (PVR) oproti začiatku a zmena vzdialenosti 6-minútového testu chôdze po 6 mesiacoch od začiatku v porovnaní s placebom. Tabuľka nižšie uvádza výsledky analýz definovaných v protokole.

	PVR (dyn.s/cm ⁵)		6-minútový test chôdze - vzdialenosť (m)	
	Placebo (n=88)	Bosentan (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Začiatok; aritmetický priemer (smerodajná odchýlka)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Zmena oproti začiatku; aritmetický priemer (smerodajná odchýlka)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Účinok liečby	-22,6 %		19	
Interval spoľahlivosti (95 % IS)	-34, -10		-4, 42	
Hladina štatistickej významnosti – p	< 0,0001		0,0758	

PVR – pľúcna vaskulárna rezistencia

Liečba bosentanom preukázala v porovnaní s placebom redukcii miery klinického zhoršenia, definovaného ako kombinovaný parameter zložený z progresie symptómov, hospitalizácie v dôsledku PAH a úmrtia (proporcionálne zníženie rizika 77 %, 95 % IS 20-94 %, $p = 0,0114$). Hlavnou zložkou preukázaného liečebného účinku bolo zlepšenie parametra progresie symptómov. V skupine liečenej bosentanom sa vyskytla len jedna hospitalizácia súvisiaca so zhoršením PAH, kým v skupine s placebom sa vyskytli tri hospitalizácie. Počas 6 mesiacov dvojito zaslepenej štúdie sa v každej zo skupín vyskytlo len jedno úmrtie, preto nemožno v súvislosti s ovplyvnením prežívania formulovať žiadne závery.

Dlhodobé údaje boli získané od 173 pacientov, ktorí boli liečení bosentanom v kontrolovanej fáze a/alebo u ktorých bola zmenená liečba z placeba na bosentan v otvorenom predĺžení štúdie EARLY. Priemerná dĺžka užívania bosentanu bola $3,6 \pm 1,8$ roka (do 6,1 roka), pričom 73 % pacientov bolo liečených najmenej 3 roky a 62 % pacientov bolo liečených najmenej 4 roky. Počas otvoreného predĺženia štúdie mohli pacienti s PAH užívať doplnkovú liečbu. Väčšina pacientov bola diagnostikovaná s idiopatickou alebo dedičnou pľúcnou arteriálnou hypertenziou (61 %). Celkovo 78 % pacientov ostalo v II. stupni PAH podľa funkčnej klasifikácie WHO. V treťom roku prežilo 90 % a v štvrtom roku 85 % pacientov

podľa Kaplanovej- Majerovej krivky mortality. Zároveň u 88 % a 79 % pacientov sa v týchto časových intervaloch nezaznamenalo zhoršenie PAH (definované ako celková mortalita, transplantácia pľúc, átriálna septostómia alebo začiatok intravenózne alebo subkutánnej liečby prostanoïdmi). Podiel predchádzajúcej liečby placebo v dvojito zaslepenej štúdií alebo podiel ostatných liečiv v otvorenom predĺžení štúdie nie je známy.

V prospektívnej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdií (AC- 052-405 [BREATHE-5]) dostávali pacienti s PAH III. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO a Eisenmengerovým syndrómom združeným s vrodenými srdcovými chybami bosentan 62,5 mg dvakrát denne počas 4 týždňov, potom 125 mg dvakrát denne počas ďalších 12 týždňov (n = 37, z ktorých 31 malo primárne pravoľavý, obojsmerný skrat). Primárnym cieľom bolo ukázať, že bosentan nespôsobil zhoršenie hypoxémie. Po 16 týždňoch sa priemerná saturácia kyslíkom u skupiny liečenej bosentanom zvýšila o 1,0 % (95 % IS 0,7-2,8 %) v porovnaní so skupinou s placebo (n=17 pacientov), čo dokazuje, že bosentan nespôsobil zhoršenie hypoxémie. Priemerná pľúcna vaskulárna rezistencia sa významne znížila u skupiny liečenej bosentanom (s prevažujúcim účinkom pozorovaným u časti pacientov s obojsmerným vnútrošrdcovým skratom). Po 16 týždňoch bolo priemerné placebo korigované predĺženie vzdialenosti pri 6-minútovom teste chôdze 53 metrov (p = 0,0079), čo odráža zlepšenie záťažovej kapacity. Dvadsaťšesť pacientov pokračovalo v užívaní bosentanu v 24 týždňovom otvorenom predĺžení (AC-052-409) štúdie BREATHE-5 (priemerné trvanie liečby 24,4 ± 2,0 týždňa) a účinnosť sa vo všeobecnosti udržala.

Otvorená, nekomparatívna štúdia (AC-052-362 [BREATHE-4]) bola vykonaná u 16 pacientov s PAH III. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO a s infekciou HIV. Pacienti boli liečení bosentanom 62,5 mg dvakrát denne počas 4 týždňov a následne 125 mg dvakrát denne počas ďalších 12 týždňov. Po 16 týždňoch liečby nastalo oproti východiskovej hodnote významné zlepšenie v 6-minútovom teste chôdze: pri priemernej začiatkovej hodnote 332,6 metrov bolo priemerné predĺženie vzdialenosti 91,4 metrov (p< 0,001). Nemožno vyvodit' žiadny formálny záver týkajúci sa účinkov bosentanu na účinnosť antiretrovirálnych liekov (pozri tiež časť 4.4).

Nie sú známe žiadne štúdie, ktoré by poukazovali na priaznivé účinky liečby bosentanom na prežívanie. Napriek tomu bolo dlhodobé prežívanie zaznamenané u všetkých 235 pacientov, ktorí boli liečení bosentanom v 2 pivotných placebo kontrolovaných štúdiách (AC-052-351 a AC-052-352) a/alebo v ich dvoch nekontrolovaných, otvorených predĺženiach. Priemerné trvanie liečby bosentanom bolo 1,9 ± 0,7 rokov (min. 0,1 roka; max. 3,3 roka), pričom pacienti boli sledovaní priemerne 2,0 ± 0,6 roka. Väčšina pacientov mala diagnostikovanú primárnu pľúcnu hypertenziu (72 %) a bola v III. triede podľa funkčnej klasifikácie WHO (84 %). V celej tejto populácii bolo predpokladané prežívanie podľa Kaplanovej-Meierovej metódy 93 % po 1 roku a 84 % po 2 rokoch od začiatku liečby bosentanom. Prežívanie bolo horšie v podskupine pacientov so sekundárnou pľúcnou hypertenziou pri systémovej skleróze. Hodnoty mohli byť ovplyvňované tým, že u 43 z 235 pacientov sa liečba začala epoprostenolom.

Štúdie uskutočnené u detí s pľúcnou artériovou hypertenziou

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentan, filmom obalené tablety, bol hodnotený v otvorenej nekontrolovanej štúdií u 19 pediatrických pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou vo veku 3 až 15 rokov. Táto štúdia bola v prvom rade určená ako farmakokinetická štúdia (pozri časť 5.2). Pacienti mali primárnu pľúcnu hypertenziu (10 pacientov) alebo pľúcnu artériovú hypertenziu súvisiacu s kongenitálnym ochorením srdca (9 pacientov) a na začiatku sledovania boli v II. (n = 15 pacientov, 79 %) alebo III. triede (n = 4 pacienti, 21 %) podľa funkčnej klasifikácie WHO. Podľa hmotnosti boli pacienti rozdelení do 3 skupín, z ktorých každá užívala počas 12 týždňov dávku bosentanu približne 2 mg/kg dvakrát denne. Podľa hmotnosti boli pacienti rozdelení do 3 skupín, z ktorých každá užívala počas 12 týždňov dávku primeranú hmotnosti. Polovica pacientov v každej skupine bola už liečená intravenózne podávaným epoprostenolom a dávka epoprostenolu zostala konštantná po celú dobu trvania štúdie. Vekové rozpätie bolo 3-15 rokov.

Hemodynamické parametre boli merané u 17 pacientov. Srdcový index sa oproti vstupným hodnotám zvýšil priemerne o 0,5 l/min/m², pľúcny artériový tlak sa znížil priemerne o 8 mmHg a PVR sa znížila priemerne o 389 dyn·s·cm⁻⁵. Tieto hemodynamické zlepšenia oproti vstupným hodnotám boli podobné pri súbežnom podávaní epoprostenolu alebo bez súbežného podávania epoprostenolu. Zmeny parametrov záťažovej kapacity v 12. týždni oproti vstupným hodnotám boli veľmi variabilné a žiadna z nich nebola významná.

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

Štúdia FUTURE 1 bola otvorená nekontrolovaná štúdia, ktorá bola vykonaná s bosentánom vo forme dispergovateľných tabliet podávaných v udržiavacej dávke 4 mg/kg dvakrát denne 36 pacientom vo veku od 2 do 11 rokov. Štúdia bola primárne navrhnutá ako farmakokinetická štúdia (pozri časť 5.2). Na začiatku mali pacienti idiopatickú (31 pacientov [86 %]) alebo familiárnu (5 pacientov [14 %]) PAH a spadali do II. (n = 23 pacientov, 64 %) alebo III. triedy (n = 13 pacientov, 36 %) podľa funkčnej klasifikácie WHO. V štúdii FUTURE 1 bol medián expozície hodnotenej liečby 13,1 týždňa (rozpätie 8,4 až 21,1). 33 z týchto pacientov bola poskytnutá pokračujúca liečba bosentánom vo forme dispergovateľných tabliet v dávke 4 mg/kg dvakrát denne v nekontrolovanej predĺženej fáze štúdie FUTURE 2 po medián celkového trvania liečby 2,3 roka (rozpätie 0,2 až 5,0 rokov). Na začiatku štúdie FUTURE 1 užívalo 9 pacientov epoprostenol. 9 pacientom bola v priebehu štúdie novo iniciovaná liečba špecifická pre PAH. Odhad neprítomnosti zhoršenia PAH (úmrť, transplantácia pľúc alebo hospitalizácia kvôli zhoršeniu PAH) bol po 2 rokoch podľa Kaplanovej-Meierovej metódy 78,9 %. Celkový odhad prežitia podľa Kaplanovej-Meierovej metódy po 2 rokoch bol 91,2 %.

FUTURE 3 (AC-025-373)

V tejto otvorenej randomizovanej štúdii s 32 mg bosentánu vo forme dispergovateľných tabliet bolo 64 detí so stabilnou PAH vo veku od 3 mesiacov do 11 rokov randomizovaných do skupiny liečených 24 týždňov bosentánom v dávke 2 mg/kg dvakrát denne (n=33) alebo 2 mg/kg trikrát denne (n=31). 43 detí (67,2 %) bolo vo veku \geq 2 roky až 11 rokov, 15 detí (23,4 %) bolo vo veku medzi 1 rokom a 2 rokmi a 6 detí (9,4 %) bolo vo veku medzi 3 mesiacmi a 1 rokom. Štúdia bola primárne navrhnutá ako farmakokinetická štúdia (pozri časť 5.2) a koncové ukazovatele hodnotenia účinnosti boli len exploratórne. Etiológia PAH, podľa „Dana Point“ klasifikácie, zahŕňala idiopatickú PAH (46 %), dedičnú PAH (3 %), PAH súvisiacu s korekčným chirurgickým zákrokom na srdci (38 %) a PAH-CHD spojené so systémovými-pľúcnymi skratkami vrátane Eisenmengorovho syndrómu (13 %). Na začiatku liečby hodnoteným liečivom boli pacienti v I. triede (n=19 pacientov 29 %), v II. triede (n = 27 pacientov, 42 %) alebo III. triede (n = 18 pacientov, 28 %) podľa funkčnej klasifikácie WHO. Pri vstupe do štúdie boli pacienti liečení liekmi proti PAH (najčastejšie inhibítorom PDE-5 [sildenafil] samotným [35,9 %], bosentánom samotným [10,9 %] a kombináciou bosentánu, iloprostu a sildenafilu u 10,9 % pacientov) a v priebehu štúdie pokračovali vo svojej liečbe PAH.

Na začiatku štúdie bola menej ako polovica zaradených pacientov liečená bosentánom samotným (45,3 % = 29/64) nekombinovaným s ďalšími liekmi proti PAH, 40,6 % (26/64) ostalo počas 24 týždňov hodnotenej liečby na monoterapii bosentánom bez nálezov zhoršenia PAH. Analýza zahŕňajúca celkovú populáciu (64 pacientov) ukázala, že väčšina zostala prinajmenšom stabilná (t. j. bez zhoršenia) na základe nepediatrického špecifického funkčného hodnotenia podľa WHO (97 % dvakrát denne, 100 % trikrát denne) a na základe celkového klinického pocitu lekára (94 % dvakrát denne, 93 % trikrát denne) počas liečby. Odhad neprítomnosti zhoršenia PAH (úmrť, transplantácia pľúc alebo hospitalizácia pre zhoršenie PAH) bol po 24 týždňoch podľa Kaplanovej-Meierovej metódy 96,9 % v skupine s dávkou dvakrát denne a 96,7 % v skupine s podávanou dávkou trikrát denne.

Pri podávaní dávky 2 mg/kg trikrát denne v porovnaní s dávkou 2 mg/kg dvakrát denne nebol dokázaný žiadny klinický prínos.

Štúdie uskutočnené u novorodencov s pretrvávajúcou pľúcnou artériovou hypertenziou (PPHN)

FUTURE 4 (AC-025-391)

Išlo o dvojito zaslepenú placebo kontrolovanú randomizovanú štúdiu u predčasne narodených alebo v termíne narodených novorodencov (gestačný vek 36 až 42 týždňov) s PPHN. Pacienti so suboptimálnou odpoveďou na inhalovaný oxid dusnatý (iNO) napriek najmenej 4 hodinám kontinuálnej liečby boli liečení bosentánom vo forme dispergovateľných tabliet v dávke 2 mg/kg dvakrát denne (N=13) alebo placebo (N=8) podávaným nazogastrickou sondou ako prídavná

liečba k iNO do kompletného vysadenia iNO alebo do zlyhania liečby (definovaného ako potreba extrakorporálnej membránovej oxygenácie [ECMO] alebo nasadenia alternatívneho pľúcneho vazodilatátora) počas maximálne 14 dní.

Medián expozície hodnotenej liečby bol 4,5 (rozpätie 0,5 až 10,0) dňa v skupine liečených bosentánom 4,0 (rozpätie 2,5 až 6,5) dní v skupine na placebe.

Výsledky u tejto populácie nenaznačili dodatočný prínos bosentánu:

- medián času do úplného vysadenia iNO bol 3,7 dňa (95 % CLs 1,17; 6,95) pri bosentáne a 2,9 dňa (95 % CLs 1,26; 4,23) pri placebe ($p = 0,34$)
- medián času do úplného vysadenia mechanickej ventilácie bol 10,8 dňa (95 % CLs 3,21; 12,21 dňa) pri bosentáne a 8,6 dňa (95 % CLs 3,71; 9,66 dňa) pri placebe ($p = 0,24$).
- u jedného pacienta v skupine liečenej bosentánom došlo k zlyhaniu liečby (potreba ECMO podľa definície podľa protokolu), ktoré sa prejavilo na základe zvyšujúcich sa hodnôt oxygenačného indexu v priebehu 8 hodín po prvej dávke hodnoteného liečiva. Tento pacient sa počas 60 dní následného pozorovania vyliečil.

Kombinácia s epoprostenolom

Kombinácia bosentánu a epoprostenolu bola sledovaná v dvoch štúdiách: AC-052-355 (BREATHE-2) a AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 bola multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená placebom kontrolovaná štúdia bosentánu verzus placebo u 33 pacientov s ťažkou pľúcnou artériovou hypertenziou, ktorí dostávali súbežne epoprostenol. AC-052-356 bola otvorená, nekontrolovaná štúdia, v ktorej počas 12 týždňov 10 z 19 pediatrických pacientov dostávalo súbežne bosentán a epoprostenol. Bezpečnostný profil kombinácie sa nelíšil od profilu očakávaného u každej zložky a kombinovaná liečba bola dobre znášaná deťmi a dospelými. Klinický prínos kombinácie nebol preukázaný.

Systémová skleróza s vredovou chorobou prstov

Boli uskutočnené dve randomizované, dvojito zaslepené, multicentrické, placebom kontrolované štúdie u 122 (štúdia AC-052-401, [RAPIDS-1]) a 190 (štúdia AC-052-331, [RAPIDS-2]) dospelých pacientov so systémovou sklerózou a vredovou chorobou prstov (buď pretrvávajúce vredy prstov alebo údaj o vredoch prstov v priebehu predchádzajúceho roka). V štúdiu AC-052-331 museli mať pacienti aspoň jeden nedávno vzniknutý vred na prste a počas obidvoch štúdií muselo mať 85 % pacientov vznikajúci vred na prste na začiatku. Po 4 týždňoch liečby bosentánom v dávke 62,5 mg dvakrát denne bola sledovaná udržiavacia dávka v obidvoch štúdiách 125 mg dvakrát denne. Dĺžka dvojito zaslepenej liečby bola v štúdiu AC-052-401 16 týždňov a v štúdiu AC-052-331 24 týždňov.

Pôvodná liečba systémovej sklerózy a vredov na prstoch bola prípustná, ak ostali bez zmeny najmenej počas jedného mesiaca predchádzajúceho začiatku liečby a v priebehu trvania dvojito zaslepenej štúdie.

Počet nových vredov prstov od začiatku do ukončenia štúdie bol primárnym kritériom hodnotenia pre obidve štúdie. V priebehu štúdie liečba bosentánom viedla v porovnaní s placebom ku zníženiu výskytu nových vredov prstov. V štúdiu AC-052-401 sa v priebehu 16 týždňov dvojito zaslepenej liečby, v skupine pacientov liečených bosentánom objavilo v priemere 1,4 nových vredov na prstoch oproti 2,7 nových vredov na prstoch v skupine s placebom ($p = 0,0042$). V štúdiu AC-052-331 v priebehu 24 týždňov dvojito zaslepenej liečby boli zhodné údaje pre nové vredy na prstoch 1,9, resp. 2,7 ($p = 0,0351$). V obidvoch štúdiách boli pacienti na bosentáne menej náchylní na vznik viacpočetných nových vredov na prstoch v priebehu štúdie a dlhšie trvalo, než sa každý nasledujúci vred rozvinul, ako tomu bolo u pacientov v skupine s placebom. Účinok bosentánu na zníženie počtu nových vredov na prstoch bol viac zrejмый u pacientov s viacpočetnými vredmi na prstoch.

Ani v jednej z obidvoch štúdií sa nepozoroval žiadny účinok bosentánu na rýchlosť vyhojenia vredov na prstoch.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti bosentánu boli dokumentované najmä u zdravých osôb. Obmedzené údaje u pacientov ukazujú, že vplyv bosentánu u dospelých pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou je približne 2-krát väčší než u dospelých zdravých osôb.

U zdravých osôb vykazuje bosentán farmakokinetiku závislú od dávky a času. Klírens a distribučný objem sa znižujú so zvýšenými intravenóznymi dávkami a stúpajú s časom. Po perorálnom podaní je systémová dostupnosť úmerná dávke až po dávku 500 mg. Pri vyšších perorálnych dávkach sa zvyšuje C_{max} a AUC menej než úmerne dávke.

Absorpcia

U zdravých osôb je absolútna biologická dostupnosť bosentánu približne 50 % a nie je ovplyvnená potravou. Maximálna plazmatická hladina sa dosiahne v priebehu 3-5 hodín.

Distribúcia

Bosentán je výrazne viazaný (> 98 %) na plazmatické proteíny, najmä albumín. Bosentán nepreniká do erytrocytov.

Distribučný objem (V_{ss}) asi 18 litrov bol stanovený po intravenózne dávke 250 mg.

Biotransformácia a eliminácia

Po jednorazovej intravenózne dávke 250 mg bol klírens 8,2 l/h. Polčas eliminácie ($t_{1/2}$) je 5,4 hodiny.

Pri viacnásobnom dávkovaní sa plazmatické hladiny bosentánu postupne znižujú až na 50-65 % pôvodnej hodnoty stanovenej po podaní jednorazovej dávky. Toto zníženie je pravdepodobne dôsledkom autoindukcie metabolických pečňových enzýmov. Rovnovážny stav bol dosiahnutý v priebehu 3-5 dní.

Bosentán je eliminovaný žľou po metabolizácii v pečeni izoenzýmami CYP2C9 a CYP3A4 cytochrómu P450. Menej než 3 % perorálne aplikovanej dávky sa nachádzajú v moči.

Bosentán vytvára tri metabolity a iba jeden z nich je farmakologicky účinný. Tento metabolit sa vylučuje prevažne nezmenený žľou. U dospelých pacientov je systémová dostupnosť aktívneho metabolitu väčšia než u zdravých osôb. U pacientov so známami cholestázy môže byť systémová dostupnosť aktívneho metabolitu zvýšená.

Bosentán je induktor CYP2C9 a CYP3A4 a možno tiež CYP2C19 a P-glykoproteínu. *In vitro* bosentán inhibuje exportnú pumpu žľových solí v kultúrach hepatocytov.

In vitro údaje preukázali, že bosentán nemal relevantný inhibičný vplyv na testované izoenzýmy CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Preto sa pod vplyvom bosentánu neočakáva zvyšovanie plazmatickej hladiny liečiv metabolizovaných týmito izoenzýmami.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Na základe skúmaného rozmedzia každého parametra sa neočakáva, že farmakokinetika bosentánu bude v dospeljej populácii relevantne ovplyvnená pohlavím, hmotnosťou, rasou alebo vekom.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika bola u pediatrických pacientov hodnotená v 4 klinických štúdiách (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE 3 and FUTURE 4, pozri časť 5.1). Kvôli obmedzeným údajom u detí

mladších ako 2 roky je farmakokinetika v tejto vekovej skupine stále nedostatočne charakterizovaná.

Štúdia AC-052-356 [BREATHE-3] hodnotila farmakokinetiku jednorazových a opakovaných perorálnych dávok filmom obalených tabliet bosentánu u 19 detí vo veku od 3 do 15 rokov s pľúcnou artériovou hypertenziou (PAH), ktorým sa podávala dávka na základe telesnej hmotnosti 2 mg/kg dvakrát denne. V tejto štúdii expozícia bosentánu sa znížila s časom spôsobom konzistentným so známymi autoindukčnými vlastnosťami bosentánu. Stredné hodnoty AUC (CV %) bosentánu u pediatrických pacientov liečených 31,25 mg; 62,5mg alebo 125 mg dvakrát denne boli 3 496 (49), 5 428 (79) a 6 124 (27) ng·h/ml, v danom poradí, a boli nižšie než hodnota 8 149 (47) ng·h/ml pozorovaná u dospelých pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou, ktorí boli liečení dávkou 125 mg dvakrát denne. V rovnovážnom stave systémová dostupnosť u pediatrických pacientov vážiach 10–20 kg, 20–40 kg a > 40 kg tvorila 43 %, 67 % a 75 %, v danom poradí, systémovej dostupnosti u dospelých.

V štúdii AC-052-365 [FUTURE 1] boli podávané dispergovateľné tablety u 36 detí s PAH vo veku 2–11 rokov. Nepozorovala sa žiadna dávková úmernosť, rovnovážne plazmatické koncentrácie bosentánu a AUC boli podobné pri perorálnych dávkach 2 a 4 mg/kg (AUC_τ 3 577 ng·h/ml pri dávke 2 mg/kg dvakrát denne a 3 371 ng·h/ml pri dávke 4 mg/kg dvakrát denne. Priemerná expozícia bosentánu u pediatrických pacientov predstavovala približne polovicu expozície u dospelých pacientov pri udržiavacej dávke 125 mg dvakrát denne, ale preukázala značné prekrytie s expozíciou u dospelých pacientov.

V štúdii AC-052-373 [FUTURE 3], používajúcej dispergovateľné tablety bola expozícia bosentánu u pacientov liečených dávkou 2 mg/kg dvakrát denne porovnateľná s expozíciou v štúdii FUTURE 1. V celkovej populácii (n = 31) viedla dávka 2 mg/kg dvakrát denne k dennej expozícii 8 535 ng·h/ml; AUC_τ bola 4 268 ng·h/ml (CV: 61%). U pacientov vo veku medzi 3 mesiacmi a 2 rokmi bola denná expozícia 7 879 ng·h/ml; AUC_τ bola 3 939 ng·h/ml (CV: 72%). U pacientov vo veku medzi 3 mesiacmi a 1 rokom (n = 2) bola AUC_τ 5 914 ng·h/ml (CV: 85%) a u pacientov vo veku medzi 1 rokom a 2 rokmi (n = 7) bola AUC_τ 3 507 ng·h/ml (CV: 70%). U pacientov starších ako 2 roky (n = 22) bola denná expozícia 8 820 ng·h/ml; (AUC_τ bola 4410 ng·h/ml) (CV: 58%). Dávkovanie bosentánu 2 mg/kg trikrát denne expozíciu nezvyšovalo (denná expozícia bola 7 275 ng·h/ml, n = 27).

Na základe zistení v štúdiách BREATHE-3, FUTURE 1 a FUTURE 3 sa javí, že expozícia bosentánu dosahuje u pediatrických pacientov *plateau* pri nižších dávkach ako u dospelých, a že dávky vyššie ako 2 mg/kg dvakrát denne (4 mg/kg dvakrát denne alebo 2 mg/kg trikrát denne) u pediatrických pacientov nedosiahnu vyššiu expozíciu bosentánu.

V štúdii AC-052-391 [FUTURE 4] vykonanej s novorodencami sa koncentrácie bosentánu v priebehu prvého dávkovacieho intervalu pomaly a kontinuálne zvyšovali, čo viedlo k nízkej expozícii (AUC₀₋₁₂ v celej krvi: 164 ng·h/ml, n = 11). V rovnovážnom stave AUC bola 6 165 ng·h/ml (CV: 133%, n = 7), čo sa podobá expozícii pozorovanej u dospelých pacientov s PAH liečených 125 mg dvakrát denne, pričom sa berie do úvahy distribučný pomer krv/plazma 0,6.

Dôsledky týchto záverov, ohľadom hepatotoxicity, nie sú známe. Pohlavie a súbežné používanie intravenózne aplikovaného epoprostenolu nemajú významný vplyv na farmakokinetiku bosentánu.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A) neboli vo farmakokinetike pozorované žiadne podstatné zmeny. V rovnovážnom stave bola hodnota AUC bosentánu o 9 % vyššia a hodnota AUC aktívneho metabolitu Ro 48-5033 o 33 % vyššia u pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

Vplyv stredne ťažkej poruchy funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B) na farmakokinetiku

bosentánu a jeho primárneho metabolitu Ro 48-5033 bol skúmaný v štúdiu, ktorá zahŕňala 5 pacientov s pľúcnou hypertenziou s pridruženou portálnou hypertenziou a poruchou pečevných funkcií (Childovo-Pughovo skóre B) a 3 pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou z iných príčin a normálnou funkciou pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene Childovo-Pughovo skóre B bola priemerná (95 % IS) AUC bosentánu v rovnovážnom stave 360 (212-613) ng.h/ml, t.j. 4,7-krát vyššia a priemerná (95 % IS) AUC aktívneho metabolitu Ro 48-5033 bola 106 (58,4-192) ng.h/ml, t.j. 12,4-krát vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou pečene (bosentán: priemerná [95 % IS] AUC : 76,1 [9,07-638] ng.h/ml; Ro 48-5033: priemerná [95 % IS] AUC 8,57 [1,28-57,2] ng.h/ml). Hoci počet zaradených pacientov bol obmedzený a vysoko variabilný, tieto údaje naznačujú značné zvýšenie expozície bosentánu a jeho primárneho metabolitu Ro 48-5033 u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B).

Farmakokinetika bosentánu sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie pečene Childovo-Pughovo skóre C. Bosentán je kontraindikovaný u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene, t. j. Childovo-Pughovo skóre B alebo C (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15-30 ml/min) sa plazmatická hladina bosentánu znížila približne o 10 %. Plazmatické hladiny metabolitov bosentánu sa u týchto pacientov zvýšili asi dvojnásobne v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa úprava dávky nevyžaduje. Neexistuje špecifická klinická skúsenosť s pacientmi podstupujúcimi dialýzu. Na základe fyzikálno-chemických vlastností a vysokého stupňa väzby na plazmatické proteíny sa neočakáva, že by bosentán bol vo významnej miere odstránený z cirkulácie dialýzou (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Dvojočná štúdia karcinogenity u myši ukázala zvýšený kombinovaný výskyt hepatocelulárnych adenómov a karcinómov u samcov, nie však u samíc, s plazmatickými hladinami asi 2-krát až 4-krát vyššími než plazmatické hladiny, ktoré sa dosiahli pri liečebnej dávke u ľudí. U potkanov vyvolalo perorálne podávanie bosentánu počas 2 rokov nízke, významné zvýšenie kombinovaného výskytu tyroidných folikulárnych bunkových adenómov a karcinómov u samcov, nie však u samíc, s plazmatickými hladinami asi 9-krát až 14-krát vyššími než plazmatické hladiny, ktoré sa dosiahli pri liečebnej dávke u ľudí. Bosentán bol negatívny v testoch genotoxicity. U potkanov bola bosentánom vyvolaná mierna tyroidná hormonálna dysbalancia. Nedokázalo sa však, že by bosentán ovplyvňoval tyroidné funkcie (tyroxín, TSH) u ľudí.

Vplyv bosentánu na mitochondriálne funkcie nie je známy.

Ukázalo sa, že bosentán je teratogénny u potkanov pri plazmatických hladinách viac ako 1,5 krát vyšších než plazmatické hladiny, ktoré boli dosiahnuté v liečebnej dávke u ľudí. Teratogénne účinky, vrátane malformácie hlavy, tváre a veľkých ciev boli závislé od dávky. Podobné typy malformácií pozorované s inými antagonistami ET receptora a u myši s vyradenými ET receptormi naznačujú skupinový účinok. U žien vo fertilnom veku sa musia prijať príslušné preventívne opatrenia (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.6).

S chronickým podávaním antagonistov endotelinového receptora hlodavcom sa spája rozvoj testikulárnej tubulárnej atrofie a zhoršenie fertility.

V štúdiách fertility samcov a samíc potkanov nebol pozorovaný žiadny vplyv na počet spermií, motilitu a životnosť, ani na schopnosť páriť sa alebo na plodnosť, pri 21-násobných respektíve 43-násobných plazmatických hladinách než sú očakávané u ľudí. Neexistoval ani žiadny nežiaduci vplyv na vývoj embrya pred nidáciou alebo na nidáciu.

Lahko zvýšená incidencia testikulárnej tubulárnej atrofie bola pozorovaná u potkanov, ktorým sa podával bosentán perorálne v dávkach 125 mg/kg/deň (asi 4-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí a najnižšej testovacej dávky) počas 2 rokov, nie však v dávkach až 1500 mg/kg/deň (asi 50-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí) počas 6 mesiacov. V štúdiu toxicity na juvenilných potkanoch, kde potkany boli liečené od 4. dňa po vrhu do dospelosti, bolo po odstavení pozorované zníženie absolútnej hmotnosti semenníkov a nadsemenníkov a zníženie počtu spermí v nadsemenníkoch. Hladina pri ktorej sa nepozorujú žiadne účinky (NOAEL) bola 21-násobkom (21 dní po vrhu) a 2,3-násobok (69 dní po vrhu) ľudskej terapeuticko-jej expozície.

21 dní po vrhu však neboli po 7-násobku (samci) a 19-násobku (samice) ľudskej terapeuticko-jej expozície zistené žiadne účinky na celkový vývoj, rast, senzorické a kognitívne funkcie a reprodukčné schopnosti. V dospelosti (69 dní po vrhu) neboli zistené žiadne účinky bosentánu pri 1,3-násobku (samci) a 2,6-násobku (samice) terapeuticko-jej expozície u detí s PAH.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

kukuričný škrob
predželatínovaný škrob (kukuričný)
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)
povidón (K-90)
laurylsíran sodný
glycerol-dibehenát
stearát horečnatý

Obal tablety:

hypromelóza (E464)
oxid titaničitý (E171)
triacetín
mastenec
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVdC/PVC/Al blistre v balení po 14, 14 x 1 (blister s jednotlivými dávkami), 28 x 1 (blister s jednotlivými dávkami), 56, 56 x 1 (blister s jednotlivými dávkami), 112, 112 x 1 (blister s jednotlivými dávkami)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Bosentan Viartis 62,5 mg: 58/0102/14-S
Bosentan Viartis 125 mg: 58/0103/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. marca 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. mája 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2024