

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

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

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 62,5 mg bosentanu (vo forme monohydrátu).

Každá filmom obalená tableta obsahuje 125 mg bosentanu (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Svetlooranžová okrúhla bikonvexná filmom obalená s približným priemerom 6,20 mm s vyrazeným "IB1" na jednej strane a hladká na druhej strane.

Svetlooranžová oválna bikonvexná filmom obalená s približnou dĺžkou 11,00 mm a šírkou 5,00 mm s vyrazeným "IB2" na jednej strane a hladká na druhej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) na zlepšenie záťažovej kapacity a príznakov 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).

Tablety bosentanu sú indikované tiež na zníženie počtu nových vredov na prstoch u pacientov so systémovou sklerózou a pokračujúcou vredovou chorobou prstov (pozri tiež časť 5.1).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Spôsob podávania

Tablety sa užívajú perorálne ráno a večer s jedlom alebo bez jedla. Filmom obalené tablety sa zapíjajú vodou.

##### Dávkovanie

##### Pľúcna artériová hypertenzia

Liečbu má začať a monitorovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou PAH. Súčasťou balenia je karta pre pacienta poskytujúca dôležité bezpečnostné informácie, na ktoré musia pacienti pamätať pred liečbou

bosentanom a počas nej.

### Dospelí

U dospelých pacientov sa má liečba bosentanom 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 bosentanom po prerušení terapie (pozri časť 4.4).

### Pediatrická populácia

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

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

Prínos bosentanu 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).

### *Postup 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 bosentanom 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 bosentanom, môžu priaznivo reagovať po ďalších 4 až 8 týždňoch liečby.

V prípade neskoršieho klinického zhoršenia napriek liečbe bosentanom (t.j. po niekoľkých mesiacoch liečby) sa má liečba opätovne prehodnotiť. Zátťažová kapacita niektorých pacientov, ktorí dobre nereagujú na bosentan 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 pečenevá toxicita je závislá od dávky (pozri časti 4.4 a 5.1).

### *Ukončenie liečby*

S náhlym ukončením liečby bosentanom u pacientov s PAH 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 bosentanom, 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 poskytujúca dôležité bezpečnostné informácie, na ktoré musia pacienti pamätať pred liečbou Bosentan Accord a počas nej.

### Dospelí

Liečba tabletami bosentanu sa má začať dávkou 62,5 mg dvakrát denne počas štyroch týždňov, a potom sa má zvýšiť na udržiavaciu dávku 125 mg dvakrát denne. Rovnaké odporúčania platia aj pre opätovné začatie liečby bosentanom po prerušení terapie (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 bosentanu (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 pre tablety bosentanu nie sú dostupné pre mladšie deti s touto chorobou.

### Osobitné populácie

#### *Porucha funkcie pečene*

Bosentan 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 než 65 rokov nie je nutná.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť 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) väčšie ako  $3 \times$  horná hranica normy (HHN) pred začiatkom liečby (pozri časť 4.4)
- Súbežné užívanie cyklosporínu (pozri časť 4.5)
- Gravidita (pozri časti 4.4 a 4.6)
- Ženy vo fertílno-m veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivé metódy antikoncepcie (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.6)

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Účinnosť bosentanu nebola stanovená u pacientov s ťažkou PAH. 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 prínosu/rizika bosentanu nebola stanovená u pacientov I. triedy funkčnej klasifikácie PAH podľa WHO.

Liečba bosentanom sa má začať iba vtedy, ak je systémový systolický krvný tlak vyšší než 85 mHg.

### Funkcia pečene

Zvýšenie aminotransferázy 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 cytolýze s potenciálne ťažkým poškodením pečene, alebo imunologický mechanizmus, nie sú vylúčené. Boli hlásené zriedkavé prípady autoimunitnej hepatitídy s latenciou niekoľko mesiacov až rokov. 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.

<b>Hladina aminotransferáz pečene sa musí merať pred začiatkom liečby a následne v mesačných intervaloch počas liečby tabletami bosentanu. Okrem toho sa hladina aminotransferáz pečene musí merať 2 týždne po akomkoľvek zvýšení dávky.</b>	
<b><u>Odporúčania pri zvýšení ALT/AST</u></b>	
<b>Hladiny ALT/AST</b>	<b>Odporúčania na liečbu a sledovanie</b>
> 3 a ≤ 5 x HHN	Výsledok má byť potvrdený druhým pečeňovým testom; ak sa výsledok potvrdí, je potrebné individuálne rozhodnúť o pokračujúcej liečbe tabletami bosentanu, prípadne znížiť 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 zvážiť pokračovanie liečby alebo opätovné začatie liečby tabletami bosentanu 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 zvážiť opätovné začatie liečby tabletami bosentanu podľa podmienok popísaných nižšie.
> 8 x HHN	Liečba musí byť ukončená a opätovné začatie liečby tabletami bosentanu sa nemá zvažovať.
<p><b>V prípade sprievodných klinických príznakov poškodenia pečene alebo autoimunitnej hepatitídy, 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 tabletami bosentanu nie je možné.</b></p> <p><u>Obnovenie liečby</u></p> <p>O obnovení liečby tabletami bosentanu 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. <b>Hladiny aminotransferáz sa musia skontrolovať do 3 dní po obnovení liečby, následne po 2 týždňoch a potom podľa odporúčaní uvedených vyššie.</b></p>	

HHN= Horná hranica normy

#### Hladina hemoglobínu

Liečba bosentanom bola spojená s dávkovo závislým znížením hladiny hemoglobínu (pozri časť 4.8).

Znížené hladiny hemoglobínu v súvislosti s užívaním bosentanu 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 štvrtý rok. 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

Vzhľadom na možné zlyhanie hormonálnej antikoncepcie počas liečby bosentanom, ako aj fakt, že počas gravidity sa závažne zhoršuje pľúcna hypertenzia, ako aj na teratogénne účinky pozorované na zvieratách:

- Liečba tabletami bosentanu 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 jediná metóda antikoncepcie počas liečby bosentanom.
- Počas liečby sa odporúča vykonávať tehotenské testy raz za mesiac, aby sa včas zistila gravidita.

Ďalšie informácie sú uvedené v častiach 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 zväžiť prítomnosť súčasnej venookluzívnej choroby, ak sa pri podávaní bosentanu pacientom s PAH objavia príznaky pľúcneho edému. V postmarketingovom období sa vyskytli zriedkavé prípady pľúcneho edému u pacientov liečených bosentanom 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 bosentanom 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 bosentanom, ktorý by mohol byť dôsledkom retencie tekutín. Retencia tekutín v tejto štúdii sa prejavila začiatočným zvýšením hmotnosti, zníženou hladinou hemoglobínu a zvýšeným výskytom edému dolných končatín. Na konci štúdie sa neprejavil rozdiel medzi skupinou pacientov liečených bosentanom 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 známkami retencie tekutín pred začiatkom liečby bosentanom je potrebné zväžiť liečbu diuretikami.

### Pľúcna artériová hypertenzia so súčasnou infekciou HIV

Z klinických štúdií sú iba obmedzené skúsenosti s podávaním bosentanu pacientom s PAH so súčasnou infekciou HIV, ktorá je liečená antiretrovirálnymi liekmi (pozri časť 5.1). Štúdia liekových interakcií medzi bosentanom a lopinavirom + ritonavikom u zdravých jedincov ukázala zvýšené plazmatické hladiny bosentanu, s maximálnou hladinou počas prvých 4 dní liečby (pozri časť 4.5). Na začiatku liečby bosentanom u pacientov, ktorí si vyžadujú liečbu ritonavikom potenciovanými inhibítormi proteáz, je najmä v začiatočnej fáze potrebné dôsledne sledovať pacientovu znášanlivosť voči bosentanu, predovšetkým riziko hypotenzie a vykonať testy na funkciu pečene. Zvýšené dlhodobé riziko hepatálnej toxicity a hematologických nežiaducich účinkov nemožno vylúčiť, ak sa bosentan používa v kombinácii s antiretrovirálnymi liekmi. Vzhľadom na možnosť interakcií vzťahujúcich sa najmä na indukčný účinok bosentanu 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 bosentanu 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). Boli pozorované zvýšenie minútovej ventilácie a pokles saturácie kyslíkom a najčastejším nežiaducim účinkom bolo dyspnoe, ktoré rozhodlo o prerušení liečby bosentanom.

### Súbežné použitie s inými liečivami

Súbežné užívanie bosentanu a cyklosporínu A je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5). Súbežné užívanie bosentanu s glibenklamidom, flukonazolom a rifampicínom sa neodporúča. Ďalšie podrobnosti sú uvedené v časti 4.5.

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

### Sodík

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Bosentan 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 bosentanu 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 bosentanom.

Bosentan je metabolizovaný enzýmami CYP2C9 a CYP3A4. Inhibícia týchto izoenzýmov môže zvýšiť plazmatickú hladinu bosentanu (pozri ketokonazol). Vplyv inhibítorov CYP2C9 na hladinu bosentanu 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 hladín bosentanu. Táto kombinácia sa neodporúča. Z toho istého dôvodu sa s bosentanom neodporúča súbežné podávanie silného inhibítora CYP3A4 (napr. ketokonazolu, itrakonazolu alebo ritonaviru) a inhibítora CYP2C9 (napr. vorikonazolu).

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

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

*Glibenklamid:* súbežné podávanie bosentanu 125 mg dvakrát denne počas 5 dní znížilo plazmatickú hladinu glibenklamidu (substrát CYP3A4) o 40 % s potenciálne významným znížením hypoglykemického efektu. Plazmatické hladiny bosentanu tiež poklesli o 29 %. Okrem toho bol u

pacientov, ktorí sa podrobili súbežnej liečbe glibenklamidom, pozorovaný častejší vzostup hladín aminotransferáz. Glibenklamid a bosentan inhibujú exportnú pumpu žlčových solí, čím by sa dali vysvetliť zvýšené hladiny aminotransferáz. Táto kombinácia nemá používať. Žiadne údaje o liekových interakciách s ostatnými derivátmi sulfonylmočoviny nie sú k dispozícii.

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

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

Po 9,5 dňoch súbežného podávania bosentanu, 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 bosentanom, 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. Pre výraznú hepatotoxicitu nevirapínu, ktorá môže potenciovať pečennú toxicitu bosentanu, sa táto kombinácia neodporúča.

*Hormonálna antikoncepcia:* Súbežné podávanie bosentanu 125 mg dvakrát denne s jednou dávkou perorálneho kontraktiva 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 bosentanu 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 PAH, ktorým boli podávané súbežne bosentan 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 bosentanom aj u pacientov s placebom. Na začiatku liečby bosentanom nie je nutné upravovať dávky warfarínu alebo podobných perorálnych antikoagulancií, ale odporúča sa intenzívnejšie sledovanie INR, najmä na začiatku liečby a počas titrácie vyššej dávky.

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

*Ketokonazol*: Súbežné podávanie bosentanu 62,5 mg dvakrát denne počas 6 dní spolu s ketokonazolom, silným inhibítorom CYP3A4, zvýšilo plazmatickú hladinu bosentanu približne 2-násobne. Nie je nutné upravovať dávku bosentanu. Napriek tomu, že neboli vykonané štúdie in vivo, podobné zvýšenie plazmatických hladín bosentanu sa dá očakávať aj s inými silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. itraconazol alebo ritonavir). V prípade kombinácie s inhibítorom CYP3A4 u pacientov s pomalým metabolizmom CYP2C9 avšak existuje riziko výrazného zvýšenia plazmatických hladín bosentanu, čo môže viesť k možným škodlivým nežiaducim účinkom.

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

*Sildenafil*: Súbežné podávanie bosentanu 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 bosentanu. Súbežné podávanie týchto látok si vyžaduje zvýšenú pozornosť.

*Tadalafil*: Bosentan (125 mg dvakrát denne) znížil po súbežnom podaní viacerých dávok systémovú expozíciu tadalafilu (40 mg jedenkrát denne) o 42 % a  $C_{max}$  o 27 %. Tadalafil neovplyvnil expozíciu (AUC a  $C_{max}$ ) bosentanu ani jeho metabolitov.

*Digoxín*: Súbežné podávanie bosentanu 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

Štúdie interakcií sa vykonali 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 bosentanu u tehotných žien. Stále nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Bosentan je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

#### Ženy vo fertilnom veku

Pred začatím liečby bosentanom 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 bosentan 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 bosentanom ako aj fakt, že počas gravidity sa závažne zhoršuje pľúcna hypertenzia, počas liečby bosentanom sa odporúčajú testy gravidity raz za mesiac, ktoré umožnia skorú detekciu gravidity.

#### Dojčenie

Údaje z kazuistiky popisujú prítomnosť bosentanu v ľudskom mlieku v nízkej koncentrácii. Nie sú dostatočné informácie o účinkoch bosentanu u dojčiat. Riziko pre dojčené deti nemožno vylúčiť. Dojčenie sa počas liečby bosentanom neodporúča.

## Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali testikulárne účinky (pozri časť 5.3). V štúdiu zisťujúcej účinky bosentanu na testikulárne funkcie u mužských pacientov s PAH sa po 3 alebo 6 mesiacoch liečby bosentanom u 8 z 24 pacientov preukázalo zníženie koncentrácie spermií v porovnaní s východiskovými hodnotami, a to najmenej o 42 %. Na základe týchto zistení a predklinických údajov nie je možné vylúčiť, že by bosentan mohol mať u mužov škodlivé účinky na spermatogézu. U chlapcov nie je možné po liečbe bosentanom vylúčiť dlhodobý vplyv na fertilitu.

### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie skúmajúce priamy vplyv bosentanu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Bosentan 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 terapeutických indikáciách bolo 2486 pacientov liečených bosentanom v dennej dávke od 100 mg do 2000 mg a 1838 pacientov bolo liečených placebom. Priemerná dĺžka liečby bola 45 týždňov. Nežiaduce reakcie boli definované ako udalosti vyskytujúce sa u minimálne 1 % pacientov liečených bosentanom, 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 bosentanom sa spájala s dávkovo závislým vzostupom pečeňových aminotransferáz ako aj poklesom hladiny hemoglobínu (pozri časť 4.4).

Nežiaduce reakcie v 20 placebom kontrolovaných štúdiách a počas postmarketingového sledovania s bosentanom 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 reakciách medzi celým súborom a jednotlivými schválenými indikáciami.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Častosť výskytu</b>	<b>Nežiaduca reakcia</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Anémia, pokles hemoglobínu (pozri časť 4.4)
	Menej časté	Trombocytopénia <sup>1</sup>
	Menej časté	Neutropénia, leukopénia <sup>1</sup>
	Neznáme	Anémia alebo pokles hemoglobínu, ktorý si vyžaduje transfúziu červených krviniek <sup>1</sup>
Poruchy imunitného systému	Časté	Hypersenzitívne reakcie (zahŕňajú dermatitídu, svrbenie a vyrážku) <sup>2</sup>
	Zriedkavé	Anafylaxia a/alebo angioedém <sup>1</sup>
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy <sup>3</sup>
	Časté	Synkopa <sup>1,4</sup>
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Palpitácie <sup>1,4</sup>

Poruchy ciev	Časté	Sčervenanie, hypotenzia <sup>1,4</sup>
Respiračné, hrudné a mediastálne poruchy	Časté	Nosová kongescia
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 možných exacerbácií existujúcej hepatitídy) a/alebo žltáčkou <sup>1</sup> (pozri časť 4.4)
	Zriedkavé	Cirhóza pečene, zlyhanie pečene <sup>1</sup> , autoimunitná hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Erytém
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Edém, retencia tekutín <sup>5</sup>
Poruchy oka	Neznáme	Rozmazané videnie

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

<sup>2</sup> Hypersenzitívne reakcie boli hlásené u 9,9 % pacientov liečených bosentanom a 9,1 % pacientov liečených placebo.

<sup>3</sup> Bolesť hlavy bola hlásená u 11,5 % pacientov liečených bosentanom a 9,8 % pacientov liečených placebo. <sup>4</sup> Tieto typy reakcií môžu tiež súvisieť s prebiehajúcim ochorením.

<sup>5</sup> Edém alebo retencia tekutín boli hlásené u 13,2 % pacientov liečených bosentanom 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 bosentan. Hlásené boli aj zriedkavé prípady zlyhania pečene a autoimunitnej hepatitídy s latenciou niekoľko mesiacov až rokov. Tieto prípady len zvyrazňujú potrebu dodržiavať počas liečby bosentanom pravidelné mesačné sledovanie pečeňových funkcií (pozri časť 4.4).

### Pediatrická populácia

#### Nekontrolované klinické štúdie s pediatrickými pacientmi

Bezpečnostný profil v prvej pediatrickej nekontrolovanej štúdii 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 štúdii BREATHE-3 boli najčastejšími nežiaducimi reakciami sčervenanie (21 %), bolesť hlavy a abnormálne pečeňové testy (každé 16 %) enzýmov. 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 sa objavili u 9 % pacientov a nežiaduce udalosti anémie/poklesu hemoglobínu u 5 % pacientov.

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 bosentane (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  $\geq 3 \times$  HHN u 11,2 % pacientov liečených bosentanom v porovnaní s 2,4 % pacientov liečených placebom. Zvýšenie na  $\geq 8$ -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 ( $\geq 2$ násobok HHN) bez dôkazu obštrukcie žlčových ciest.

V súhrnnej analýze vykonanej u 100 detí 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 štúdií FUTURE-4 zahŕňajúcej 13 novorodencov s PPHN liečených bosentanom, v dávke 2 mg/kg dvakrát denne v čase kratšom ako 10 dní (rozpätie 0,5 až 10,0 dní) sa počas liečby bosentanom nevyskytli žiadne prípady zvýšenia pečeňovej aminotransferázy  $\geq 3 \times$  HHN, ale 3 dni po ukončení liečby bosentanom sa vyskytol jeden prípad hepatitídy.

#### *Hemoglobín*

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

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

V štúdií FUTURE-4 sa počas liečby 6 z 13 novorodencov s PPHN liečených bosentanom vyskytol pokles hemoglobínu z východiskových hodnôt v rámci referenčného rozsahu na hodnoty nižšie, ako je spodný limit 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

Bosentan bol podaný ako jednotlivá dávka až do 2400 mg zdravým jedincom a až do 2000 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 bosentanom dávkou 10 000 mg, ktorú užil dospievajúci pacient mužského pohlavia. Prejavili sa u neho príznaky ako nauzea, vracanie, hypotenzia, závraty, potenie a rozmazané videnie. Za podpory tlaku krvi sa stav pacienta do 24 hodín navrátil do pôvodného stavu. Poznámka: bosentan sa neodstraňuje dialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné antihypertenzíva ATC kód: C02KX01

#### Mechanizmus účinku

Bosentan je duálny antagonist receptoru pre endotelín (ERA) s afinitou pre endotelínový receptor A a B (ETA a ETB). Bosentan 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 ETA a ETB 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 PAH, sklerodermie, akútneho a chronického zlyhania srdca, ischémie myokardu, systémovej hypertenzie a aterosklerózy, čo naznačuje patogénnu úlohu ET-1 pri týchto ochoreniach. Pri PAH a zlyhaní srdca v neprítomnosti antagonizmu endotelínového receptora zvýšená hladina ET-1 silne koreluje so závažnosťou a prognózou týchto ochorení.

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

#### Účinnosť

##### *Zvieracie modely*

Na zvieracích modeloch pľúcnej hypertenzie dlhodobé perorálne podávanie bosentanu znižovalo pľúcnu vaskulárnu rezistenciu a zvrátilo pľúcnu vaskulárnu a pravokomorovú hypertrofiu. V zvieracom modeli pľúcnej fibrózy znižoval bosentan ukladanie kolagénu v pľúcach.

##### *Účinnosť u dospelých pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou*

Uskutočnili sa dve randomizované, dvojito zaslepené, multicentrické, placebom kontrolované štúdie s 32 (štúdia AC-052-351) a 213 (štúdia AC-052-352, [BREATHE-1]) dospelými pacientmi III.-IV. triedy PAH podľa funkčnej klasifikácie WHO (primárna pľúcna hypertenzia alebo sekundárna pľúcna hypertenzia, najmä pri sklerodermii). Po 4 týždňoch liečby bosentanom 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.

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

Primárnym kritériom hodnotenia každej štúdie bola zmena vzdialenosti v teste 6-minútovej chôdze v 12. týždni v prvej štúdií a v 16. týždni v druhej štúdií. V oboch testoch malo liečenie bosentanom 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 bosentanom 125 mg dvakrát denne v placebom 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.

Invazívne hemodynamické parametre boli hodnotené iba v prvej štúdií. Liečba bosentanom 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 príznakov PAH. Miera dyspnoe počas testu chôdze sa u pacientov liečených bosentanom zlepšila. V štúdií 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 štúdií (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. sec/cm <sup>5</sup> )		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	
p-hodnota	< 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 príznakov, 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 príznakov. 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 placebo na bosentan v otvorenom predĺžení štúdie EARLY. Priemerná dĺžka užívania bosentanu bola  $3,6 \pm 1,8$  roka (do 6,1 rokov), 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 PAH (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, átrialna septostómia alebo začiatok intravenózne alebo subkutánnej liečby prostanooidmi). Podiel predchádzajúcej liečby placebo v dvojito zaslepenej štúdii alebo podiel ostatných liečiv v otvorenom predĺžení štúdie nie je známy.

V prospektívnej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdii (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 pravofavý, obojsmerný skrat). Primárnym cieľom bolo ukázať, že bosentan nespôsobil zhoršenie hypoxémie. [A1]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 placebom ( $n = 17$ ), čo názorne 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 vnútroštrcovým 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  $24,4 \pm 2,0$  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 pilotných placebo kontrolovaných štúdiách (AC-052-351 a AC-052-352) a/alebo v ich dvoch nekontrolovaných, otvorených predĺženiach. Priemerné trvanie liečby bosentanom bolo  $1,9 \pm 0,7$  rokov (min. 0,1 roka; max. 3,3 roka), pričom pacienti boli sledovaní priemerne  $2,0 \pm 0,6$  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 obalene tablety, bol hodnotený v otvorenej nekontrolovanej štúdii u 19 pediatrických pacientov s PAH 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 PAH súvisiacu s kongenitálnou srdcovou chybou (9 pacientov) a na začiatku štúdie boli zaradení podľa funkčnej klasifikácie WHO do stupňa II ( $n = 15$ , 79 %) alebo stupňa III ( $n = 4$ , 21 %). Podľa hmotnosti boli pacienti rozdelení do 3 skupín, z ktorých každá užívala počas 12 týždňov dávku bosentanu približne 2

mg/kg dvakrát denne. Polovica pacientov v každej skupine bola už liečená intravenózne podávaným epoprostenolom a dávka epoprostenolu zostala konštantná po celú dobu trvania štúdie.

Hemodynamické parametre boli merané u 17 pacientov. Srdcový index sa oproti vstupným hodnotám zvýšil priemerne o 0,5 l/min/m<sup>2</sup>, pľúcny artériový tlak sa znížil priemerne o 8 mmHg a PVR sa znížila priemerne o 389 dyn·s·cm<sup>-5</sup>. 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)

FUTURE 1 bola otvorenou, nekontrolovanou štúdiou, ktorá sa uskutočnila s bosentanom 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 štúdie mali pacienti idiopatickú (31 pacientov [86 %]) alebo familiárnu (5 pacientov [14 %]) PAH a boli zaradení podľa funkčnej klasifikácie WHO do stupňa II (n = 23, 64 %) alebo stupňa III (n = 13, 36 %). V štúdiu FUTURE 1 bola stredná doba expozície hodnotenej liečby 13,1 týždňa (rozsah: 8,4 až 21,1). 33 z týchto pacientov bola poskytnutá pokračujúca liečba bosentanom vo forme dispergovateľných tabliet v dávke 4mg/kg dvakrát denne v nekontrolovanej predĺženej fáze štúdie FUTURE 2 po strednú dobu celkového trvania liečby 2,3 roka (rozsah: 0,2 až 5,0 rokov). Na začiatku štúdie FUTURE 1 užívalo 9 pacientov epoprostenol. U 9 pacientov bola počas štúdie novo začatá liečba špecifická pre PAH. Odhad neprítomnosti zhoršenia PH (úmrtie, transplantácia pľúc alebo hospitalizácia kvôli zhoršeniu PAH) podľa Kaplana-Meiera po 2 rokoch bol 78,9 %. Odhad celkového prežitia podľa Kaplana-Meiera po 2 rokoch bol 91,2 %.

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

V tejto otvorenej, randomizovanej štúdiu s 32 mg bosentanu vo forme dispergovateľných tabliet bolo 64 detí so stabilnou PAH vo veku od 3 mesiacov do 11 rokov randomizovaných do skupiny liečenej 24 týždňov bosentanom v dávke 2 mg/kg dvakrát denne (n = 33) alebo 2 mg/kg trikrát denne (n = 31). 43 detí (67,2 %) bolo vo veku ≥2 roky až 11 rokov, 15 detí (23,4 %) bolo vo veku od 1 do 2 rokov a 6 detí (9,4 %) bolo vo veku od 3 mesiacov do 1 roka. Štúdia bola primárne navrhnutá ako farmakokinetická štúdia (pozri časť 5.2), pričom cieľové parametre účinnosti boli len exploratívne. Etiológia PAH, podľa klasifikácie „Dana Point“, zahŕňala idiopatickú PAH (46 %), dedičnú PAH (3 %), PAH súvisiacu s korektívnym chirurgickým zákrokom na srdci (38 %) a PAH súvisiacu s kongenitálnym ochorením srdca spojenú so systémovými-pľúcnymi skratmi, vrátane Eisenmengerovho syndrómu (13 %). Na začiatku liečby hodnoteným liečivom boli pacienti zaradení podľa funkčnej klasifikácie WHO do stupňa I (n = 19, 29 %), stupňa II (n = 27, 42 %) alebo stupňa III (n = 18, 28 %). Pri vstupe do štúdie boli pacienti liečení liekmi proti PAH (najčastejšie inhibítorom fosfodiesterázy typu 5 [sildenafil] samotným [35,9 %], bosentanom samotným [10,9 %] a kombináciou bosentanu, iloprostu a sildenafilu [10,9 %]) a v priebehu štúdie pokračovali vo svojej liečbe PAH.

Na začiatku štúdie bola menej ako polovica zaradených pacientov (45,3 % [29/64]) liečená bosentanom samotným, nekombinovaným s ďalšími liekmi proti PAH. Počas 24 týždňov hodnotenej liečby 40,6 % (26/64) zostalo na monoterapii bosentanom bez toho, aby u nich došlo k zhoršeniu. Analýza celkovej zahrnutej populácie (64 pacientov) preukázala, že väčšina zostala počas doby liečby prinajmenšom stabilná (t. j. bez zhoršenia) na základe nepediatrického špecifického funkčného hodnotenia podľa WHO (97 % dvakrát denne, 100 % trikrát denne) a na základe lekárovho celkového klinického dojmu (94 % dvakrát denne, 93 % trikrát denne). Odhad neprítomnosti zhoršenia PAH (úmrtie, transplantácia pľúc alebo hospitalizácia kvôli zhoršeniu PAH) podľa Kaplana-Meiera po 24 týždňoch bol 96,9 % v skupine s podávaním dvakrát denne a 96,7 % v skupine s podávaním trikrát denne.

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

*Štúdia uskutočnená u novorodencov s pretrvávajúcou pľúcnou hypertenziou novorodencov (PPHN):*

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

Išlo o dvojžitú 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 bosentanom 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 (definované ako potreba extrakorporálnej membránovej oxygenácie [ECMO] alebo nasadenia alternatívneho pľúcneho vazodilatátora) počas maximálne 14 dní. Stredná doba expozície hodnotenej liečby bola 4,5 (rozsah: 0,5 až 10,0) dní v skupine liečenej bosentanom a 4,0 (rozsah: 2,5 až 6,5) dní v skupine liečenej placebo.

Výsledky u tejto populácie nenaznačili dostatočný prínos bosentanu:

- stredná doba do úplného vysadenia iNO bola 3,7 dňa (95 % medze intervalu spoľahlivosti [CLs] 1,17, 6,95) pri bosentane a 2,9 dňa (95 % CLs 1,26, 4,23) pri placebe ( $p = 0,34$ ).
- stredná doba do úplného vysadenia mechanickej ventilácie bola 10,8 dňa (95 % CLs 3,21, 12,21 dňa) pri bosentane a 8,6 (95 % CLs 3,71, 9,66 dňa) pri placebe ( $p = 0,24$ ).
- pri jednom pacientovi v skupine liečenej bosentanom došlo k zlyhaniu liečby (potreba ECMO podľa definície v protokole), čo bolo stanovené na základe zvyšujúcich sa hodnôt oxygenačného indexu počas 8 hodín po prvej dávke hodnoteného liečiva. Tento sa počas 60 dní následného pozorovania uzdravil.

#### *Kombinácia s epoprostenolom*

Kombinácia bosentanu 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 placebo kontrolovaná štúdia bosentanu verzus placebo u 33 pacientov so závažnou PAH, ktorí dostávali súbežne epoprostenol. AC-052-356 bola otvorená, nekontrolovaná štúdia, v ktorej počas 12 týždňov 10 z 19 pediatrických pacientov dostávalo súbežne bosentan 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 a placebo 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 bosentanom 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 bosentanom viedla v porovnaní s placebo ku zníženiu výskytu nových vredov prstov. V štúdiu AC-052-401 sa v priebehu 16 týždňov dvojito zaslepenej liečby v skupine pacientov liečených bosentanom objavilo v priemere 1,4 nových vredov na prstoch oproti 2,7 nových vredov na prstoch v skupine s placebo ( $p = 0,0042$ ). 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 bosentane menej náchylní k vzniku viacpočetných nových vredov na prstoch v priebehu štúdie a dlhšie trvalo, než sa každý nasledujúci vred rozvinul, než tomu bolo u pacientov v skupine s placebo. Účinok bosentanu na zníženie počtu nových vredov na prstoch bol viac zrejímavý u pacientov s viacpočetnými vredmi na prstoch.

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

U zdravých osôb vykazuje bosentan 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 bosentanu približne 50 % a nie je ovplyvnená potravou. Maximálna plazmatická hladina sa dosiahne v priebehu 3-5 hodín.

### Distribúcia

Bosentan je výrazne viazaný (> 98 %) na plazmatické proteíny, najmä albumín. Bosentan 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. Terminálny polčas eliminácie ( $t_{1/2}$ ) je 5,4 hodiny.

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

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

Bosentan 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 známkami cholestázy môže byť systémová dostupnosť aktívneho metabolitu zvýšená.

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

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

### Farmakokinetika u osobitných skupín

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

#### *Deti*

Farmakokinetika bola u pediatrických pacientov hodnotená v 4 klinických štúdiách (BREATHE- 3, FUTURE 1, FUTURE-3 a FUTURE-4, pozri časť 5.1). Vzhľadom na obmedzené údaje u detí mladších ako 2 roky je farmakokinetika v tejto vekovej kategórii stále nedostatočne charakterizovaná.

Štúdia AC-052-356 (BREATHE-3) hodnotila farmakokinetiku jednorazových a opakovaných

perorálnych dávok liekovej formy filmom obalených tabliet bosentanu u 19 detí vo veku od 3 do 15 rokov s PAH, pričom dávkovanie záviselo od telesnej hmotnosti 2 mg/kg dvakrát denne.

V tejto štúdií expozícia bosentanu sa znížila s časom spôsobom konzistentným so známymi autoindukčnými vlastnosťami bosentanu. Stredné hodnoty AUC (CV%) bosentanu u pediatrických pacientov liečených 31,25; 62,5 alebo 125 mg dvakrát denne boli 3496 (49), 5428 (79) a 6124 (27) ng·h/ml v danom poradí a boli nižšie než hodnota 8 149 (47) ng·h/ml pozorovaná u dospelých pacientov s PAH, 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 štúdií 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 hladiny bosentanu a AUC boli podobné pri perorálnych dávkach 2 a 4 mg/kg.  $AUC_{\tau}$  bol 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 bosentanu u týchto 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 štúdií AC-052-373 [FUTURE 3], využívajúcej dispergovateľné tablety, bola expozícia bosentanu u pacientov liečených dávkou 2 mg/kg dvakrát denne porovnateľná s expozíciou v štúdií FUTURE 1. V celkovej populácii (n = 31) viedla dávka 2 mg/kg dvakrát denne k dennej expozícii 8535 ng·h/ml;  $AUC_{\tau}$  bola 4268 ng·h/ml (CV: 61 %). U pacientov vo veku od 3 mesiacov do 2 rokov bola denná expozícia 7879 ng·h/ml;  $AUC_{\tau}$  bola 3939 ng·h/ml (CV: 72 %). U pacientov vo veku od 3 mesiacov a 1 rokom (n = 2) bola  $AUC_{\tau}$  5914 ng·h/ml (CV: 85 %) a u pacientov vo veku od 1 do 2 rokov (n = 7) bola  $AUC_{\tau}$  3507 ng·h/ml (CV: 70 %). U pacientov vo veku viac ako 2 roky (n = 22) bola denná expozícia 8820 ng·h/ml;  $AUC_{\tau}$  bola 4410 ng·h/ml (CV: 58 %). Dávkovanie bosentanu 2 mg/kg trikrát denne expozíciu nezvyšovalo, denná expozícia bola 7275 ng·h/ml (CV: 83 %, n = 27).

Na základe zistení v štúdiách BREATHE-3 a FUTURE 1 a FUTURE 3 sa javí, že expozícia bosentanu 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 bosentanu.

V štúdií AC-052-391 [FUTURE 4] uskutočnenej u novorodencov sa koncentrácie bosentanu počas prvého dávkovacieho intervalu pomaly a kontinuálne zvyšovali, čo viedlo k nízkej expozícii ( $AUC_{0-12}$  v plnej krvi: 164 ng·h/ml, n = 11). V rovnovážnom stave  $AUC_{\tau}$  v plnej krvi bola 6165 ng·h/ml (CV: 133 %, n = 7), čo sa podobá na expozíciu pozorovanú 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 podaného epoprostenolu nemajú signifikantný vplyv na farmakokinetiku bosentanu.

#### *Porucha funkcie pečene*

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

Vplyv stredne ťažkej poruchy funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B) na farmakokinetiku bosentanu a jeho primárneho metabolitu Ro 48-5033 bol skúmaný v štúdií, ktorá zahŕňala 5 pacientov s plňnou hypertenziou s pridruženou portálnou hypertenziou a poruchou pečeneových funkcií (Childovo-Pughovo skóre B) a 3 pacientov s PAH z iných príčin a normálnou funkciou pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene Childovo-Pughovo skóre B bola priemerná (95% IS) AUC bosentanu 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 (bosentan: 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 bosentanu a jeho primárneho metabolitu Ro 48-5033 u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B).

Farmakokinetika bosentanu sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie pečene Childovo- Pughovo skóre C. Bosentan je kontraindikovaný u pacientov so stredne závažnou až závažnou 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 bosentanu znížila približne o 10 %. Plazmatické hladiny metabolitov bosentanu sa u týchto pacientov vyšli 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 bosentan bol vo významnej miere odstránený z cirkulácie dialýzou (pozri časť 4.2).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Dvojročná štúdia karcinogenity u myší 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 bosentanu počas 2 rokov nízke, významné zvýšenie kombinovaného výskytu tyreoidných 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. Bosentan bol negatívny v testoch genotoxicity. U potkanov bola bosentanom vyvolaná mierna tyreoidná hormonálna dysbalancia. Nedokázalo sa však, že by bosentan ovplyvňoval tyreoidné funkcie (tyroxín, TSH) u ľudí.

Vplyv bosentanu na mitochondriálne funkcie nie je známy.

Ukázalo sa, že bosentan je teratogénny u potkanov pri plazmatických hladinách viac ako 1,5krát vyšších než plazmatické hladiny, ktoré boli dosiahnuté v liečebnej dávke u ľudí. Teratogénne účinky vrátane malformácie hlavy a tváre a veľkých ciev boli závislé od dávky. Podobné typy malformácií pozorované s inými antagonistami ET receptora a u myší s vyradenými ET receptormi naznačujú skupinový účinok. U žien vo fertílnej 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 u 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 liečebné hladiny u ľudí. Neexistoval ani žiadny nežiaduci vplyv na vývoj embrya pred nidáciou alebo nanidáciu.

Mierne zvýšená incidencia testikulárnej tubulárnej atrofie bola pozorovaná u potkanov, ktorým sa podával bosentan perorálne v dávkach 125 mg/kg/deň (asi štvornásobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí [maximum recommended human dose - MRHD] a najnižšej testovacej dávky) počas dvoch rokov, avšak nie v dávkach až 1500 mg/kg/deň (asi 50-násobok MRHD) počas 6 mesiacov. V štúdiu toxicity na juvenilných potkanoch, kde potkany dostávali bosentan od 4. dňa po vrhu až do dospelosti, boli po odstavení pozorované znížené absolútne hmotnosti semenníkov a nadsemenníkov a znížené počty spermií v nadsemenníkoch. Hladina, pri ktorej sa nepozorujú žiadne účinky (NOAEL), bola 21-násobkom (21 dní po vrhu) a 2,3-násobkom (69 dní po vrhu) ľudskej terapeutickú expozície.

Avšak 21 dní po vrhu neboli po 7-násobku (samce) a 19-násobku (samice) ľudskej terapeutickú expozície zistené žiadne účinky na celkový vývoj, rast, zmyslové a kognitívne funkcie, reprodukčné schopnosti. V dospelosti (69 dní po vrhu) neboli účinky bosentanu zistené pri 1,3- násobku (samce) a 2,6-násobku (samice) terapeutickú expozície u detí s PAH.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety:

kukuričný škrob  
škrob, predželatinovaný (kukuričný) sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A) povidón  
stearát horečnatý

#### Obal tablety:

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

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Al/Al blistre  
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

PVC/PE/PVDC-Al blistre  
Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Al/Al blister a PVC/PE/PVDC-Al blistre s obsahom 14 filmom obalených tabliet.

Bosentan Accord 62,5 mg filmom obalené tablety sú dostupné v škatuľkách obsahujúcich 14, 56 alebo 112 filmom obalených tabliet.

Bosentan Accord 125 mg filmom obalené tablety sú dostupné v škatuľkách obsahujúcich 56 alebo 112 filmom obalených tabliet.

Al/Al blister a PVC/PE/PVDC-Al blistre s obsahom 14 filmom obalených tabliet.

Bosentan Accord 125 mg filmom obalené tablety sú dostupné v škatuľkách obsahujúcich 120 filmom obalených tabliet.

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 REGISTRÁCI**

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

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Bosentan Accord 62,5 mg filmom obalené tablety: 58/0064/15-S

Bosentan Accord 125 mg filmom obalené tablety: 58/0065/15-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 9. marec 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. august 2021

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2026