

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Bosentan Cipla 62,5 mg filmom obalené tablety:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 62,5 mg bosentánu (ako monohydrát).

Bosentan Cipla 125 mg filmom obalené tablety:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 125 mg bosentánu (ako monohydrát).

Pomocná látka so známym účinkom

Bosentan Cipla 62,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,1293 mg sodíka

Bosentan Cipla 125 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,2585 mg sodíka

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Bosentan Cipla 62,5 mg filmom obalené tablety sú krémovo až svetložlté okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazeným „62,5“ na jednej strane a hladké na druhej strane. Priemer – 6,10 mm ± 0,20 mm.

Bosentan Cipla 125 mg filmom obalené tablety sú krémovo až svetložlté podlhovasté bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazeným „125“ na jednej strane a hladké na druhej strane. Dĺžka – 11,10 ± 0,20 mm a šírka – 5,10 ± 0,20 mm.

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) pľúcnej artériovej hypertenzii
- Sekundárnej pľúcnej artériovej hypertenzii pri sklerodermii bez významného intersticiálneho pľúcneho ochorenia

- Pľúcnej artériovej hypertenzii spojenej s vrodeným ľavo-pravým skratom a Eisenmengerovým syndrómom

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

Bosentan Cipla je tiež indikovaný 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 PAH. Súčasťou balenia je karta pre pacienta poskytujúca dôležité bezpečnostné informácie, na ktoré musia pacienti pamätať pred liečbou Bosentanom Cipla a počas nej.

Dospelí

U dospelých pacientov sa má liečba Bosentanom Cipla 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 Cipla po prerušení liečby (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Pediatrické farmakokinetické údaje preukázali, že plazmatické koncentrácie bosentánu u detí s PAH vo veku od 1 roka do 15 rokov boli priemerne nižšie ako 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 rok 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).

Dávky bosentánu 2 mg/kg nie sú možné s týmto liekom pre deti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 31 kg. U týchto pacientov je potrebný bosentán vo forme tablety v nižšej sile.

Liečba pri udalosti klinického zhoršenia PAH

Pri udalosti 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. Niektorí pacienti, ktorí nevykazujú žiadnu odozvu po 8 týždňoch liečby bosentanom, však môžu priaznivo reagovať po ďalších 4 až 8 týždňoch liečby.

Pri udalosti neskoršieho klinického zhoršenia napriek liečbe bosentanom (t.j. po niekoľkých mesiacoch liečby) sa má liečba opätovne prehodnotiť. Záťažová 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 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 zväžiť 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 Bosentanom Cipla a počas nej.

Dospelí

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

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

Odozva pacientov na liečbu a potreba pokračujúcej liečby sa majú pravidelne prehodnotiť. Má sa starostlivo prehodnotiť pomer prínosu/rizika a vziať do úvahy 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 bosentanu nie sú dostupné pre mladšie deti s touto chorobou.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Bosentan je kontraindikovaný pacientom so stredne závažnou až závažnou pečevnou 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.

Pacienti s poruchou 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).

Staršia populácia

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

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1

- Stredne závažná až závažná porucha funkcie pečene, t.j. Childovo-Pughovo skóre B alebo C (pozri časť 5.2)
- Hodnoty pečeňových aminotransferáz, t.j. aspartátaminotransferázy (AST) a/alebo alanínaminotransferázy (ALT) 3 x presahujúce hornú hranicu normy pred začiatkom liečby (ULN, pozri časť 4.4)
- Súbežné používanie 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 PAH. Ak sa klinický stav zhorší, má sa zvážiť prechod na liečbu, ktorá sa odporúča pri závažnom stupni ochorenia (napr. epoprostenol) (pozri časť 4.2).

Vyváženosť prínosu/rizika bosentánu nebola stanovená u pacientov I. triedy funkčnej klasifikácie PAH podľa WHO.

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

Bosentán nepreukázal priaznivý účinok na hojenie existujúcich vredov na prstoch.

Funkcia pečene

Zvýšenie hodnôt pečeňových aminotransferáz, t. j. aspartátaminotransferázy a alanínaminotransferázy (AST a/alebo ALT) spojené s užívaním bosentánu závisí od dávky. Zmeny hodnôt pečeňových enzýmov sa zvyčajne objavia 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 žľových solí z hepatocytov, ale na výskyte dysfunkcie pečene sa pravdepodobne podieľajú aj iné mechanizmy, ktoré dosiaľ neboli celkom objasnené. Akumulácia bosentánu 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 bosentánom podávajú liečivá, ktoré sú inhibítormi exportnej pumpy žľových 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 bosentánom. Okrem toho sa hladina aminotransferáz pečene musí merať 2 týždne po akomkoľvek zvýšení dávky.

Odporúčania pri udalostiach zvýšenia ALT/AST

Hladiny ALT/AST	Odporúčania na liečbu a sledovanie
> 3 a ≤ 5 x HHN	Výsledok má byť potvrdený druhým pečeňovým testom; ak sa výsledok potvrdí, je potrebné individuálne rozhodnúť o pokračujúcej liečbe bosentánom, prípadne redukovať dávku alebo podávanie Bosentanu Cipla 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 Bosentanom Cipla 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 sledovať hladiny aminotransferáz. Ak sa hladiny aminotransferáz vrátia k hodnotám pred začiatkom liečby, má sa zvážiť opätovné začatie liečby bosentanom podľa podmienok popísaných nižšie.
> 8 x HHN	Liečba musí byť ukončená a opätovné začatie liečby bosentanom nie je možné.
<p>Pri udalostiach sprievodných klinických príznakov poškodenia pečene, t.j. nevoľnosť, vracanie, horúčka, bolesti brucha, žltáčka, neobvyklá apatia alebo únava, syndróm podobný chrípke (bolesti kĺbov, svalov, horúčka), musí byť liečba ukončená a opätovné začatie liečby bosentanom nie je možné.</p> <p><i>Opätovné začatie liečby</i></p> <p>O opätovnom začatí liečby Bosentanom Cipla je možné uvažovať iba vtedy, ak potenciálny prínos liečby Bosentanom Cipla preváži potenciálne riziká a ak sú hladiny pečeňových aminotransferáz v rozmedzí hodnôt pred začiatkom liečby. Odporúča sa konzultácia s hepatológom. Pri opätovnom začatí liečby sa musia rešpektovať pokyny opísané v časti 4.2. Hladiny aminotransferáz sa musia skontrolovať do 3 dní po opätovnom začatí liečby, následne po 2 týždňoch a potom podľa odporúčaní uvedených vyššie.</p> <p>HHN= Horná hranica normy</p>	

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 skúšaní 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 sledovaniach po uvedení lieku na trh boli zaznamenané prípady anémie, ktoré si vyžadovali transfúziu erytrocytov (pozri časť 4.8).

Ženy vo fertilnom veku

Keďže Bosentan Cipla môže spôsobiť neúčinnosť hormonálnej antikoncepcie, a vzhľadom na riziko zhoršenia pľúcnej hypertenzie v tehotenstve a tiež teratogénne účinky pozorované u zvierat:

- Liečba Bosentanom Cipla sa nesmie začať u žien vo fertilnom veku, ak nepoužívajú spoľahlivú metódu antikoncepcie a výsledok tehotenského testu pred liečbou nie je negatívny
- Hormonálna antikoncepcia nesmie byť jedinou používanou metódou antikoncepcie počas liečby Bosentanom Cipla
- Odporúča sa vykonať tehotenský test každý mesiac, aby sa včas zistila gravidita.

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 Bosentanu Cipla pacientom s PAH objavia prejavy pľúcneho edému. V období po uvedení lieku na trh 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 nebolo uskutočnené žiadne špeciálne skúšanie. 1 611 pacientov (804 liečených bosentanom a 807 v skupine s placebo) so závažným chronickým zlyhaním srdca (CHZS) sa však počas priemerne 1,5 roka liečilo v placebom kontrolovanom skúšaní (skúšanie AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). V tomto skúšaní 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 tomto skúšaní sa prejavila začiatočným zvýšením hmotnosti, zníženou hladinou hemoglobínu a zvýšeným výskytom edému dolných končatín. Na konci skúšania 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 prejavy retencie tekutín (napr. zvyšovanie hmotnosti), najmä ak súčasne trpia závažnou systolickou dysfunkciou. V prípade výskytu uvedených prejavov 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 zvážiť liečbu diuretikami.

Pľúcna artériová hypertenzia so súčasnou infekciou HIV

Z klinických skúšaní sú iba obmedzené skúsenosti s podávaním bosentanu pacientom s PAH so súčasnou infekciou HIV, ktorá je liečená antiretrovirálnymi liekmi (pozri časť 5.1). Skúšanie liekových interakcií medzi bosentanom a lopinavirom + ritonavirovom u zdravých jedincov ukázala zvýšené plazmatické hladiny bosentanu, s maximálnou hladinou počas prvých 4 dní liečby (pozri časť 4.5). Na začiatku liečby Bosentanom Cipla u pacientov, ktorí si vyžadujú liečbu ritonavirovom potenciovanými inhibítormi proteáz, je najmä v začiatočnej fáze potrebné dôsledne sledovať pacientovu znášanlivosť voči Bosentanu Cipla, 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 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-týždňovom výskumnom nekontrolovanom skúšaní 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 liekmi

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

Súbežné užívanie Bosentanu Cipla s glibenklamidom, flukonazolom a rifampicínom sa neodporúča. Podrobnejšie informácie, pozri časť 4.5.

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

Pomocná látka

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 1 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. V prípade súbežného podávania Bosentanu Cipla sa plazmatické koncentrácie liečiv metabolizovaných týmito izoenzýmami znížia. Je nutné zohľadniť 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 Cipla .

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

Flukonazol a iné inhibitory 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, a preto sa táto kombinácia neodporúča. Z toho istého dôvodu sa s Bosentanom Cipla neodporúča súbežné podávanie silného inhibítora CYP3A4 (napr. ketokonazolu, itrakonazolu alebo ritonaviru) a inhibítora CYP2C9 (napr. vorikonazolu).

Cyklosporín A:

Súbežné podávanie Bosentanu Cipla a cyklosporínu A (inhibítor kalcineurínu) je kontraindikované (pozri časť 4.3). Ak sa obidva lieky podávali súbežne, bola najnižšia nameraná začiatočná koncentrácia bosentánu približne tridsaťkrát vyššia ako koncentrácia nameraná pri používaní iba samotného bosentánu. Pri rovnovážnom stave boli plazmatické koncentrácie bosentánu 3- až 4-krát vyššie ako v prípade monoterapie bosentanom. Mechanizmus tejto interakcie spočíva s najväčšou pravdepodobnosťou v inhibícii transportným proteínom sprostredkovaného vychytávania bosentánu do hepatocytov cyklosporínom. Koncentrácie cyklosporínu A v krvi (substrát CYP3A4) sa znížili približne o 50 %. Toto je pravdepodobne v dôsledku indukcie CYP3A4 bosentanom.

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 koncentrácie bosentánu rovnako ako súbežné podávanie s cyklosporínom A. Súbežné podávanie bosentánu môže znížiť plazmatickú koncentráciu takrolimu a sirolimu. Preto sa súbežné podávanie bosentánu a takrolimu alebo sirolimu neodporúča. Pacienti, ktorí vyžadujú podávanie spomínanej kombinácie, musia byť starostlivo sledovaní, či nedochádza k výskytu nežiaducich účinkov súvisiacich s koncentraciami bosentánu a 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 koncentrácie bosentánu 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 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, silným induktorom CYP2C9 a CYP3A4, 9 zdravým osobám znížilo plazmatické koncentrácie 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 a ritonavir (a ďalšie ritonavírom potenciované inhibítory proteáz):

Súbežné podávanie bosentánu 125 mg dvakrát denne a lopinaviru + ritonaviru 400 + 100 mg dvakrát denne počas 9,5 dňa zdravým dobrovoľníkom viedlo k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie bosentánu, ktorá bola 48-násobne vyššia ako pri podaní samotného bosentánu. Na deviaty deň boli plazmatické koncentrácie bosentánu približne 5-násobne vyššie 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 klirensu bosentánu. Pokiaľ sa bosentán podáva súbežne s lopinavirom + ritonavírom alebo inými ritonavírom potenciovanými inhibítormi proteáz, je potrebné sledovať znášateľnosť pacientov voči bosentánu.

Po 9,5 dňa 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 bosentánu, 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. Treba zdôrazniť, že pre 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 koncentrácie S-warfarínu (substrát CYP2C9) o 29 % a R-warfarínu (substrát CYP3A4) o 38 %. Počas klinických skúšaní u pacientov s PAH, 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 skúšaní). Okrem toho, zmeny dávkovania warfarínu v priebehu skúšaní z dôvodu zmeny INR alebo kvôli nežiaducim účinkom, boli rovnako časté u pacientov liečených bosentánom aj u pacientov dostávajúcich placebo. 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 plazmatické koncentrácie simvastatínu (substrát CYP3A4) o 34 % a jeho aktívneho metabolitu β-hydroxykyseliny o 46 %. Plazmatické koncentrácie bosentánu neboli súbežne podávaným simvastatínom ovplyvnené. Má sa zvážiť sledovanie hladiny cholesterolu a následná úprava dávky.

Ketokonazol:

Súbežné podávanie bosentánu 62,5 mg dvakrát denne počas 6 dní spolu s ketokonazolom, silným inhibítorom CYP3A4, zvýšilo plazmatické koncentrácie bosentánu približne dvakrát. 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 silnými 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 skúšania (AC-052-356, [BREATHE-3]) s 10 pediatrickými pacientmi, ktorí dostali kombináciu bosentánu a epoprostenolu, naznačujú, že po jednotlivé 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 liečiv si vyžaduje zvýšenú pozornosť.

Tadalafil:

Bosentán (125 mg dvakrát denne) po viacnásobnom súbežnom podávaní znižuje systémovú expozíciu tadalafilu (40 mg jedenkrát denne) o 42 % a C_{max} o 27 %. Tadalafil neovplyvňuje expozíciu (AUC a C_{max}) bosentánu alebo 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 skúšania 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 tehotných žien. Stále nie je známe potenciálne riziko pre 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, že musí začať 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 jedinú 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 vykonať testy gravidity raz za mesiac, ktoré umožnia včas zistiť graviditu.

Dojčenie

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

Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali účinky na semenníky (pozri časť 5.3). V klinickom skúšaní skúmajúcim účinky bosentánu na funkciu semenníkov u mužských pacientov s PAH malo po 6 mesiacoch liečby bosentánom 6 z 24 účastníkov (25 %) zníženie koncentrácie spermií najmenej o 50 % v porovnaní so začiatocnými hodnotami. 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 skúšania, ktoré by priamo sledovali vplyv bosentánu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Bosentán však 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 skúšaniach, vykonaných pre viaceré indikácie, bolo 2 486 pacientov liečených bosentánom v dennej dávke od 100 mg do 2 000 mg a 1 838 pacientom bolo podávané placebo. Priemerná dĺžka liečby bola 45 týždňov. Nežiaduce účinky boli definované ako udalosti, ktoré sa vyskytovali 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 %), výsledky testov funkcie pečene mimo normy (10,9 %) a anémia / pokles hladiny hemoglobínu (9,9 %).

Liečba bosentánom sa spájala s dávkovo závislým zvýšením pečeňových aminotransferáz ako aj poklesom koncentrácie hemoglobínu (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

Nežiaduce reakcie pozorované v 20 placebom kontrolovaných skúšaniach a zo skúseností po uvedení bosentánu na trh sú zoradené podľa frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10000$); neznáme (častot' sa nedá 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	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Anémia, pokles hemoglobínu (pozri časť 4.4)
	Menej časté	Trombocytopénia ¹
	Menej časté	Neutropénia, leukopénia ¹
	Neznáme	Anémia alebo pokles hemoglobínu, ktorý si vyžaduje transfúziu červených krviniek ¹

Poruchy imunitného systému	Časté	Hypersenzitívne reakcie (zahŕňajúce 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	Sčervenenie, hypotenzia ^{1,4}
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Upchatý nos ¹
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Refluxná choroba pažeráka, Hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	Výsledky testov funkcie pečene mimo normy (pozri časť 4.4)
	Menej časté	Zvýšenie hladiny aminotransferáz spojené s hepatitídou (vrátane možného zhoršenia skrytej 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 zo skúseností po uvedení lieku na trh, frekvencie sú založené na štatistickom modelovaní údajov v placebom kontrolovaných klinických skúšaníach.

² Hypersenzitívne reakcie boli hlásené u 9,9 % pacientov liečených bosentánom a 9,1 % pacientov v skupine s placebom.

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

Počas obdobia po uvedení lieku na trh boli hlásené zriedkavé prípady neobjasnenej cirhózy pečene, ktoré sa vyskytovali u polymorbídnych pacientov, ktorí okrem inej liečby dlhodobo užívali bosentán. Vyskytovali sa aj zriedkavé prípady zlyhania pečene. Tieto prípady len zväzujú potrebu dodržiavať počas liečby bosentánom pravidelné mesačné sledovanie funkcie pečene (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Nekontrolované klinické skúšania s pediatrickými pacientmi:

Bezpečnostný profil v prvom pediatrickom nekontrolovanom skúšaní vykonanom s filmom obalenými tabletami (BREATHE-3: n = 19, medián veku 10 rokov [rozpätie 3 až 15 rokov], otvorená, bosentán 2 mg/kg dvakrát denne; dĺžka liečby 12 týždňov) bol podobný s bezpečnostným profilom

pozorovaným v pilotných skúšaníach u dospelých pacientov s PAH. V skúšaní BREATHE-3 boli najčastejšími nežiaducimi reakciami sčervenanie (21 %), bolesť hlavy a výsledky testov funkcie pečene mimo normy (každé 16 %).

Súhrnná analýza nekontrolovaných pediatrických skúšaní vykonaných u PAH s bosentánom v dávke 32 mg vo forme dispergovateľných tabliet (FUTURE 1/2, FUTURE 3/predĺženie) zahŕňala celkom 100 detí liečených bosentánom 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 skúšaní podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému v pilotných skúšaníach 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 pacientmi 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 pečenej abnormalít a anémie/poklesu hemoglobínu sa objavili u 9 % a 5 % pacientov, v uvedenom poradí.

V randomizovanom placebom kontrolovanom skúšaní (FUTURE-4), ktorá bola vykonaná u pacientov s PPHN, bolo bosentánom 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 bosentánom 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 pečenej testov

V priebehu klinického programu sa obvykle počas prvých 26 týždňov objavilo dávkovo závislé zvýšenie hladín pečenej aminotransferáz, rozvinulo sa postupne a bolo prevažne asymptomatické. V období po uvedení lieku na trh boli hlásené zriedkavé prípady cirhózy pečene a zlyhania pečene.

Mechanizmus tohto nežiaduceho účinku nie je jasný. Hoci sa zvýšená hladina aminotransferáz môže vrátiť do normy spontánne počas pokračujúcej liečby udržiavacou dávkou bosentánu alebo po znížení dávky, v niektorých prípadoch treba zvážiť prerušenie, prípadne ukončenie liečby (pozri časť 4.4).

V 20 integrovaných placebom kontrolovaných skúšaníach bolo pozorované zvýšenie hladín pečenej aminotransferáz na $\geq 3x$ HHN u 11,2 % pacientov liečených bosentánom v porovnaní s 2,4 % pacientov v skupine s placebom. Zvýšenie na ≥ 8 -násobok HHN bolo zaznamenané u 3,6 % bosentánom liečených pacientov a 0,4 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo. U 0,2 % pacientov (5 pacientov) liečených bosentánom a 0,3 % pacientov (6 pacientov), ktorým bolo podávané placebo, boli zvýšenia hladiny aminotransferáz spojené so zvýšenými hladinami bilirubínu (≥ 2 -násobok HHN) bez dôkazu obštrukcie žlčových ciest.

V súhrnnej analýze vykonanej u 100 detí s PAH z nekontrolovaných pediatrických skúšaní FUTURE 1/2 a FUTURE 3/predĺženie bolo pozorované zvýšenie hladín pečenej aminotransferáz na ≥ 3 -násobok HHN u 2 % pacientov.

V skúšaní 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 hladín pečenej aminotransferázy na ≥ 3 -násobok HHN, ale 3 dni po ukončení liečby bosentánom sa vyskytol jeden prípad hepatitídy.

Hemoglobín

V placebom kontrolovaných skúšaniach u dospelých bol hlásený pokles koncentrácie hemoglobínu zo vstupnej hodnoty na hodnotu menej ako 10 g/dl u 8,0 % pacientov liečených bosentánom a u 3,9 % pacientov v skupine s placebom (pozri časť 4.4).

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

V skúšaní 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 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

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

Závažné predávkovanie môže mať za následok výraznú hypotenziu vyžadujúcu aktívnu kardiovaskulárnu podporu. Počas obdobia po uvedení lieku na trh bol zaznamenaný jeden prípad predávkovania bosentánom dávkou 10 000 mg, ktorú užil dospelý 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: bosentán sa neodstraňuje dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné antihypertenzíva, ATC kód: C02KX01

Mechanizmus účinku

Bosentán je duálny antagonista receptora pre endotelín (ERA) s afinitou pre endotelínové receptory 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 najúčinnejších 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. Koncentrácie ET-1 v tkanivách a plazme sú zvýšené pri rôznych kardiovaskulárnych poruchách a chorobách spojivových tkanív, vrátane PAH, sklerodermie, akútneho a chronického srdcového zlyhávania, 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, zvýšené koncentrácie ET-1 silne korelujú so závažnosťou a prognózou ochorenia.

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.

Účinnosť

Zvieracie modely

Na zvieracích modeloch pľúcnej hypertenzie dlhodobé perorálne podávanie bosentánu znižovalo pľúcnu vaskulárnu rezistenciu a zvrátilo pľúcnu vaskulárnu rezistenciu a hypertrofiu pravej komory. U zvieracích modelov 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 skúšania s 32 (skúšanie AC-052-351) a 213 (skúšanie 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 bosentánom v dávke 62,5 mg dvakrát denne boli udržiavacie dávky sledované v týchto skúšaniach 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 liečbe pacientov, ktorá mohla obsahovať kombináciu antikoagulancií, vazodilatancií (napr. blokátorov kalciových kanálov), diuretik, kyslíka a digoxínu, ale nie epoprostenolu. Kontrolná skupina dostala k aktuálnej liečbe placebo.

Primárnym kritériom hodnotenia každého skúšania bola zmena vzdialenosti v teste 6-minútovej chôdze v 12. týždni v prvom skúšaní a v 16. týždni v druhom skúšaní. V oboch skúšaniach malo liečenie bosentánom za následok významné zvýšenie záťažovej kapacity. Placebom korigované predĺženie vzdialenosti chôdze oproti vstupným hodnotám v zmysle primárneho kritéria hodnotenia každého skúšania bolo 76 metrov ($p = 0,02$; t-test), resp. 44 metrov ($p = 0,0002$; Mannov-Whitneyov 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.

V dvojito zaslepenom skúšaní u časti pacientov bolo zlepšenie v teste predĺženia vzdialenosti chôdze zreteľné po 4 týždňoch liečby, výrazné 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 placebom kontrolovaných skúšaniach 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. týždeň, 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 prvom skúšaní. Liečba bosentánom viedla k významnému zvýšeniu srdcového indexu spojenému s významným znížením pľúcneho artériového tlaku, pľúcnej vaskulárnej rezistencie a stredného tlaku pravej predsieni.

Pri liečbe bosentanom bolo pozorované zníženie príznakov PAH. Miera dýchavičnosti počas testu chôdze sa u pacientov liečených bosentanom zlepšila. V skúšaní 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 skúšaní bola významne lepšia medzi pacientmi liečenými bosentanom v porovnaní s pacientmi v skupine s placebom. V 28. týždni bola liečba bosentanom spojená s významným znížením podielu klinického zhoršenia v porovnaní s placebom (10,7 % oproti 37,1 %; $p = 0,0015$).

V randomizovanom, dvojito zaslepenom, multicentrickom, placebom kontrolovanom skúšaní (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. Nasledujúca tabuľka 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	
95 % IS	-34, -10		-4, 42	
Hladina štatistickej významnosti – p	< 0,0001		0,0758	

IS= interval spoľahlivosti; PVR = pľúcna vaskulárna rezistencia

Liečba bosentanom preukázala v porovnaní s placebom redukcii miery klinického zhoršenia, definovaného ako kombinovaný parameter zložený z progresie príznakov, hospitalizácií v dôsledku PAH alebo úmrtia (proporcionálne zníženie rizika 77 %, 95% interval spoľahlivosti (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 3 hospitalizácie. Počas 6 mesiacov dvojito zaslepeného skúšania sa v každej zo skupín vyskytlo len jedno úmrtie. V súvislosti s ovplyvnením prežívania nemožno preto 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 skúšania EARLY. Priemerná dĺžka užívania bosentanu bola $3,6 \pm 1,8$ roka (maximálne 6,1 roka), pričom 73 % pacientov bolo liečených najmenej 3 roky a 62 % pacientov bolo liečených najmenej 4 roky. Počas predĺženia otvoreného skúšania pacienti s PAH mohli 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-Meierovej 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 prostanoidmi). Podiel predchádzajúcej liečby placebom v dvojito zaslepenom skúšaní alebo podiel ostatných liečiv v otvorenom predĺžení skúšania nie je známy.

V prospektívnom, multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní (AC-052-405 [BREATHE-5]) dostávali pacienti s PAH III. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO a Eisenmengerovým syndrómom združeným s vrodenými srdcovými chybami bosentán 62,5 mg dvakrát denne počas štyroch 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 bosentán nespôsobil zhoršenie hypoxémie. Po 16 týždňoch sa priemerná saturácia kyslíkom u skupiny liečenej bosentánom zvýšila o 1,0 % (95% IS 0,7-2,8 %) v porovnaní so skupinou s placebom (n=17), čo názorne dokazuje, že bosentán nespôsobil zhoršenie hypoxémie. Priemerná pľúcna vaskulárna rezistencia sa významne znížila u skupiny liečenej bosentánom (s prevažujúcim účinkom pozorovaným u pacientov s obojsmerným vnútro srdcovým skratom). Po 16 týždňoch bolo priemerné placebom korigované predĺženie vzdialenosti pri 6-minútovom teste chôdze 53 metrov (p = 0,0079), čo odráža zlepšenie záťažovej kapacity. Dvadsaťšesť pacientov pokračovalo v užívaní bosentánu v 24 týždňovom otvorenom predĺžení (AC-052-409) skúšania BREATHE-5 (priemerné trvanie liečby 24,4 ± 2,0 týždňa) a účinnosť sa vo všeobecnosti udržala.

Otvorené, nekomparatívne skúšanie (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 bosentánom 62,5 mg dvakrát denne počas štyroch 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 vysloviť žiadny formálny záver týkajúci sa účinkov bosentánu na účinnosť antiretrovirálnych liekov (pozri tiež časť 4.4).

Nie sú známe žiadne skúšania, ktoré by poukazovali na priaznivé účinky liečby bosentánom na prežívanie. Dlhodobé prežívanie bolo ale zaznamenané u všetkých 235 pacientov, ktorí boli liečení bosentánom v 2 pilotných placebom kontrolovaných skúšaniach (AC-052-351 a AC-052-352) a/alebo v ich dvoch nekontrolovaných, otvorených predĺženiach. Priemerné trvanie podávania bosentánu 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 bosentánom. 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.

Skúšania uskutočnené u detí s pľúcnou artériovou hypertenziou

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentán, filmom obalené tablety, bol hodnotený v otvorenom nekontrolovanom skúšaní u 19 pediatrických pacientov s PAH vo veku 3 až 15 rokov. Toto skúšanie bolo v prvom rade určené ako farmakokinetické skúšanie (pozri časť 5.2). Pacienti mali primárnu pľúcnu hypertenziu (10 pacientov) alebo PAH súvisiacu s kongenitálnymi ochoreniami srdca (9 pacientov) a na začiatku sledovania boli v II. (n = 15, 79 %) alebo III. triede (n = 4, 21 %) podľa funkčnej klasifikácie WHO. Podľa hmotnosti boli pacienti rozdelení do 3 skupín, z ktorých každá užívala počas 12 týždňov dávku bosentánu 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 skúšania.

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·sec·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)

Skúšanie FUTURE 1 bolo otvorené nekontrolované skúšanie, ktoré bolo vykonané s bosentánom vo forme dispergovateľných tabliet podávaných v udržiavacej dávke 4 mg/kg dvakrát denne 36 pacientom vo veku od 2 do 11 rokov. Skúšanie bolo primárne navrhnuté ako farmakokinetické skúšanie (pozri časť 5.2). Na začiatku mali pacienti idiopatickú (31 pacientov [86 %]) alebo familiárnu (5 pacientov [14 %]) PAH a spadali do II. (n = 23, 64 %) alebo III. triedy (n = 13, 36 %) podľa funkčnej klasifikácie WHO. V skúšaní 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 skúšania FUTURE 2 po medián celkového trvania liečby 2,3 roka (v rozmedzí: 0,2 až 5,0 rokov). Na začiatku skúšania FUTURE 1 užívalo 9 pacientov epoprostenol. 9 pacientom bola v priebehu skúšania novo iniciovaná liečba špecifická pre PAH. Odhad neprítomnosti zhoršenia PAH (úmrtie, 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-052-373)

V tomto otvorenom randomizovanom skúšaní 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. Skúšanie bolo primárne navrhnuté ako farmakokinetické skúšanie (pozri časť 5.2) a výsledky hodnotenia účinnosti boli len exploračné. Etiológia PAH, podľa „Dana Point“ klasifikácie, zahŕňala idiopatickú PAH (46 %), dedičnú PAH (3 %), PAH súvisiacu s korekčným chirurgickým zákrokom na srdci (38 %) a PAH-kongenitálne ochorenie srdca spojené so systémovými - pľúcnymi skratkami vrátane Eisenmengorovho syndrómu (13 %). Na začiatku liečby boli pacienti v I. triede (n=19, 29 %), v II. triede (n = 27, 42 %) alebo III. triede (n = 18, 28 %) podľa funkčnej klasifikácie WHO. Pri vstupe do skúšania boli pacienti liečení liekmi proti PAH (najčastejšie inhibítorom fosfodiesterázy typu-5 [sildenafil] samotným [35,9 %], bosentánom samotným [10,9 %] a kombináciou bosentánu, iloprostu a sildenafilu (10,9 %) a v priebehu skúšania svoj liek proti PAH ďalej užívali.

Na začiatku skúšania bola menej ako polovica zaradených pacientov (45,3 % = 29/64) liečená bosentánom samotným nekombinovaným s ďalšími liekmi proti PAH. 40,6 % (26/64) ostalo počas 24 týždňov hodnotenej liečby na monoterapii bosentánom bez 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 (úmrtie, 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.

Skúšania uskutočnené u novorodencov s pretrvávajúcou pľúcnou hypertenziou (PPHN)

FUTURE 4 (AC-052-391)

Bolo to dvojito zaslepené placebo kontrolované randomizované skúšanie 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 a 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 % intervaly spoľahlivosti [IS]) 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 skúšaniach: AC-052-355 (BREATHE-2) a AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 bolo multicentrické, randomizované, placebo kontrolované, dvojito zaslepené skúšanie bosentánu u 33 pacientov so závažnou PAH, ktorí dostávali súbežne epoprostenol. AC-052-356 bolo otvorené, nekontrolované skúšanie, v ktorom 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 a placebo kontrolované skúšania u 122 (skúšanie AC-052-401, [RAPIDS-1]) a 190 (skúšanie AC-052-331, [RAPIDS-2]) dospelých pacientov so systémovou sklerózou a vredovou chorobou prstov (buď pretrvávajúce vredy na prstoch, alebo údaj o vredoch na prstoch v priebehu predchádzajúceho roka). V skúšaní AC-052-331 museli mať pacienti aspoň jeden nedávno vzniknutý vred na prste a počas obidvoch skúšaní 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 skúšaniach 125 mg dvakrát denne. Dĺžka dvojito zaslepenej liečby bola v skúšaní AC-052-401 16 týždňov a v skúšaní AC-052-331 24 týždňov.

Pôvodná liečba systémovej sklerózy a vredov na prstoch bola prípustná, ak ostali bez zmeny najmenej počas jedného mesiaca pred začiatkom liečby a v priebehu trvania dvojito zaslepeného skúšania.

Počet nových vredov na prstoch od začiatku do ukončenia skúšania bol primárnym kritériom hodnotenia pre obidve skúšania. V priebehu skúšania liečba bosentánom viedla v porovnaní s placebo ku zníženiu výskytu nových vredov na prstoch. V skúšaní 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 placebo (p = 0,0042). V skúšaní AC-052-331 v priebehu 24 týždňov dvojito zaslepenej liečby boli zodpovedajúce hodnoty pre nové vredy na prstoch 1,9 oproti 2,7 pre nové vredy na prstoch v skupine s placebo (p = 0,0351). V obidvoch skúšaniach boli pacienti na bosentáne menej náchylní ku vzniku viacpočetných nových

vredov na prstoch v priebehu skúšania a dlhšie trvalo, kým 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 zrejmy u pacientov s viacpočetnými vredmi na prstoch.

Ani v jednom z obidvoch skúšaní sa nepozoroval žiadny účinok bosentánu na rýchlosť hojenia vredov na prstoch.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

U zdravých osôb vykazuje bosentán farmakokinetiku závislú od dávky a času. Klírens a distribučný objem sa znižujú so zvyšujúcimi sa 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 koncentrácia 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. Eliminačný polčas ($t_{1/2}$) je 5,4 hodiny.

Pri viacnásobnom dávkovaní sa plazmatické koncentrácie 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 podanej dávky sa nachádzajú v moči.

Bosentán vytvára tri metabolity a iba jeden z nich je farmakologicky aktívny. Tento metabolit sa vylučuje prevažne nezmenený žľou. U dospelých pacientov je systémová expozícia aktívnemu metabolitu väčšia než u zdravých osôb. U pacientov s preukázanou cholestázou môže byť systémová expozícia aktívnemu 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 štúdie 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 koncentrácie 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 skúšaní (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 a FUTURE-4, pozri časť 5.1). Kvôli obmedzeným údajom od detí mladších ako 2 roky je farmakokinetika v tejto vekovej skupine stále nedostatočne charakterizovaná.

Skúšanie AC-052-356 (BREATHE-3) hodnotila farmakokinetiku jednorazových a opakovaných perorálnych dávok filmom obalených tabliet bosentánu u 19 detí vo veku od 3 rokov do 15 rokov s PAH, pričom dávkovanie záviselo od telesnej hmotnosti 2 mg/kg dvakrát denne. V tomto skúšaní sa expozícia bosentánu znížila s časom spôsobom konzistentným so známymi autoindukčnými vlastnosťami bosentánu. Priemerné hodnoty AUC (CV%) bosentánu u pediatrických pacientov liečených 31,25; 62,5 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 ako 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 vážiacich 10–20 kg, 20–40 kg a > 40 kg tvorila 43 %, 67 % a 75 %, v danom poradí, systémovej dostupnosti u dospelých.

V skúšaní AC-052-365 [FUTURE 1] boli podávané dispergovateľné tablety 36 deťom s PAH vo veku 2–11 rokov. Nepozorovala sa žiadna dávková úmernosť, rovnovážne plazmatické koncentrácie bosentánu a AUC boli podobné pri perorálnej dávke 2 a 4 mg/kg (AUC_τ 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 bosentánu u týchto pediatrických pacientov predstavovala približne polovicu expozície u dospelých pacientov pri udržiavacej dávke 125 mg dvakrát denne, avšak jej rozsah vykazoval značné prekrytie s hodnotami expozície u dospelých pacientov.

V skúšaní AC-052-373 [FUTURE 3] používajúcej dispergovateľné tablety bola expozícia bosentánu u pacientov liečených dávkou 2 mg/kg dvakrát denne porovnateľná s expozíciou v skúšaní 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 4 410 ng.h/ml (CV: 58 %). Dávkovanie bosentánu 2 mg/kg trikrát denne expozíciu nezvyšovalo, denná expozícia bola 7 275 ng.h/ml, (CV: 83 %, n = 27).

Na základe záverov skúšaní BREATHE-3, FUTURE 1 a FUTURE 3 sa javí, že u pediatrických pacientov expozícia bosentánu dosahuje plató pri nižších dávkach ako u dospelých pacientov 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 skúšaní AC-052-391 (FUTURE 4) vykonanej na novorodencoch 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_τ 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 užívanie intravenózne podávaného epoprostenolu nemajú významný vplyv na farmakokinetiku bosentánu.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A) neboli vo farmakokinetike pozorované žiadne významné 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 miernou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

Vplyv miernej poruchy funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B) na farmakokinetiku bosentánu a jeho primárneho metabolitu Ro 48-5 033 bol sledovaný v skúšaní, ktoré zahŕňalo 5 pacientov s pľúcnou hypertenziou s pridruženou portálnou hypertenziou a poruchou pečenej funkcie (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 AUC v rovnovážnom stave (95 % IS) 360 (212-613) ng.h/ml, t.j. 4,7-krát vyššia a priemerná AUC (95 % IS) aktívneho metabolitu Ro 48-5 033 bola 106 (58,4-192) ng.h/ml t.j. 12,4-krát vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou pečene (bosentán: priemerná AUC [95 % IS] : 76,1 [9,07-638] ng.h/ml; Ro 48-5033: priemerná AUC [95 % IS] 8,57 [1,28-57,2] ng.h/ml). Hoci počet zaradených pacientov bol obmedzený a vysoko variabilný, tieto dáta naznačujú výrazné zvýšenie expozície bosentánu a jeho primárneho metabolitu Ro 48-5 033 u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B).

Farmakokinetika bosentánu sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C). Bosentán je kontraindikovaný pacientom s miernou a závažnou poruchou funkcie pečene t.j. Childovo-Pughovo skóre B alebo C (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15-30 ml/min) sa plazmatické koncentrácie bosentánu znížili približne o 10 %. Plazmatické koncentrácie metabolitov bosentánu sa u týchto pacientov zvýšili asi dvakrát 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

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

Vplyv bosentánu na mitochondriálne funkcie nie je známy.

Ukázalo sa, že bosentán je teratogénny u potkanov pri plazmatických hladinách 1,5-krát vyšších než plazmatické koncentrácie, ktoré boli dosiahnuté pri 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 fertiltom veku sa musia prijať príslušné preventívne opatrenia (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.6).

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

V štúdiách fertility u samcov a samíc potkanov pri 21-násobných respektíve 43-násobných plazmatických hladinách než sú očakávané liečebné hladiny u ľudí nebol pozorovaný žiadny vplyv na

počet spermíí, motilitu a životnosť, ani na schopnosť páriť sa alebo na plodnosť. Neexistoval ani žiadny nežiaduci vplyv na vývin implantovaného embrya alebo na implantáciu.

Lahko zvýšená incidencia testikulárnej tubulárnej atrofie bola pozorovaná u potkanov, ktorým sa podával bosentan 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 1 500 mg/kg/deň (asi 50-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí) počas 6 mesiacov. V štúdiu toxicity na juvenilných potkanoch, kde boli potkany liečené od 4. dňa po vrhu do dospelosti, bolo po odstavení pozorované zníženie absolútnej hmotnosti semenníkov a nadsemenníkov a zníženie počtu spermíí v nadsemenníkoch. Hladina bez pozorovaného nepriaznivého účinku (NOAEL), bola 21-násobkom (21 dní po vrhu) a 2,3-násobok (69 dní po vrhu) ľudskej terapeutickú expozície.

21 dní po vrhu neboli po 7-násobku (samce) a 19-násobku (samice) ľudskej terapeutickú expozície zistené žiadne účinky na celkový vývin, rast, senzorické a kognitívne funkcie a reprodukčné schopnosti. V dospelosti (69 dní po vrhu) neboli zistené žiadne účinky bosentanu 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,
karboxymetylškrob B, sodná soľ,
povidón (PVP K-30)
predželatinovaný kukuričný škrob,
glyceroldibehenát,
stearát horečnatý,

Filmový obal

hypromelóza,
oxid titaničitý (E171),
triacetín,
mastenec,
žltý oxid železitý (E172),
červený oxid železitý (E172),
etylcelulóza,
cetylalkohol,
laurylsíran sodný.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVDC, hliníkový blister. Blistrové balenie po 14, 56 a 112 filmom obalených tabliet.

Perforovaný blister s jednotlivými dávkami: PVC/PE/PVDC, hliník. Veľkosť balenia 14 x 1 , 56 x 1, 112 x 1 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Cipla Europe NV
De Keyserlei 58-60, Box-19
2018 Antwerp
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Bosentan Cipla 62,5 mg filmom obalené tablety: 58/0307/16-S
Bosentan Cipla 125 mg filmom obalené tablety: 58/0308/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. júna 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. decembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2022