

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bosentan Abdi 62,5 mg potahované tablety
Bosentan Abdi 125 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Bosentan Abdi 62,5 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje bosentanum 62,5 mg (jako bosentanum monohydricum).
Bosentan Abdi 125 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje bosentanum 125 mg (jako bosentanum monohydricum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.
Bosentan Abdi 62,5 mg potahované tablety
Světle oranžové, kulaté, bikonvexní, potahované tablety o průměru 6 mm.

Bosentan Abdi 125 mg potahované tablety
Světle oranžové, oválné, bikonvexní, potahované tablety o délce 11 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba plicní arteriální hypertenze (PAH) s cílem zlepšení zátěžové kapacity a symptomů u pacientů s onemocněním stupně III podle funkční klasifikace WHO. Účinnost byla prokázána u těchto indikací:

- Primární (idiopatická a dědičná) plicní arteriální hypertenze (PAH)
- Plicní arteriální hypertenze (PAH) sekundární při sklerodermii bez významného intersticiálního plicního onemocnění
- Plicní arteriální hypertenze (PAH) sdružená s vrozenými levo-pravými zkraty a Eisenmengerovým syndromem

Určitá zlepšení byla také prokázána u pacientů s PAH stupně II podle funkční klasifikace WHO (viz bod 5.1).

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Plicní arteriální hypertenze

Léčbu má zahájit a monitorovat pouze lékař se zkušenostmi s léčbou plicní arteriální hypertenze. K balení je přiložena Výstražná karta pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které pacienti musí znát před zahájením léčby přípravkem Bosentan Abdi a během ní.

Dospělí

U dospělých pacientů má být léčba přípravkem Bosentan Abdi zahájena dávkou 62,5 mg dvakrát denně po dobu 4 týdnů, která poté má být zvýšena na udržovací dávku 125 mg dvakrát denně. Stejná doporučení platí pro znovunasazení přípravku Bosentan Abdi po přerušení léčby (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

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

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

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

Postup v případě klinického zhoršení PAH

V případě klinického zhoršení (např. zkrácení vzdálenosti při šestiminutovém testu chůze o nejméně 10 % oproti měření před léčbou) i navzdory léčbě přípravkem Bosentan Abdi probíhající nejméně 8 týdnů (cílová dávka nejméně 4 týdny) mají být zváženy alternativní terapie. Nicméně někteří pacienti, kteří nezareagují na léčbu přípravkem Bosentan Abdi ani po 8 týdnech, mohou příznivě reagovat po dalších 4 až 8 týdnech léčby.

V případě opožděného klinického zhoršení navzdory léčbě přípravkem Bosentan Abdi (tedy po několika měsících léčby) je třeba léčbu přehodnotit. U některých pacientů, kteří nereagují dobře na léčbu přípravkem Bosentan Abdi v dávce 125 mg dvakrát denně, se může jejich zátěžová kapacita mírně zlepšit po zvýšení dávky na 250 mg dvakrát denně. Je třeba provést pečlivé posouzení poměru přínosů a rizik a přitom vzít v úvahu, že jaterní toxicita závisí na dávce (viz body 4.4 a 5.1).

Přerušení léčby

S náhlým přerušením léčby přípravkem Bosentan Abdi u pacientů s plicní arteriální hypertenzí jsou jen omezené zkušenosti. Nebyly pozorovány žádné známky akutního „rebound“ efektu. Aby se zabránilo možnému výskytu nežádoucího klinického zhoršení v důsledku potenciálního „rebound“ efektu, je třeba zvážit postupné snižování dávky (snížení dávky na polovinu po dobu 3 až 7 dní). Během období ukončování léčby je doporučeno intenzivnější monitorování. Pokud je přijato rozhodnutí přípravek Bosentan Abdi vysadit, má vysazení probíhat postupně během zavádění alternativní terapie.

Systémová skleróza s probíhajícím vředovým onemocněním prstů

Léčbu má zahajovat a sledovat pouze lékař, který má zkušenosti s léčbou systémové sklerózy. K balení je přiložena Výstražná karta pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které pacienti musí znát před zahájením léčby přípravkem Bosentan Abdi a během ní.

Dospělí

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

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

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

Pediatrická populace

Neexistují žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientů do 18 let věku. U malých dětí s tímto onemocněním nejsou k dispozici o přípravku Bosentan Abdi žádné farmakokinetické údaje.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater je přípravek Bosentan Abdi kontraindikován (viz body 4.3, 4.4 a 5.2). U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (tedy třídy A podle Child-Pugha) není úprava dávky nutná (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

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

Starší pacienti

U pacientů od 65 let věku není úprava dávky nutná.

Způsob podání

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

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Středně těžká až těžká porucha funkce jater, tedy třída B nebo C podle Child-Pugha (viz bod 5.2)
- Výchozí hodnoty jaterních aminotransferáz, tedy aspartátaminotransferázy (AST) a/nebo alaninaminotransferázy (ALT) vyšší než trojnásobek horní meze normálního rozsahu (HLN; viz bod 4.4)
- Současné užívání cyklosporinu A (viz bod 4.5)
- Těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Ženy ve fertilním věku nepoužívající spolehlivou antikoncepční metodu (viz body 4.4, 4.5 a 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinnost přípravku Bosentan Abdi nebyla stanovena u pacientů s těžkou plicní arteriální hypertenzí. Při zhoršení klinického stavu je třeba zvážit přechod na terapii doporučenou při pokročilých stádiích onemocnění (např. epoprostenol) (viz bod 4.2).

U pacientů s plicní arteriální hypertenzí stupně I podle funkční klasifikace WHO nebyl stanoven poměr přínosů a rizik.

Přípravek Bosentan Abdi má být nasazen pouze v případě systémového systolického krevního tlaku vyššího než 85 mmHg.

U přípravku Bosentan Abdi nebyl prokázán příznivý účinek na hojení stávajících digitálních ulcerací.

Jaterní funkce

Zvýšení hladin jaterních aminotransferáz, tedy aspartátaminotransferázy a alaninaminotransferázy (AST a/nebo ALT), ve spojitosti s bosentanem je závislé na velikosti dávky. Změny hladin jaterních enzymů obvykle nastávají během prvních 26 týdnů léčby, mohou ale v průběhu léčby nastat i později (viz bod 4.8). Toto zvýšení může být částečně důsledkem kompetitivní inhibice eliminace žlučových solí z hepatocytů, do výskytu poruch jaterní funkce jsou ale pravděpodobně zapojeny ještě další mechanismy, které dosud nebyly jasně určeny. Není vyloučena akumulace bosentanu v hepatocytech, která vede k cytolyze s potenciálním těžkým poškozením jater, případně nějaký imunologický mechanismus. Byly hlášeny vzácné případy autoimunitní hepatitidy s latencí několika měsíců až let. Riziko poruchy funkce jater může být také zvýšeno v případech, kdy jsou současně s bosentanem podávány léčivé přípravky, které jsou inhibitory exportní pumpy žlučových solí, např. rifampicin, glibenklamid nebo cyklosporin A (viz body 4.3 a 4.5), k dispozici jsou ale pouze omezené údaje.

Před zahájením léčby přípravkem Bosentan Abdi a poté po dobu trvání léčby v měsíčních intervalech musí být měřeny hladiny jaterních aminotransferáz. Hladiny jaterních aminotransferáz musí být navíc změřeny 2 týdny po jakémkoli zvýšení dávky.

Doporučení pro případ zvýšení hladin ALT/AST

Hladiny ALT/AST

> 3 a \leq 5 \times HLN

Doporučení týkající se léčby a sledování

Proveďte potvrzení pomocí dalšího jaterního testu; v případě potvrzení je o pokračujícím užívání přípravku Bosentan Abdi, případně ve snížené dávce, nebo o ukončení jeho podávání třeba rozhodnout individuálně (viz bod 4.2). Pokračujte v monitorování hladin aminotransferáz minimálně každé 2 týdny. Jestliže se hladiny aminotransferáz vrátí na hodnoty před léčbou, pokračování v léčbě přípravkem Bosentan Abdi nebo její opětovné nasazení na základě níže popsanych podmínek se musí zvážit.

> 5 a \leq 8 \times HLN

Proveďte potvrzení pomocí dalšího jaterního testu; v případě potvrzení ukončete léčbu a monitorujte hladiny aminotransferáz minimálně každé 2 týdny. Jestliže se hladiny aminotransferáz vrátí na hodnoty před léčbou, zvažte opětovné nasazení přípravku Bosentan Abdi na základě níže popsanych podmínek.

> 8 \times HLN

Léčba musí být ukončena a o opětovném nasazení přípravku Bosentan Abdi nelze uvažovat.

V případě přidružených klinických symptomů poškození jater nebo autoimunitní hepatitidy, tedy nauzey, zvracení, horečky, bolesti břicha, žloutenky, neobvyklé letargie či únavy, syndromu podobného chřipce (bolesti kloubů, bolesti svalů, horečky), musí být léčba ukončena a o opětovném nasazení přípravku Bosentan Abdi nelze uvažovat.

Opětovné nasazení léčby

O opětovném nasazení léčby přípravkem Bosentan Abdi se má uvažovat pouze tehdy, jestliže potenciální přínosy léčby přípravkem Bosentan Abdi převáží potenciální rizika a hladiny jaterních aminotransferáz jsou v rozmezí hodnot před léčbou. Je doporučeno řídit se radou hepatologa.

Opětovné nasazení léčby musí probíhat podle pokynů uvedených v bodě 4.2. **Hladiny aminotransferáz je poté nutno zkontrolovat do 3 dnů od opětovného nasazení, znovu po dalších 2 týdnech a potom podle výše uvedených doporučení.**

HLN = horní limit normálu

Koncentrace hemoglobinu

Léčba bosentanem byla spojena s poklesem koncentrace hemoglobinu, závislým na dávce (viz bod 4.8). Ve studiích kontrolovaných placebem nebylo na dávce bosentanu závislé snížení koncentrace hemoglobinu progresivní a po prvních 4–12 týdnech léčby se stabilizovalo. Koncentrace hemoglobinu je doporučeno zkontrolovat před zahájením léčby, jednou měsíčně během prvních 4 měsíců a poté čtvrtletně. Jestliže nastane klinicky relevantní pokles koncentrace hemoglobinu, je třeba provést další hodnocení a šetření s cílem zjistit příčinu a potřebu specifické léčby. V období po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy anemie, které vyžadovaly transfuzi červených krvinek (viz bod 4.8).

Ženy ve fertilním věku

Protože Bosentan Abdi může způsobit neúčinnost hormonální antikoncepce a vzhledem k riziku zhoršení plicní arteriální hypertenze při těhotenství a také vzhledem k teratogenním účinkům sledovaným u zvířat:

- u žen ve fertilním věku nesmí být léčba přípravkem Bosentan Abdi započata, pokud nepoužívají spolehlivou antikoncepci a pokud není výsledek těhotenského testu před terapií negativní
- hormonální antikoncepce se během léčby přípravkem Bosentan Abdi nesmí používat jako jediná metoda antikoncepce
- během léčby přípravkem Bosentan Abdi je doporučeno provádět každý měsíc těhotenské testy, které umožní časně zjištění těhotenství.

Další informace viz body 4.5 a 4.6.

Plicní venookluzivní nemoc

U vazodilatátorů (hlavně prostacyklinů) použitých u pacientů s plicní venookluzivní nemocí byly hlášeny případy plicního edému. Pokud se během podávání přípravku Bosentan Abdi u pacientů s plicní arteriální hypertenzí objeví známky plicního edému, je třeba zvážit možnost přidružené plicní venookluzivní nemoci. V období po uvedení na trh byly vzácně hlášeny případy plicního edému u pacientů užívajících přípravek Bosentan Abdi, u nichž bylo podezření na diagnózu plicní venookluzivní nemoci.

Pacienti s plicní arteriální hypertenzí se současným selháním levé komory

U pacientů s plicní hypertenzí a současnou poruchou funkce levé komory nebyla provedena žádná specifická studie. V jedné placebem kontrolované studii (studii AC-052-301/302 [ENABLE 1 a 2]) bylo ale léčeno 1 611 pacientů (804 bosentanem a 807 placebem) s těžkým chronickým srdečním selháním (CHF) se střední dobou trvání léčby 1,5 roku. V této studii nastala během prvních 4–8 týdnů léčby bosentanem zvýšená incidence hospitalizace z důvodu chronického srdečního selhání, což mohlo být důsledkem retence tekutin. V této studii se retence tekutin projevovala časným přírůstkem tělesné hmotnosti, sníženou koncentrací hemoglobinu a zvýšeným výskytem otoku dolních končetin. Na konci této studie neexistoval mezi pacienty léčenými bosentanem a pacienty léčenými placebem žádný rozdíl v celkové míře hospitalizace kvůli srdečnímu selhání ani v mortalitě. Proto je doporučeno, aby u pacientů byly monitorovány známky retence tekutin (např. přírůstek tělesné hmotnosti), zejména pokud pacient současně trpí těžkou systolickou dysfunkcí. Pokud se takové známky objeví, je doporučeno zahájit léčbu diuretiky, případně zvýšit dávku diuretik již podávaných. Léčbu diuretiky je třeba zvážit u pacientů, kteří vykazují známky retence tekutin již před zahájením léčby přípravkem Bosentan Abdi.

Plicní arteriální hypertenze spojená s infekcí HIV

S používáním přípravku Bosentan Abdi u pacientů s plicní arteriální hypertenzí ve spojitosti s infekcí HIV, léčených antiretrovirovými léčivými přípravky, jsou jen omezené zkušenosti z klinických studií

(viz bod 5.1). Studie interakce mezi bosentanem a lopinavirem + ritonavirem u zdravých subjektů ukázala zvýšené koncentrace bosentanu v plazmě s maximální hladinou během prvních 4 dnů léčby (viz bod 4.5). Při zahájení léčby přípravkem Bosentan Abdi u pacientů, kteří potřebují ritonavirem potencionované inhibitory proteáz, má být pečlivě monitorována pacientova snášenlivost přípravku Bosentan Abdi, přičemž zvláštní pozornost má být na počátku iniciační fáze věnována riziku hypotenze a testům jaterních funkcí. Když se bosentan používá v kombinaci s antiretrovirovými léčivými přípravky, nelze vyloučit zvýšené dlouhodobé riziko jaterní toxicity a nežádoucích hematologických účinků. V důsledku potenciálních interakcí v souvislosti s indukčním účinkem bosentanu na CYP450 (viz bod 4.5), který by mohl ovlivnit účinnost antiretrovirové terapie, u těchto pacientů má být rovněž pečlivě monitorována jejich infekce HIV.

Plicní hypertenze sekundární k chronické obstrukční plicní nemoci (COPD)

Bezpečnost a snášenlivost bosentanu byla zkoumána v explorativní nekontrolované 12týdenní studii s 11 pacienty s plicní hypertenzí sekundární k těžké chronické obstrukční plicní nemoci (stadia III podle klasifikace GOLD). Bylo pozorováno zvýšení minutové ventilace a snížení saturace kyslíkem a nejčastějším nežádoucím účinkem byla dušnost, která po vysazení bosentanu odezněla.

Současné užívání s jinými léčivými přípravky

Současné podávání přípravku Bosentan Abdi s cyklosporinem A je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5).

Současné podávání přípravku Bosentan Abdi s glibenklamidem, flukonazolem a rifampicinem se nedoporučuje. Další informace viz bod 4.5.

Je třeba se vyhnout současnému podávání jak inhibitoru CYP3A4, tak inhibitoru CYP2C9 s přípravkem Bosentan Abdi (viz bod 4.5).

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bosentan je induktorem izoenzymů cytochromu P450 (CYP) CYP2C9 a CYP3A4. *In vitro* údaje naznačují také indukci CYP2C19. Při současném podávání přípravku Bosentan Abdi proto dojde ke snížení plazmatických koncentrací látek metabolizovaných těmito izoenzymy. Je třeba vzít v úvahu možnost změny účinnosti léčivých přípravků metabolizovaných těmito izoenzymy. Po zahájení současné léčby přípravkem Bosentan Abdi, změně dávky nebo jejím vysazení může být u těchto přípravků nutná úprava dávkování.

Bosentan je metabolizován izoenzymy CYP2C9 a CYP3A4. Inhibice těchto izoenzymů může zvýšit koncentraci bosentanu v plazmě (viz ketokonazol). Vliv inhibitorů CYP2C9 na koncentraci bosentanu nebyl studován. Tuto kombinaci je třeba používat s opatrností.

Flukonazol a další inhibitory CYP2C9 a CYP3A4: Současné podávání s flukonazolem, který inhibuje hlavně CYP2C9, ale do určité míry také CYP3A4, by mohlo vést k velkému zvýšení koncentrací bosentanu v plazmě. Tato kombinace není doporučena. Ze stejného důvodu není doporučeno současné podávání jak silného inhibitoru CYP3A4 (například ketokonazolu, itrakonazolu nebo ritonaviru), tak inhibitoru CYP2C9 (například vorikonazolu) s přípravkem Bosentan Abdi.

Cyklosporin A: Současné podávání přípravku Bosentan Abdi a cyklosporinu A (inhibitoru kalcineurinu) je kontraindikováno (viz bod 4.3). V případech současného podávání byly počáteční minimální koncentrace bosentanu přibližně 30krát vyšší než koncentrace naměřené po samotném bosentanu.. V rovnovážném stavu byly koncentrace bosentanu v plazmě třikrát až čtyřikrát vyšší než u bosentanu samotného. Mechanismus této interakce spočívá s nejvyšší pravděpodobností

v cyklosporinem navozené inhibici vychytávání bosentanu do hepatocytů, zprostředkovaného transportními proteiny. Koncentrace cyklosporinu A (substrátu CYP3A4) v krvi se snížily přibližně o 50 %. To je pravděpodobně způsobeno indukci CYP3A4 navozenou bosentanem.

Takrolimus, sirolimus: Současné podávání takrolimu nebo sirolimu a přípravku Bosentan Abdi nebylo u člověka studováno, nicméně současné podávání takrolimu nebo sirolimu a přípravku Bosentan Abdi může vést ke zvýšeným koncentracím bosentanu v plazmě analogicky jako u současného podávání s cyklosporinem A. Současné užívání přípravku Bosentan Abdi může snížit koncentrace takrolimu a sirolimu v plazmě. Proto nelze současné užívání přípravku Bosentan Abdi a takrolimu nebo sirolimu doporučit. U pacientů, kteří tuto kombinaci potřebují, mají být pečlivě monitorováni nežádoucí účinky spojené s přípravkem Bosentan Abdi a koncentrace takrolimu a sirolimu v krvi.

Glibenklamid: Současné podávání 125 mg bosentanu dvakrát denně po dobu 5 dnů snížilo koncentrace glibenklamidu (substrátu CYP3A4) v plazmě o 40 % s potenciálním významným snížením hypoglykemického účinku. Snížily se také koncentrace bosentanu v plazmě o 29 %. U pacientů dostávajících současnou terapii byl také pozorován zvýšený výskyt vzestupu hladin aminotransferáz. Jak glibenklamid, tak bosentan inhibují exportní pumpu žlučových solí, což by mohlo vysvětlit zvýšenou hladinu aminotransferáz. V tomto kontextu se tato kombinace nemá používat. U jiných derivátů sulfonylmočoviny nejsou dostupné žádné údaje o lékových interakcích.

Rifampicin: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně 9 zdravým subjektům po dobu 7 dnů spolu s rifampicinem, silným induktorem CYP2C9 a CYP3A4, vedlo ke snížení koncentrací bosentanu v plazmě o 58 % a v jednotlivých případech toto snížení mohlo dosahovat téměř 90 %. V důsledku toho lze při současném podávání s rifampicinem očekávat významně snížený účinek bosentanu. Současné podávání rifampicinu s přípravkem Bosentan Abdi se nedoporučuje. U dalších induktorů CYP3A4, např. karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu a třezalky tečkované, údaje chybí, očekává se ale, že jejich současné podávání povede ke snížené systémové expozici bosentanu. Nelze vyloučit klinicky významné snížení účinnosti.

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

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

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

Hormonální kontraceptiva: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů s jednou dávkou perorálního antikoncepčního přípravku obsahujícího norethisteron 1 mg + ethinylestradiol 35 µg snížilo AUC (plochu pod křivkou koncentrace) u norethisteronu o 14 % a u ethinylestradiolu o 31 %. Snížení expozice však u jednotlivých subjektů činilo až 56 %, respektive

66 %. Proto není samotná hormonální antikoncepce, bez ohledu na cestu podání (tedy perorální, injekční, transdermální nebo implantabilní formou), pokládána za spolehlivou antikoncepční metodu (viz body 4.4 a 4.6).

Warfarin: Současné podávání bosentanu 500 mg dvakrát denně po dobu 6 dní snížilo plazmatickou koncentraci S-warfarinu (substrátu CYP2C9) o 29 % a také R-warfarinu (substrátu CYP3A4) o 38 %. Klinické zkušenosti se současným podáváním bosentanu s warfarinem u pacientů s plicní arteriální hypertenzí neukázaly klinicky relevantní změny mezinárodního normalizovaného poměru (INR) nebo dávky warfarinu (na začátku versus na konci klinických studií).

Četnost změn dávkování warfarinu v průběhu studií v důsledku změn INR nebo v důsledku nežádoucích účinků však byla u pacientů léčených bosentanem i u pacientů, kterým bylo podáváno placebo, podobná. Při nasazení bosentanu není nutná úprava dávkování warfarinu ani podobných perorálních antikoagulancií, je však doporučeno intenzivnější monitorování INR, zejména během období zahájení užívání bosentanu a zvyšování jeho dávky.

Simvastatin: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně po dobu 5 dnů snížilo plazmatickou koncentraci simvastatinu (substrátu CYP3A4) o 34 % a jeho β -hydroxykyseliny jako aktivního metabolitu o 46 %. Koncentrace bosentanu v plazmě nebyly současným užíváním simvastatinu ovlivněny. Je třeba zvážit monitorování hladin cholesterolu a následnou úpravu dávkování.

Ketokonazol: Současné podávání bosentanu 62,5 mg dvakrát denně po dobu 6 dnů spolu s ketokonazolem, silným inhibitorem CYP3A4, zvýšilo koncentrace bosentanu v plazmě přibližně dvojnásobně. Úprava dávkování přípravku Bosentan Abdi není pokládána za nutnou. Třebaže to nebylo prokázáno ve studiích *in vivo*, podobná zvýšení koncentrací bosentanu v plazmě se očekávají i u dalších silných inhibitorů CYP3A4 (například itraconazolu nebo ritonaviru). Při kombinaci s inhibitorem CYP3A4 však u pacientů, kteří jsou pomalí metabolizátoři CYP2C9, hrozí riziko většího zvýšení koncentrací bosentanu v plazmě; to by mohlo vést k potenciálním škodlivým nežádoucím účinkům.

Epoprostenol: Omezené údaje získané ze studie (AC-052-356 [BREATHE-3]), v níž 10 pediatrických pacientů dostávalo kombinaci bosentanu a epoprostenolu, ukazují, že po podání jak jediné dávky, tak více dávek byly hodnoty C_{max} a AUC bosentanu u pacientů s kontinuální infuzí epoprostenolu i bez ní podobné (viz bod 5.1).

Sildenafil: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně (v rovnovážném stavu) spolu se sildenafilem 80 mg třikrát denně (v rovnovážném stavu) po dobu 6 dnů u zdravých dobrovolníků vedlo k poklesu hodnoty AUC u sildenafilu o 63 % a ke zvýšení hodnoty AUC u bosentanu o 50 %. V případě současného podávání je doporučena opatrnost.

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

Digoxin: Současné podávání bosentanu 500 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů spolu s digoxinem snížilo u digoxinu hodnotu AUC o 12 %, hodnotu C_{max} o 9 % a hodnotu C_{min} o 23 %. Mechanismem této interakce může být indukce P-glykoproteinu. Tato interakce pravděpodobně není klinicky významná.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (teratogenitu, embryotoxicitu, viz bod 5.3). O použití přípravku Bosentan Abdi u těhotných žen neexistují spolehlivé údaje. Možné riziko pro člověka je stále neznámé. Přípravek Bosentan Abdi je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku

Před zahájením léčby přípravkem Bosentan Abdi u žen ve fertilním věku je třeba zkontrolovat, že žena není těhotná, poskytnout vhodné poradenství ohledně spolehlivých metod antikoncepce a zahájit spolehlivou antikoncepci. Pacientky i předepisující lékaři si musí uvědomit, že v důsledku potenciálních farmakokinetických interakcí může přípravek Bosentan Abdi způsobit neúčinnost hormonální antikoncepce (viz bod 4.5). Ženy ve fertilním věku proto nesmí používat hormonální antikoncepci (zahrnující perorální, injekční, transdermální a implantabilní formy) jako jedinou antikoncepční metodu, ale musí používat ještě další nebo alternativní spolehlivou metodu antikoncepce. Pokud se u jednotlivých pacientek vyskytnou jakékoli pochybnosti o tom, jaké doporučení by jim ohledně antikoncepce mělo být poskytnuto, je doporučena konzultace s gynekologem. Kvůli možnosti selhání hormonální antikoncepce během léčby přípravkem Bosentan Abdi a také s vědomím rizika vážného zhoršení plicní hypertenze při těhotenství je během léčby přípravkem Bosentan Abdi doporučeno provádět každý měsíc těhotenské testy, které umožní časné zjištění těhotenství.

Kojení

Údaje z kazuistiky popisují přítomnost bosentanu v lidském mateřském mléce v nízké koncentraci. Nejsou k dispozici dostatečné informace o účincích bosentanu na kojené dítě. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Kojení se během léčby přípravkem Bosentan Abdi nedoporučuje.

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly testikulární účinky (viz bod 5.3). V klinické studii zjišťující účinky bosentanu na testikulární funkce u mužských pacientů s PAH mělo šest z 24 subjektů (25 %) sníženou koncentraci spermií nejméně o 50 % oproti výchozí hodnotě po 6 měsících léčby bosentanem. Na základě těchto zjištění a předklinických údajů nelze vyloučit, že by bosentan mohl mít u mužů škodlivé účinky na spermatogenezi. U chlapců nelze po léčbě bosentanem vyloučit dlouhodobý vliv na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící přímý účinek přípravku Bosentan Abdi na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nicméně přípravek Bosentan Abdi může způsobit hypotenzi s příznaky jako závratě, rozmazané vidění nebo synkopa, které by mohly ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Ve 20 placebem kontrolovaných studiích, provedených u řady terapeutických indikací, bylo celkem 2 486 pacientů léčeno bosentanem při denní dávce v rozmezí od 100 mg do 2 000 mg a 1 838 pacientů dostávalo placebo. Průměrná doba trvání léčby činila 45 týdnů. Nežádoucí účinky byly definovány jako příhody vyskytující se u nejméně 1 % pacientů léčených bosentanem a s frekvencí o nejméně 0,5 % vyšší než u placeba. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou bolest hlavy (11,5 %), otok/retence tekutin (13,2 %), abnormální výsledky testů jaterních funkcí (10,9 %) a anémie/pokles hladiny hemoglobinu (9,9 %).

Léčba bosentanem byla spojena se zvýšením hladin jaterních aminotransferáz závislým na dávce a s poklesem koncentrace hemoglobinu (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky sledované ve 20 placebem kontrolovaných studiích bosentanu a po uvedení přípravku na trh jsou klasifikovány podle četnosti výskytu za použití následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci každé skupiny četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti. Nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly v nežádoucích účincích mezi celkovým souborem údajů a schválenými indikacemi.

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Anemie, pokles hladiny hemoglobinu (viz bod 4.4)
	Není známo	Anemie nebo pokles hladiny hemoglobinu vyžadující transfuzi červených krvinek ¹
	Méně časté	Trombocytopenie ¹
	Méně časté	Neutropenie, leukopenie ¹
Poruchy imunitního systému	Časté	Reakce z přecitlivělosti (zahrnující dermatitidu, svědění a vyrážku) ²
	Vzácné	Anafylaxe a/nebo angioedém ¹
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy ³
	Časté	Synkopa ^{1, 4}
Poruchy oka	Není známo	Rozmazané vidění ¹
Srdeční poruchy	Časté	Palpitace ^{1,4}
Cévní poruchy	Časté	Zrudnutí
	Časté	Hypotenze ^{1, 4}
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Nosní kongesce ¹
Gastrointestinální poruchy	Časté	Refluxní choroba jícnu Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Abnormální testy jaterních funkcí (viz bod 4.4)
	Méně časté	Zvýšené hladiny aminotransferáz ve spojení s hepatitidou (včetně možných exacerbací stávající hepatitidy) a/nebo žloutenka ¹ (viz bod 4.4)
	Vzácné	Jaterní cirhóza, selhání jater, autoimunitní hepatitida ¹
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Erytém
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Edém, retence tekutin ⁵

¹ Údaje získané po uvedení přípravku na trh, frekvence jsou založeny na statistickém modelu z údajů z placebem kontrolovaných studií.

² Reakce z přecitlivělosti byly hlášeny u 9,9 % pacientů užívajících bosentan a 9,1 % pacientů užívajících placebo.

³ Bolest hlavy byla hlášena u 11,5 % pacientů užívajících bosentan a 9,8 % pacientů užívajících placebo.

⁴ Tyto typy reakcí mohou být také spojeny s průvodním onemocněním.

5 Otok a retence tekutin byly hlášeny u 13,2 % pacientů užívajících bosentan a 10,9 % pacientů užívajících placebo.

V období po uvedení na trh byly po dlouhodobé terapii přípravkem Bosentan Abdi u pacientů s vícečetnými přidruženými onemocněními a terapiemi více léčivými přípravky hlášeny vzácné případy nevysvětlené jaterní cirhózy. Vzácně byly také hlášeny případy selhání jater a autoimunitní hepatitidy s latencí několika měsíců až let. Tyto případy zdůrazňují význam přísného dodržování měsíčního plánu monitorování jaterních funkcí po dobu trvání léčby přípravkem Bosentan Abdi (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Nekontrolované klinické studie u pediatrických pacientů

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

Souhrnná analýza nekontrolovaných pediatrických studií provedených u PAH s bosentanem v dávce 32 mg ve formě dispergovatelných tablet (FUTURE 1/2, FUTURE 3/prodloužení) zahrnovala celkem 100 dětí léčených bosentanem v dávce 2 mg/kg dvakrát denně (n=33), 2 mg/kg třikrát denně (n=31) nebo 4 mg/kg dvakrát denně (n=36). Při zařazení bylo šest pacientů ve věku 3 měsíce až 1 rok, 15 dětí bylo ve věku v rozmezí 1 rok a méně než 2 roky a 79 dětí bylo ve věku 2 až 12 let. Střední hodnota doby trvání léčby byla 71,8 týdne (rozmezí 0,4 až 258 týdnů).

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

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

Abnormální výsledky laboratorních testů

Abnormální výsledky jaterních testů

V klinickém programu se obecně objevovala na dávce závislá zvýšení hladin jaterních aminotransferáz během prvních 26 týdnů léčby, která se obvykle vyvinula postupně a byla většinou asymptomatická. V období po uvedení na trh byly hlášeny vzácné případy jaterní cirhózy a selhání jater.

Mechanismus tohoto nežádoucího účinku není jasný. Tato zvýšení hladin aminotransferáz se mohou při pokračující terapii udržovací dávkou přípravku Bosentan Abdi nebo po snížení dávky samovolně vrátit k výchozím hodnotám, nicméně někdy může být nutné léčbu přerušit nebo ukončit (viz bod 4.4).

Ve 20 integrovaných, placebem kontrolovaných studiích bylo pozorováno zvýšení hladin jaterních aminotransferáz na ≥ 3 násobek horního limitu normálního rozsahu (HLN) u 11,2 % pacientů léčených bosentanem ve srovnání s 2,4 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. U 3,6 % pacientů léčených bosentanem a u 0,4 % pacientů, kteří dostávali placebo, byl pozorován vzestup na ≥ 8 násobek hodnoty HLN. U 0,2 % (5 pacientů) léčených bosentanem a u 0,3 % (6 pacientů), kteří dostávali placebo, souvisel vzestup hladin aminotransferáz se zvýšenou hladinou bilirubinu (≥ 2 x HLN) bez důkazu biliární obstrukce.

V souhrnné analýze provedené u 100 dětí s PAH z nekontrolovaných pediatrických studií FUTURE 1/2 a FUTURE 3/prodloužení, byla zvýšení hladin jaterních aminotransferáz ≥ 3 x HLN pozorována u 2 % pacientů.

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

Hemoglobin

V placebem kontrolovaných studiích u dospělých bylo hlášeno snížení koncentrace hemoglobinu z výchozí hodnoty na hodnotu nižší než 10 g/dl u 8,0 % pacientů léčených bosentanem a u 3,9 % pacientů, kteří dostávali placebo, (viz bod 4.4).

V souhrnné analýze provedené u 100 dětí s PAH z nekontrolovaných pediatrických studií FUTURE 1/2 a FUTURE 3/prodloužení byl u 10,0 % pacientů hlášen pokles koncentrací hemoglobinu z výchozích hodnot na méně než 10 g/dl. K poklesu pod 8 g/dl nedošlo.

Ve studii FUTURE-4 se během léčby u 6 ze 13 novorozenců s PPHN léčených bosentanem vyskytl pokles hemoglobinu z výchozích hodnot v rámci referenčního rozmezí na hodnoty nižší než je spodní limit normálu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

Webové stránky: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Bosentan byl podáván v jednotlivých dávkách zdravým jedincům až do množství 2 400 mg a pacientům s jiným onemocněním než plicní hypertenzí až do množství 2 000 mg/den po dobu 2 měsíců. Nejčastějším nežádoucím účinkem byly bolesti hlavy mírné až střední intenzity.

Silné předávkování může mít za následek výraznou hypotenzi, která vyžaduje aktivní kardiovaskulární podporu. V období po uvedení na trh byl hlášen jeden případ předávkování množstvím 10 000 mg přípravku Bosentan Abdi, které užil dospívající pacient mužského pohlaví. Měl příznaky nauzey, zvracení, hypotenze, závratí, pocení a rozmazaného vidění. Zcela se zotavil během 24 hodin při podpoře krevního tlaku. Poznámka: bosentan se dialýzou neodstraňuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná antihypertenziva, ATC kód: C02KX01

Mechanismus účinku

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

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

Bosentan soutěží s vazbou ET-1 a jiných ET peptidů na receptory ET_A i ET_B, přičemž afinita k receptorům ET_A (K_i = 4,1–43 nanomolů) je mírně vyšší než afinita k receptorům ET_B (K_i = 38–730 nanomolů). Bosentan je specifickým antagonistou receptorů ET a na jiné receptory se neváže.

Účinnost

Zvířecí modely

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

Účinnost u dospělých pacientů s plicní arteriální hypertenzí

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

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

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla pro každou studii změna vzdálenosti dosažené šestiminutovou chůzí ve 12. týdnu v první studii a v 16. týdnu ve druhé studii. V obou studiích vyvolalo podávání bosentanu významné zvýšení zátěžové kapacity. V primárním cílovém parametru každé studie činilo prodloužení vzdálenosti chůze oproti výchozí hodnotě po korekci na placebo 76 metrů (p = 0,02; t-test), respektive 44 metrů (p = 0,0002; Mannův-Whitneyův U test). Rozdíly mezi dvěma skupinami léčenými dávkou 125 mg dvakrát denně a 250 mg dvakrát denně nebyly statisticky významné, nicméně ve skupině, které byla podávána dávka 250 mg dvakrát denně, existoval trend směrem ke zlepšení zátěžové kapacity.

U podsouboru populace pacientů bylo zlepšení ušlé vzdálenosti znatelné po 4 týdnech terapie, nepochybně evidentní po 8 týdnech terapie a udrželo se až do 28 týdnů dvojité zaslepené terapie.

V retrospektivní analýze respondentů, založené na změnách ušlé vzdálenosti, funkční klasifikaci podle WHO a dušnosti u 95 pacientů randomizovaných do skupiny, která v placebem kontrolovaných studiích dostávala bosentan 125 mg dvakrát denně, bylo zjištěno, že v 8. týdnu došlo u 66 pacientů ke zlepšení, 22 pacientů bylo stabilizovaných a u 7 pacientů došlo ke zhoršení. Z 22 pacientů, kteří byli v 8. týdnu stabilizováni, došlo u 6 pacientů v 12./16. týdnu ke zlepšení a u 4 pacientů ke zhoršení oproti výchozí hodnotě. Ze 7 pacientů, u kterých došlo 8. týden ke zhoršení, došlo v 12./16. týdnu u 3 pacientů ke zlepšení a u 4 pacientů ke zhoršení oproti výchozí hodnotě.

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

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

V randomizované, dvojité zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované studii (AC-052-364; [EARLY]) dostávalo 185 pacientů s PAH stupně II podle funkční klasifikace WHO (s průměrnou výchozí hodnotou vzdálenosti dosažené šestiminutovou chůzí 435 m) po dobu 4 týdnů bosentan 62,5 mg dvakrát denně a poté 125 mg dvakrát denně ($n = 93$), případně po dobu 6 měsíců placebo ($n = 92$). Do studie byli zařazeni pacienti, kteří pro PAH dosud nebyli léčeni ($n = 156$) nebo užívali stabilní dávku sildenafilu ($n = 29$). Přidruženými primárními cílovými parametry byly procentuální změna plicní vaskulární rezistence (PVR) oproti výchozí hodnotě a změna vzdálenosti dosažené šestiminutovou chůzí oproti výchozí hodnotě po šesti měsících v porovnání se skupinou, která dostávala placebo. Následující tabulka uvádí analýzy předem specifikované v protokolu.

	PVR (dyn. s/cm ⁵)		Vzdálenost při šestiminutové chůzi (m)	
	Placebo (n = 88)	Bosentan (n = 80)	Placebo (n = 91)	Bosentan (n = 86)
Výchozí hodnota; průměr (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Změna oproti výchozí hodnotě; průměr (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Léčebný účinek	-22,6 %		19	
Meze intervalu 95% spolehlivosti (95% CL)	-34, -10		-4, 42	
Hladina statistické významnosti p	<0,0001		0,0758	

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

Léčba bosentanem byla spojena se snížením míry klinického zhoršení, definované jako kombinovaný parametr složený z progresu symptomů, hospitalizace pro PAH nebo úmrtí ve srovnání s placebem (poměrné snížení rizika 77 %, 95% interval spolehlivosti 20–94 %, $p = 0,0114$). Hlavní složkou léčebného účinku bylo zlepšení komponenty progresu symptomů. Ve skupině léčené bosentanem došlo kvůli zhoršení PAH k jedné hospitalizaci a v placebové skupině ke třem hospitalizacím.

V průběhu šestiměsíční dvojitě zaslepené studie bylo v každé z obou sledovaných skupin zaznamenáno pouze po jednom úmrtí, závěry ve smyslu přežívání nelze proto vyvodit.

Ode všech 173 pacientů, kteří byli léčeni bosentanem v kontrolované fázi a/nebo kteří přešli z placeba na bosentan v otevřené části prodloužené fáze studie EARLY, byly získány dlouhodobé údaje. Průměrná doba trvání léčby bosentanem byla $3,6 \pm 1,8$ roku (až 6,1 roku), přičemž 73 % pacientů bylo léčeno nejméně 3 roky a 62 % nejméně 4 roky. Pacienti mohli být v otevřené prodloužené části studie léčeni dalšími léky proti PAH podle potřeby. U většiny pacientů byla diagnostikována idiopatická nebo dědičná plicní arteriální hypertenze (61 %). Celkem 78 % pacientů zůstalo ve funkční třídě II podle WHO. Odhady přežití podle Kaplan-Meiera činily 90 % po 3 letech, respektive 85 % po 4 letech od zahájení léčby. Ve stejných časech nebylo u 88 % a 79 % pacientů zaznamenáno zhoršení PAH (definované jako úmrtí ze všech příčin, transplantace plic, síňová septostomie nebo zahájení léčby intravenózními nebo subkutánními prostanoidy). Relativní přínos předchozí léčby placebem ve dvojitě zaslepené fázi a přínos jiných medikací nasazených v otevřené prodloužené části nejsou známy.

V prospektivní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (AC-052-405 [BREATHE-5]) dostávali pacienti s plicní arteriální hypertenzí stupně III podle funkční klasifikace WHO a Eisenmengerovým syndromem sdruženým s vrozeným srdečním onemocněním po 4 týdny bosentan 62,5 mg dvakrát denně a poté po dobu dalších 12 týdnů 125 mg dvakrát denně ($n = 37$, z nichž 31 mělo obousměrný zkrat převážně zprava doleva). Primárním cílem bylo prokázat, že bosentan nezhoršuje hypoxemii. Po 16 týdnech se průměrná saturace kyslíkem u skupiny užívající bosentan zvýšila o 1,0 % (95% interval spolehlivosti; 0,7–2,8 %) v porovnání se skupinou užívající placebo ($n = 17$ pacientů), což dokazuje, že bosentan nezpůsobil zhoršení hypoxemie. Průměrná plicní vaskulární rezistence byla u skupiny užívající bosentan významně snížena (s převažujícím účinkem pozorovaným u podskupiny pacientů s obousměrným nitrosrdečním zkratem). Průměrné prodloužení vzdálenosti dosažené šestiminutovou chůzí korigované na placebo po 16 týdnech činilo 53 m ($p = 0,0079$), což odráží zlepšení zátěžové kapacity. Dvacet šest pacientů pokračovalo v užívání bosentanu ve 24týdenní otevřené prodloužené fázi (AC-052-409) studie BREATHE-5 (průměrné trvání léčby $24,4 \pm 2,0$ týdne) a účinnost obecně přetrvávala.

U 16 pacientů s PAH stupně III funkční klasifikace podle WHO se současnou infekcí HIV byla provedena otevřená, nekomparativní studie (AC-052-362; [BREATHE-4]). Pacienti byli léčeni po 4 týdny bosentanem 62,5 mg dvakrát denně a poté po dobu dalších 12 týdnů 125 mg dvakrát denně. Po 16 týdnech léčby bylo zjištěno významné zlepšení zátěžové kapacity oproti výchozímu stavu: průměrné prodloužení vzdálenosti dosažené šestiminutovou chůzí činilo 91,4 metru nad průměrných 332,6 metru při výchozím stavu ($p < 0,001$). Pokud jde o účinky bosentanu na účinnost antiretrovirových léků, nelze učinit žádné závěry (viz také bod 4.4).

Nejsou studie, které by prokázaly přínos léčby přípravkem Bosentan Abdi na přežití. Kvalita života však byla dlouhodobě sledována u všech 235 pacientů léčených bosentanem ve dvou stěžejních, placebem kontrolovaných, studiích (AC-052-351 a AC-052-352) a/nebo ve dvou jejich nekontrolovaných otevřených prodlouženích. Průměrná doba expozice bosentanem byla 1,9 roku \pm 0,7 roku; (min: 0,1 roku; max.: 3,3 roku), přičemž pacienti byli sledováni průměrně $2,0 \pm 0,6$ roku. Většina pacientů měla diagnostikovanou primární plicní hypertenzi (72 %) a byla zařazena do třídy III podle funkční klasifikace WHO (84 %). V této celkové populaci byly odhady přežití podle Kaplan-Meiera po 1 roku od zahájení léčby bosentanem 93 % a po 2 letech od zahájení léčby 84 %. Odhady přežití byly nižší v podskupině pacientů s PAH, která vznikla sekundárně k systémové skleróze. Odhady mohou být ovlivněny počáteční léčbou epoprostenolem u 43 z 235 pacientů.

Studie provedené u dětí s plicní arteriální hypertenzí

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentan ve formě potahovaných tablet byl hodnocen v otevřené nekontrolované studii u 19 pediatrických pacientů s plicní arteriální hypertenzí ve věku 3 až 15 let. Tato studie byla původně

navržena jako farmakokinetická studie (viz bod 5.2). Pacienti měli primární plicní hypertenzi (10 pacientů) nebo plicní arteriální hypertenzi související s kongenitální srdeční vadou (9 pacientů) a byli při zahájení studie zařazeni podle funkční klasifikace WHO do stupně II (n = 15 pacientů, 79 %) nebo stupně III (n = 4 pacienti, 21 %). Pacienti byli na dobu dvanácti týdnů rozděleni do tří hmotnostních skupin a podle toho jim byla stanovena výše dávek bosentanu přibližně 2 mg/kg dvakrát denně. Polovina pacientů v každé skupině byla již léčena intravenózně podávaným epoprostenolem a dávka epoprostenolu zůstala konstantní po celou dobu trvání studie.

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

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

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

FUTURE 3 (AC-052-373)

V této otevřené, randomizované studii se 32 mg bosentanem ve formě dispergovatelných tablet bylo 64 dětí se stabilní PAH ve věku od 3 měsíců do 11 let randomizováno do skupiny léčené po dobu 24 týdnů bosentanem v dávce 2 mg/kg dvakrát denně (n = 33) nebo 2 mg/kg třikrát denně (n = 31). 43 dětí (67,2 %) bylo ve věku ≥ 2 roky až 11 let, 15 dětí (23,4 %) bylo ve věku mezi 1 a 2 roky a 6 dětí (9,4 %) bylo ve věku mezi 3 měsíci a 1 rokem. Studie byla primárně navržena jako farmakokinetická studie (viz bod 5.2), přičemž cílové parametry účinnosti byly pouze exploratorní. Etiologie PAH, podle klasifikace Dana Point, zahrnovala idiopatickou PAH (46 %), dědičnou PAH (3 %), PAH související s korektivním chirurgickým zákrokem na srdci (38 %) a PAH-městnavé srdeční selhání související s levo-pravými zkraty, včetně Eisenmengerova syndromu (13 %). Na začátku léčby hodnoceným přípravkem byli pacienti zařazeni podle funkční klasifikace WHO do stupně I (n = 19 pacientů, 29 %), stupně II (n = 27 pacientů, 42 %) nebo stupně III (n = 18 pacientů, 28 %). Při vstupu do studie byli pacienti léčeni léčivými přípravky proti PAH (nejčastěji samotným inhibítorem PDE-5 [sildenafil] [35,9 %], samotným bosentanem [10,9 %] a u 10,9 % pacientů kombinací bosentanem, iloprostu a sildenafilu) a v průběhu studie pokračovali ve své léčbě PAH.

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

transplantace plic nebo hospitalizace kvůli zhoršení PAH) dle Kaplan-Meiera po 24 týdnech byl 96,9 % ve skupině s podáváním dvakrát denně a 96,7 % ve skupině s podáváním třikrát denně.

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

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

FUTURE 4 (AC-052-391)

Šlo o dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou randomizovanou studii u předčasně nebo v termínu narozených novorozenců (gestační věk 36 až 42 týdnů) s PPHN. Pacienti se suboptimální odpovědí na inhalovaný oxid dusnatý (iNO) navzdory nejméně 4 hodinám kontinuální léčby byli léčeni bosentanem ve formě dispergovatelných tablet v dávce 2 mg/kg dvakrát denně (N = 13) nebo placebem (N = 8) podávaným nasogastrickou sondou jako přídatná léčba k iNO do kompletního vysazení iNO nebo do selhání léčby (definované jako potřeba extrakorporální membránové oxygenace [ECMO] nebo nasazení alternativního plicního vasodilatátoru) po dobu maximálně 14 dní. Střední doba expozice hodnocené léčbě byla 4,5 (rozmezí: 0,5 až 10,0) dní ve skupině léčené bosentanem a 4,0 (rozmezí: 2,5 až 6,5) dní ve skupině léčené placebem.

Výsledky u této populace nenaznačily dodatečný přínos bosentanu:

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

Kombinace s epoprostenolem

Kombinace bosentanu a epoprostenolu byla sledována ve dvou studiích: AC-052-355 (BREATHE-2) a AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, paralelně uspořádaná studie bosentanu oproti placebu u 33 pacientů se závažnou plicní arteriální hypertenzí, kteří byli souběžně léčeni epoprostenolem. AC-052-356 byla otevřená, nekontrolovaná studie; 10 z 19 pediatrických pacientů bylo během dvanáctitýdenní studie léčeno souběžně bosentanem a epoprostenolem. Bezpečnostní profil kombinace se nelišil od očekávaného profilu u každého přípravku a kombinovaná terapie byla u dětí i dospělých dobře tolerována. Klinický přínos kombinace nebyl prokázán.

Systémová skleróza s probíhajícím vředovým onemocněním prstů

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

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

Počet nových vředů na prstech od zahájení do skončení studie byl v obou studiích primárním parametrem účinnosti. Léčba bosentanem vedla ve srovnání s placebem k menšímu počtu nových vředů na prstech v průběhu studie. Ve studii AC-052-401 se během 16 týdnů dvojité zaslepené terapie vyvinulo v průměru 1,4 nových vředů na prstech oproti 2,7 nových vředů na prstech ve skupině dostávající placebo ($p = 0,0042$). Ve studii AC-052-331 byly během 24 týdnů dvojité zaslepené terapie odpovídající hodnoty 1,9 oproti 2,7 nových vředů na prstech ($p = 0,0351$). V obou studiích měli pacienti léčení bosentanem nižší pravděpodobnost vývoje nových vředů na prstech v průběhu studie a byla u nich delší doba, než se vyvinul nový vřed na prstech, ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo. Tento účinek bosentanu na snížení počtu nových vředů na prstech byl výraznější u pacientů s četnými vředy na prstech.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti bosentanu byly dokumentovány zejména u zdravých jedinců. Omezené údaje získané od pacientů ukazují, že vystavení vlivu bosentanu u dospělých pacientů s plicní arteriální hypertenzí je přibližně dvakrát větší než u dospělých zdravých jedinců.

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

Absorpce

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

Distribuce

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

Po intravenózní dávce 250 mg byl stanoven distribuční objem (V_{ss}) přibližně 18 litrů.

Biotransformace a eliminace

Po jedné intravenózní dávce 250 mg byla clearance 8,2 l/h. Terminální eliminační poločas ($t_{1/2}$) je 5,4 hodiny.

Při opakovaném podání se koncentrace bosentanu v plazmě postupně snižují na 50 až 65 % koncentrací stanovených po podání jedné dávky. Tento pokles je pravděpodobně důsledkem autoindukce metabolizujících jaterních enzymů. Rovnovážného stavu je dosaženo během 3–5 dní.

Bosentan se metabolizuje v játrech isoenzymy cytochromu P450, CYP2C9 a CYP3A4, a následně se vylučuje do žluče. V moči se najdou méně než 3 % perorálně podané dávky.

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

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

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

Farmakokinetika u zvláštních populací

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

Pediatrická populace

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

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

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

Ve studii AC-052-373 [FUTURE 3], využívající dispergovatelné tablety, byla expozice bosentanu u pacientů léčených dávkou 2 mg/kg dvakrát denně srovnatelná s expozicí ve studii FUTURE 1. V celkové populaci (n = 31) vedla dávka 2 mg/kg dvakrát denně k denní expozici 8535 ng·h/ml; AUC_τ byla 4268 ng·h/ml (CV: 61%). U pacientů mezi 3 měsíci a 2 lety věku byla denní expozice 7879 ng·h/ml; AUC_τ byla 3939 ng·h/ml (CV: 72%). U pacientů mezi 3 měsíci a 1 rokem věku (n = 2) byla AUC_τ 5914 ng·h/ml (CV: 85%) a u pacientů mezi 1 až 2 roky věku (n = 7) byla AUC_τ 3507 ng·h/ml (CV: 70%). U pacientů starších 2 let (n = 22) byla denní expozice 8820 ng·h/ml; AUC_τ byla 4410 ng·h/ml (CV: 58%). Dávkování bosentanu 2 mg/kg třikrát denně expozici nezvyšovalo, denní expozice byla 7275 ng·h/ml, (CV: 83%, n = 27).

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

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

Následky těchto nálezů ohledně hepatotoxicity nejsou známy. Pohlaví a současné užívání intravenózního epoprostenolu nemělo na farmakokinetiku bosentanu významný vliv.

Porucha funkce jater

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

Vliv středně závažné poruchy funkce jater (třída B podle Child-Pugha) na farmakokinetiku bosentanu a jeho primární metabolit Ro 48-5033 byl hodnocen ve studii zahrnující 5 pacientů s plicní hypertenzí související s portální hypertenzí a s poruchou funkce jater třídy B podle Child-Pugha a 3 pacienty s plicní arteriální hypertenzí z jiných příčin a s normální funkcí jater. U pacientů s poruchou funkce jater třídy B podle Child-Pugha byla střední hodnota (95% interval spolehlivosti) AUC bosentanu v rovnovážném stavu 360 (212-613) ng.h/ml, tj. 4,7krát vyšší, a střední hodnota (95% interval spolehlivosti) AUC aktivního metabolitu Ro 48-5033 byla 106 (58,4-192) ng.h/ml, tj. 12,4krát vyšší, než u pacientů s normální funkcí jater (bosentan: střední hodnota [95% interval spolehlivosti] AUC: 76,1 [9,07-638] ng.h/ml; Ro 48-5033: střední hodnota [95% interval spolehlivosti] AUC 8,57 [1,28-57,2] ng.h/ml). I když byl počet zařazených pacientů omezený a byla u nich pozorována vysoká variabilita, naznačují tyto údaje, že u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (třída B podle Child-Pugha) dochází k výraznému zvýšení expozice bosentanu a jeho primárním metabolitu Ro 48-5033.

U pacientů s poruchou funkce jater třídy C podle Child-Pugha nebyla farmakokinetika bosentanu hodnocena a přípravek Bosentan Abdi je u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater, tj. s třídou B nebo C podle Child-Pugha kontraindikován (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Dvouletá studie kancerogenity u myši prokázala zvýšenou kombinovanou incidenci hepatocelulárních adenomů a karcinomů u samců, nikoliv však u samic, při plazmatických koncentracích přibližně dvakrát až čtyřikrát vyšších, než jsou plazmatické koncentrace dosahované při terapeutických dávkách u lidí. U potkanů vyvolalo perorální podávání bosentanu po dobu 2 let malé, ale významné zvýšení kombinované incidence adenomů a karcinomů folikulárních buněk štítné žlázy u samců, nikoliv však u samic, při plazmatických koncentracích přibližně devětkrát až čtrnáctkrát vyšších, než jsou plazmatické koncentrace dosahované při terapeutické dávce u lidí. Testy genotoxicity byly u bosentanu negativní. U potkanů byla prokázána mírná nerovnováha hormonů štítné žlázy, vyvolaná bosentanem. Neprokázalo se nicméně, že by bosentan ovlivňoval funkce štítné žlázy (tyroxin, TSH) u lidí.

Vliv bosentanu na mitochondriální funkce není znám.

Bylo prokázáno, že bosentan je teratogenní u potkanů při plazmatických hladinách vyšších než 1,5násobek plazmatických koncentrací dosahovaných při terapeutické dávce u lidí. Teratogeni

účinky, zahrnující malformace hlavy, obličeje a velkých cév, byly závislé na dávce. Podobné typy malformací pozorované u jiných antagonistů receptoru ET a u myši s vypnutým genem pro ET naznačují, že jde o účinek vlastní této třídy látek. U žen ve fertilním věku musí být přijata příslušná preventivní opatření (viz body 4.3, 4.4 a 4.6).

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Kukuřičný škrob

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Povidon K30

Poloxamer 188

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Glycerol-dibehenát

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

Hypromelosa

Oxid titaničitý (E171)

Ethylcelulosa

Triacetin (E1518)

Mastek

Žlutý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Neprůhledné PVC/PVDC/Al blistry obsahující 14 potahovaných tablet.

Krabičky obsahují 14, 56 nebo 112 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Abdi Farma GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Bosentan Abdi 62,5 mg potahované tablety: 58/493/13-C

Bosentan Abdi 125 mg potahované tablety: 58/494/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 12. 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 2. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 11. 2025