

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tracleer 62,5 mg filmom obalené tablety

Tracleer 125 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tracleer 62,5 mg filmom obalené tablety

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

Tracleer 125 mg filmom obalené tablety

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

Pomocná látka so známym účinkom

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tablety):

Tracleer 62,5 mg filmom obalené tablety

Oranžovobiele, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s vystupujúcim popisom „62,5“ na jednej strane.

Tracleer 125 mg filmom obalené tablety

Oranžovobiele, oválne, bikonvexné, filmom obalené tablety s vystupujúcim popisom „125“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

- primárnej (idiopatickej a hereditárnej) plúcnej artériovej hypertenzii
- plúcnej artériovej hypertenzii sekundárnej so sklerodermiou bez signifikantného intersticiálneho plúcneho ochorenia
- plúcnej artériovej hypertenzii spojenej s vrodeným ľavo-pravým skratom a Eisenmengerovým syndrómom

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spôsob podávania

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

Pacientov treba upozorniť, aby neprehĺtali sušidlo, ktoré sa nachádza v bielych fľašiach z polyetylénu s vysokou hustotou.

Dávkovanie

Plúcna 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 Tracleerom a počas nej.

Dospelí

U dospelých pacientov sa má liečba Tracleerom 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 opäťovné začatie liečby Tracleerom po prerušení terapie (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Pediatrické farmakokinetické údaje ukázali, že plazmatické koncentrácie bosentanu 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 Tracleeru 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 počiatočná a udržiavacia dávka 2 mg/kg ráno a večer.

Prínos bosentanu v štandardnej liečbe u novorodencov s pretrvávajúcou plúcnu hypertensiou novorodencov (PPHN) neboli preukázaný. Nie je možné uviesť žiadne odporúčania na dávkovanie (pozri časti 5.1 a 5.2).

Postup pri klinickom zhoršení PAH

Pri klinickom zhoršení (napr. skrátenie vzdialenosťi pri šesťminútovom teste chôdzou aspoň o 10 % v porovnaní s meraním pred začiatkom liečby) napriek liečbe Tracleerom počas minimálne 8 týždňov (cieľová dávka počas minimálne 4 týždňov), sa majú zvážiť alternatívne možnosti liečby. Avšak niektorí pacienti, ktorí nevykazujú žiadnu odozvu po 8 týždňoch liečby Tracleerom, môžu priaznivo reagovať po ďalších 4 až 8 týždňoch liečby.

Pri neskoršom klinickom zhoršení napriek liečbe Tracleerom (t. j. po niekoľkých mesiacoch liečby) sa má liečba opäťovne prehodnotiť. Záťažová kapacita niektorých pacientov, ktorí dobre nereagujú na Tracleer v dávke 125 mg dvakrát denne, sa môže mierne zlepšiť, ak sa dávka zvýší na 250 mg dvakrát denne. Má sa starostlivo stanoviť pomer medzi prínosom a rizikom a zvážiť skutočnosť, že pečeňová toxicita je závislá od dávky (pozri časti 4.4 a 5.1).

Ukončenie liečby

S náhlym ukončením liečby Tracleerom u pacientov s PAH existujú obmedzené skúsenosti. Nebol pozorovaný žiadny dôkaz akútneho „rebound“ efektu. Aby sa však zamedzilo možnému škodlivému klinickému zhoršeniu v dôsledku potenciálneho „rebound“ efektu, má sa zvážiť postupné znižovanie dávky (polovica dávky počas 3 až 7 dní). V priebehu vysadzovania lieku sa odporúča intenzívnejší monitoring.

Ak sa rozhodne o vysadení Tracleera, má byť postupné, so súbežným 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 Tracleerom a počas nej.

Dospelí

Liečba Tracleerom má byť začatá dávkou 62,5 mg dvakrát denne počas štyroch týždňov, a potom zvýšená na udržiavaciu dávku 125 mg dvakrát denne. Rovnako odporúčania platia aj pre opäťovné začatie liečby Tracleerom po prerušení terapie (pozri časť 4.4).

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

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

Pediatrická populácia

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

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

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

Porucha funkcie obličiek

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

Starší pacienti

Úprava dávky pre pacientov starších než 65 rokov nie je nutná.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Stredne ťažká až ťažká porucha funkcie pečene, t. j. Childovo-Pughovo skóre B alebo C (pozri časť 5.2)
- Hodnoty aminotransferáz pečene, t. j. aspartátaminotransferázy (AST) a/alebo alanínaminotransferázy (ALT) väčšie ako $3 \times$ horná hranica normy (HHN) pred začiatkom liečby (pozri časť 4.4)
- Súbežné užívanie cyklosporínu 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 Tracleeru nebola stanovená u pacientov so závažnou PAH. Ak sa klinický stav zhorší, má sa zvážiť prechod k terapii, ktorá sa odporúča pri závažnom stupni ochorenia (napr. epoprostenol) (pozri časť 4.2).

Vyváženosť vzťahu prínos/riziko bosentanu nebola stanovená u pacientov s PAH I. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO.

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

Tracleer nepreukázal priaznivý účinok na hojenie existujúcich vredov prstov.

Funkcia pečeňe

Zvýšenie aminotransferáz pečeňe, t. j. aspartátaminotransferázy a alanínaminotransferázy (AST a/alebo ALT), spojené s užívaním bosentanu, 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 žlčových solí z hepatocytov, ale na výskytu dysfunkcie pečeňe sa pravdepodobne podielajú aj iné mechanizmy, ktoré doposiaľ neboli celkom objasnené. Akumulácia bosentanu v hepatocytoch, ktorá vedie k cytolýze s potenciálne závažným poškodením pečeňe, alebo imunologický mechanizmus, nie sú vylúčené. Riziko dysfunkcie pečeňe môže byť tiež zvýšené, ak sa súbežne s bosentanom podávajú liečivá, ktoré sú inhibitormi exportnej pumpy žlčových solí, napr. rifampicín, glibenklamid a cyklosporín A (pozri časti 4.3 a 4.5). K dispozícii sú ale iba obmedzené údaje.

Hladina aminotransferáz pečeňe sa musí merat pred začiatkom liečby a následne v mesačných intervaloch počas liečby Tracleerom. Okrem toho sa hladina aminotransferáz pečeňe musí merat 2 týždne po každom zvýšení dávky.

Odporučania pri zvýšení ALT/AST

Hladiny ALT/AST Odporučania na liečbu a monitoring

- | | |
|-----------------|---|
| > 3 a ≤ 5 × HHN | Výsledok má byť potvrdený druhým pečeňovým testom; ak sa výsledok potvrdí, s užívaním Tracleera treba postupovať individuálne, možno redukovať dávku alebo podávanie Tracleera 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 opäťovné nasadenie Tracleera podľa podmienok popísaných nižšie. |
| > 5 a ≤ 8 × HHN | Výsledok má byť potvrdený druhým pečeňovým testom; ak sa výsledok potvrdí, liečba sa má ukončiť a najmenej každé 2 týždne sa majú monitorovať hladiny aminotransferáz. Ak sa hladiny aminotransferáz vrátia k hodnotám pred začiatkom liečby, má sa zvážiť opäťovné nasadenie Tracleera podľa podmienok popísaných nižšie. |
| > 8 × HHN | Liečba musí byť ukončená. Opäťovné nasadenie Tracleera nie je možné. |

Pri sprievodných klinických príznakoch poškodenia pečeňe, t. j. nevoľnosť, vracanie, horúčka, bolesti brucha, žltačka, neobvyklá apatia alebo únava, syndróm podobný chrípke (bolesti kĺbov, svalov, horúčka), musí byť liečba ukončená a opäťovné nasadenie Tracleera nie je možné.

Obnovenie liečby

O obnovení liečby Tracleerom je možné uvažovať iba vtedy, ak potenciálny prínos liečby Tracleerom preváži možné riziká a ak sú hladiny pečeňových aminotransferáz v rozmedzí hodnôt pred začiatkom liečby. Odporuča sa konzultácia s hepatológom. Pri obnovení liečby sa musia rešpektovať pokyny zo zoznamu v časti 4.2. **Hladiny aminotransferáz sa musia skontrolovať do 3 dní po obnovení liečby, následne po 2 týždňoch a potom podľa odporúčaní uvedených vyššie.**

HHN = horná hranica normy

Hladina hemoglobínu

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

Ženy vo fertilnom veku

Ked'že Tracleer môže zabrániť účinku hormonálnej antikoncepcie, a vzhľadom na riziko zhoršenia plúcnej hypertenzie v tehotenstve a tiež teratogénne účinky pozorované u zvierat:

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

Pre ďalšie informácie pozri časti 4.5 a 4.6.

Plúcna venookluzívna choroba

Pri používaní vazodilatancií (najmä prostacyklínov) u pacientov s plúcnu venookluzívnu chorobou boli zaznamenané prípady plúcneho edému. Preto je nutné zvážiť prítomnosť súčasnej venookluzívnej choroby, ak sa pri podávaní Tracleeru pacientom s PAH objavia príznaky plúcneho edému. V postmarketingovom období sa vyskytli ojedinelé prípady plúcneho edému u pacientov liečených Tracleerom so suspektnou diagnózou plúcnej venookluzívnej choroby.

Pacienti s plúcnu artériovou hypertensiou so súčasným zlyhaním ľavej komory

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

Plúcna artériová hypertenzia so súčasnou infekciou HIV

Z klinických štúdií sú iba obmedzené skúsenosti s podávaním Tracleeru pacientom s PAH so súčasnou infekciou HIV, ktorá je liečená antiretrovirolnymi liekmi (pozri časť 5.1). Štúdia liekových interakcií medzi bosentanom a lopinavirom + ritonavirom u zdravých jedincov ukázala zvýšené plazmatické hladiny bosentanu, s maximálnou hladinou počas prvých štyroch dní terapie (pozri časť 4.5). Na začiatku liečby Tracleerom u pacientov, ktorí si vyžadujú liečbu ritonavirom potencovanými inhibítormi proteáz, je najmä v začiatočnej fáze potrebné dôsledne monitorovať pacientovu

znášanlivosť voči Tracleeru, predovšetkým riziko hypotenzie a hepatálne pečeňové testy. Zvýšené dlhodobé riziko hepatálnej toxicity a hematologických nežiaducích účinkov nemožno vylúčiť, ak sa bosentan používa v kombinácii s antiretroviroálnymi liekmi. Vzhľadom na možnosť interakcií vztahujúcich sa najmä na indukčný účinok bosentanu na CYP 450 (pozri časť 4.5), ktoré by mohli ovplyvniť účinnosť antiretroviroálnej liečby, musia byť tito pacienti tiež dôkladne monitorovaní s ohľadom na liečbu svojej HIV infekcie.

Sekundárna plúcna hypertenzia v súvislosti s chronickou obstrukčnou chorobou plúc (CHOCHP)

Bezpečnosť a tolerancia bosentanu boli sledované v 12-týždňovej výskumnej nekontrolovanej štúdii u 11 pacientov s plúcnicou hypertensiou, ktorá vznikla sekundárne v súvislosti so závažnou CHOCHP (stupeň III podľa klasifikácie GOLD). Boli pozorované zvýšenie minútovej ventilácie a pokles saturácie kyslíkom. Najčastejším nežiaducim účinkom bolo dyspnoe (stăžené dýchanie), ktoré sa vyriešilo pomocou prerusenia terapie bosentanom.

Súbežné použitie s inými liečivami

Súbežné používanie Tracleeru s cyklosporínom A je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5).

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

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Bosentan je induktor cytochrómu P 450 (CYP) izoenzýmov CYP2C9 a CYP3A4. *In vitro* získané dátá tiež naznačujú indukciu CYP2C19. V prípade súbežného podávania Tracleeru sa plazmatické hladiny 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 prerusení súbežnej liečby Tracleerom.

Bosentan je metabolizovaný enzýmami CYP2C9 a CYP3A4. Inhibícia týchto izoenzýmov môže zvýšiť plazmatickú hladinu bosentanu (pozri ketokonazol). Vplyv inhibítarov CYP2C9 na hladinu bosentanu neboli študované. Táto kombinácia sa má používať opatrne.

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

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

Takrolimus, sirolimus: Súbežné podávanie takrolimu alebo sirolimu a Tracleeru u ľudí nebolo skúmané, ale spoločné podávanie takrolimu alebo sirolimu a Tracleeru môže spôsobiť zvýšenie plazmatickej hladiny bosentanu rovnako ako súbežné podávanie s cyklosporínom A. Súbežné podávanie Tracleeru môže znížiť plazmatickú hladinu takrolimu a sirolimu. Preto sa súbežné podávanie Tracleeru a takrolimu alebo sirolimu neodporúča. Pacienti, ktorí vyžadujú podávanie

spomínamej kombinácie, musia byť starostlivo sledovaní, či nedochádza k výskytu nežiaducich účinkov súvisiacich s hladinami Tracleeru a takrolimu v krvi.

Glibenklamid: Súbežné podávanie bosentanu 125 mg 2-krát denne počas 5 dní znížilo plazmatickú hladinu glibenklamidu (substrát CYP3A4) o 40 %, s potenciálne signifikantným znížením hypoglykemického efektu. Plazmatické hladiny bosentanu tiež poklesli o 29 %. Okrem toho bol u pacientov, ktorí sa podrobili súbežnej liečbe glibenklamidom, pozorovaný častejší vzostup hladín aminotransferáz. Glibenklamid a bosentan inhibujú exportnú pumpu žľcových solí, čím by sa dali vysvetliť zvýšené hladiny aminotransferáz. Táto kombinácia sa nemá používať. Žiadne údaje o liekových interakciách s ostatnými derivátimi sulfonylmočoviny nie sú k dispozícii.

Rifampicín: Súbežné podávanie bosentanu 125 mg dvakrát denne počas 7 dní s rifampicínom, potentným induktorem CYP2C9 a CYP3A4, 9 zdravým osobám znížilo plazmatické hladiny bosentanu o 58 %, pričom tento pokles dosahoval u jednotlivcov až 90 %. Ako výsledok možno preto pri súbežnom podávaní bosentanu s rifampicínom očakávať významné zníženie účinku bosentanu. Súbežné podávanie Tracleeru 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 Tracleerom môže viest' k zníženej systémovej expozícii bosentanu. Klinicky významné zníženie účinku nemožno vylúčiť.

Lopinavir + ritonavir (a ďalšie ritonavirom potencované inhibítory proteáz): Súbežné podávanie bosentanu 125 mg dvakrát denne a lopinaviru + ritonaviru 400 + 100 mg dvakrát denne počas 9,5 dňa zdravým dobrovoľníkom viedlo k zvýšeniu plazmatickej hladiny bosentanu, ktorá bola 48-násobne vyššia ako pri podaní samotného bosentanu. Na deviaty deň bola plazmatická hladina bosentanu 5-násobne vyššia ako v prípade, keď bol bosentan podávaný samostatne. Táto interakcia je spôsobená pravdepodobne inhibíciou vychytávania bosentanu do hepatocytov, ktoré je sprostredkovanej transportným proteínom a inhibíciou CYP3A4 ritonavirom a redukcii klírens bosentanu. Pokial' sa Tracleer podáva súbežne s lopinavirom + ritonavirom alebo inými ritonavirom potencovanými inhibítormi proteáz, je potrebné sledovať znášanlivosť' pacientov voči Tracleeru.

Po 9,5 dňoch súbežného podávania bosentanu plazmatické hladiny lopinaviru a ritonaviru klesli na klinicky nevýznamné hodnoty (o približne 14 % a 17 %, v uvedenom poradí). Aj keď sa nemusí dosiahnuť celková indukcia bosentanu, nemožno vylúčiť ďalší pokles inhibítormov proteáz. Odporúča sa primeraný monitoring terapie HIV. Podobné účinky možno očakávať aj s inými ritonavirom potencovanými inhibítormi proteáz (pozri časť 4.4).

Iné antiretroviroálne lieky: Vzhľadom na nedostatok informácií nemožno formulovať ďalšie špeciálne odporúčania ohľadom užívania iných dostupných antiretroviroálnych liekov. Treba zdôrazniť, že výrazná hepatotoxicita nevirapínu môže potencovať pečeňovú toxicitu bosentanu, táto kombinácia sa neodporúča.

Hormonálna antikoncepcia: Súbežné podávanie bosentanu 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 bosentanu 500 mg dvakrát denne počas 6 dní znížilo plazmatické hladiny S-warfarínu (substrát CYP2C9) o 29 % a R-warfarínu (substrát CYP3A4) o 38 %. Počas klinických štúdií u pacientov s PAH, ktorým boli súbežne podávané bosentan a warfarín, neboli pozorované žiadne klinicky relevantné zmeny INR (International Normalized Ratio) ani dávky warfarínu (porovnanie vstupných hodnôt s hodnotami na konci klinických štúdií). Okrem toho, zmeny dávkovania warfarínu v priebehu testov z dôvodu zmeny INR alebo kvôli nežiaducim účinkom, boli rovnako časté u pacientov liečených bosentanom aj u pacientov s placebom. Na začiatku liečby

bosentanom nie je nutné upravovať dávky warfarínu alebo podobných perorálnych antikoagulancií, ale odporúča sa intenzívnejší monitoring INR, najmä na začiatku liečby a v období titrácie vyšej dávky.

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

Ketokonazol: Súbežné podávanie bosentanu 62,5 mg dvakrát denne počas 6 dní spolu s ketokonazolom, potentným inhibítorm CYP3A4, zvýšilo plazmatickú hladinu bosentanu približne dvakrát. Nie je nutné upravovať dávku Tracleeru. Napriek tomu, že neboli vykonané štúdie *in vivo*, podobné zvýšenie plazmatických hladín bosentanu sa dá očakávať aj s inými potentnými inhibítormi CYP3A4 (napr. itrakonazol alebo ritonavir). V prípade kombinácie s inhibítorm CYP3A4 u pacientov s pomalým metabolizmom CYP2C9 však existuje riziko závažného zvýšenia plazmatických hladín bosentanu, ktoré by mohlo vyvolať škodlivé nežiaduce účinky.

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

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

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

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

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Ženy vo fertilnom veku

Pred začatím liečby Tracleerom u žien vo fertilnom veku je potrebné overiť, že žena nie je tehotná, poskytnúť jej potrebné informácie o spoľahlivých metódach antikoncepcie a musí začať používať spoľahlivú antikoncepciu. Pacienti a lekári si musia byť vedomí, že v dôsledku potenciálnych farmakokinetických interakcií Tracleer môže 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 antikoncepciu metódu. Pokial sú akékoľvek pochybnosti, ktorá antikoncepcia sa má odporučiť individuálnej pacientke, odporúča sa konzultácia s gynekológom. Vzhľadom na možné zlyhanie hormonálnej antikoncepcie počas liečby Tracleerom

ako aj fakt, že počas gravidity sa závažne zhoršuje plúcna hypertenzia, počas liečby Tracleerom sa odporúčajú testy gravidity raz za mesiac, ktoré umožnia skorú detekciu gravidity.

Dojčenie

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

Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali testikulárne účinky (pozri časť 5.3). V klinickej štúdii skúmajúcej účinky bosentanu na funkciu semenníkov u mužských pacientov s PAH malo po 6 mesiacoch liečby šesť z 24 pacientov (25 %) zníženú koncentráciu spermí v porovnaní so začiatocnými hodnotami najmenej o 50 %. Na základe týchto zistení a predklinických údajov nie je možné vylúčiť, že bosentan môže mať u mužov škodlivý účinok na spermatogenézu. U chlapcov po liečbe bosentanom nie je možné vylúčiť dlhodobý vplyv na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viest' vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie, ktoré by priamo sledovali vplyv Tracleeru na schopnosť viest' vozidlá a obsluhovať stroje. Tracleer však môže vyvoláť hypotenziu, závraty, rozmazané videnie alebo synkopy, ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viest' vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V 20 placebom kontrolovaných štúdiach bol bosentan podávaný vo viacerých indikáciách v dennej dávke 100 – 2000 mg 2 486 pacientom a v skupine s placebom bolo 1 838 pacientov. Priemerná dĺžka liečby bola 45 týždňov. Nežiaduce účinky boli definované ako udalosti, ktoré sa vyskytovali minimálne u 1 % pacientov liečených bosentanom, vo frekvencii aspoň o 0,5 % častejšie ako v skupine s placebom. Najčastejšie nežiaduce reakcie sú bolesť hlavy (11,5 %), edém/retencia tekutín (13,2 %), poruchy pečeňových testov (10,9 %) a anémia/pokles hladiny hemoglobínu (9,9 %).

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

Nežiaduce reakcie pozorované v 20 placebom kontrolovaných štúdiach a počas postmarketingového sledovania s bosentanom sú zaradené podľa frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

V každej kategórii sú nežiaduce reakcie zaradené podľa klesajúcej závažnosti. Neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely v nežiaducich reakciách 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)
	Neznáme	Anémia alebo pokles hemoglobínu, ktorý si vyžaduje transfúziu červených krviničiek ¹
	Menej časté	Trombocytopénia ¹
	Menej časté	Neutropénia, leukopénia ¹
Poruchy imunitného systému	Časté	Hypersenzitívne reakcie (zahŕňajú dermatitídu, svrbenie a vyrážku) ²

	Zriedkavé	Anafylaxia a/alebo angioedém ¹
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolest hlavy ³
	Časté	Synkopy ^{1, 4}
Poruchy oka	Neznáme	Rozmazané videnie ¹
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Palpitácie ^{1, 4}
Cievne poruchy	Časté	Sčervenanie
	Časté	Hypotenzia ^{1, 4}
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Upchatý nos ¹
Poruchy gastrointestiálneho traktu	Časté	Refluxná choroba pažeráka, hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	Abnormálne pečeňové testy (pozri časť 4.4)
	Menej časté	Zvýšenie hladiny aminotransferáz spojené s hepatitídou (vrátane možného zhoršenia skrytej hepatitídy) a/alebo žltačkou ¹ (pozri časť 4.4)
	Zriedkavé	Cirhóza pečene, zlyhanie pečene ¹
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Erytém
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Edém, retencia tekutín ⁵

¹ Údaje boli získané z postmarketingového sledovania, frekvencie sú založené na štatistickom modelovaní v placebom kontrolovaných klinických štúdiách.

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

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

⁴ Tento typ reakcií môže tiež súvisieť s prebiehajúcim ochorením.

⁵ Edém alebo retencia tekutín boli hlásené u 13,2 % pacientov liečených bosentanom a 10,9 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo.

Počas postmarketingového obdobia boli hlásené zriedkavé prípady neobjasnenej cirhózy pečene, ktoré sa vyskytovali u polymorbídnych pacientov, ktorí okrem inej terapie dlhodobo užívali Tracleer. Vyskytovali sa aj zriedkavé prípady zlyhania pečene. Tieto prípady len zvýrazňujú potrebu dodržiavať počas liečby Tracleerom pravidelný mesačný monitoring pečeňových funkcií (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Nekontrolované klinické štúdie s pediatrickými pacientmi

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

Súhrnná analýza nekontrolovaných pediatrických štúdií vykonaných u PAH s bosentanom, v dávke 32 mg vo forme dispergovateľných tablet (FUTURE 1/2, FUTURE 3/predĺženie) zahŕňala celkom 100 detí liečených bosentanom v dávke 2 mg/kg dvakrát denne (n = 33), 2 mg/kg trikrát denne (n = 31) alebo 4 mg/kg dvakrát denne (n = 36). Pri zaraďení 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 (rozpäťie 0,4 až 258 týždňov).

Bezpečnostný profil bol v tejto súhrnej analýze nekontrolovaných pediatrických štúdií podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému v pivotných štúdiách u dospelých pacientov s PAH s výnimkou infekcií, ktoré boli hlásené častejšie ako u dospelých (69,0 % vs 41,3 %). Tento rozdiel v početnosti infekcií môže byť súčasťou 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 %), plíúcna (arteriálna) hypertenzia (20 %), nazofaryngitída (17 %), pyrexia (15 %), vracanie (13 %), bronchitída (10 %), bolesti brucha (10 %) a hnačka (10 %). V početnosti nežiaducich udalostí neboli 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 pečeňových abnormalít sa objavili u 9 % pacientov a nežiaduce udalosti anémie/poklesu hemoglobínu u 5 % pacientov.

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

Laboratórne abnormality

Abnormality pečeňových testov

V priebehu klinického programu sa obvykle počas prvých 26 týždňov objavilo dávkovo závislé zvýšenie hladín pečeňových aminotransferáz, rozvinulo sa postupne a bolo prevažne asymptomatické. V post-marketingovej praxi 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 Tracleeru alebo po znížení dávky, v niektorých prípadoch treba zvážiť prerušenie, prípadne ukončenie liečby (pozri časť 4.4).

V 20 placebom kontrolovaných štúdiách bolo pozorované zvýšenie pečeňových aminotransferáz $\geq 3 \times \text{HHN}$ u 11,2 % pacientov liečených bosentanom v porovnaní s 2,4 % pacientov v skupine s placebom. Zvýšenie na $\geq 8 \times \text{HHN}$ bolo zaznamenané u 3,6 % bosentanom liečených pacientov a 0,4 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo. U 0,2 % pacientov (5 pacientov) liečených bosentanom a 0,3 % pacientov (6 pacientov), ktorým bolo podávané placebo, zvýšenia hladiny aminotransferáz boli spojené so zvýšenými hladinami bilirubínu ($\geq 2 \times \text{HHN}$) bez dôkazu obštrukcie žlčových ciest.

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

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

Hemoglobín

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

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

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

Hľásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hľásenie 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 Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hľásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hľásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hľásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Bosentan bol aplikovaný ako jednotlivá dávka zdravým jedincom až do množstva 2 400 mg a pacientom s iným ochorením než plúcna hypertenzia až do množstva 2 000 mg/deň počas dvoch mesiacov. Najčastejšou nežiaducou reakciou bola bolest' hlavy miernej až strednej intenzity.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné antihypertenzíva, ATC kód: C02KX01

Mechanizmus účinku

Bosentan je duálny antagonist receptoru pre endotelín (ERA) s afinitou pre endotelínový receptor A a B (ET_A a ET_B). Bosentan znižuje obidve, plúcnu aj systémovú vaskulárnu rezistenciu, čo má za následok zvýšenie minútového vývrhového 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. Hladina ET-1 v tkanivách a plazme je zvýšená pri rôznych kardiovaskulárnych poruchách a chorobách spojivových tkanív vrátane PAH, sklerodermie, akútneho a chronického zlyhania srdca, ischémie myokardu, systémovej hypertenzie a aterosklerózy, čo naznačuje patogénnu úlohu ET-1 pri týchto ochoreniach. Pri PAH a zlyhaní srdca v neprítomnosti antagonizmu endotelínového receptoru zvýšená hladina ET-1 silne koreluje so závažnosťou a prognózou ochorenia.

Bosentan kompetuje väzbu 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). Bosentan konkrétnie antagonizuje ET receptory a neviaže sa na iné receptory.

Účinnosť

Zvieracie modely

U zvieracích modelov pľúcnej hypertenzie opakované perorálne podávanie bosentanu znižovalo pľúcnu vaskulárnu rezistenciu a zvrátilo pľúcnu vaskulárnu rezistenciu a hyperstrofii pravej komory. U zvieracích modelov pľúcnej fibrózy bosentan znižoval ukladanie kolagénu v pľúcach.

Účinnosť u dospelých pacientov s pľúcnow artériovou hypertenziou

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

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

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

V dvojito slepej štúdii, ktorá bola vykonaná u časti pacientov, bolo zlepšenie v prejdenej vzdialenosťi zreteľné po 4 týždňoch liečby, výrazné po 8 týždňoch a udržalo sa až do 28. týždňa.

V retrospektívnej analýze respondérov, založenej na zmenách v zdolanej vzdialnosti testu chôdze, podľa funkčnej klasifikácie WHO a v dýchavičnosti u 95 pacientov randomizovaných na liečbu bosentanom 125 mg dvakrát denne v placebom kontrolovaných štúdiach, 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 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 prvej štúdii. Liečba bosentanom viedla k signifikantnému zvýšeniu srdcového indexu spojenému so signifikantným znižením pľúcneho artériového tlaku, pľúcnej vaskulárnej rezistencie a stredného tlaku pravej predsiene.

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

V randomizovanej, dvojito slepej, multicentrickej, placebom kontrolovanej štúdii (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 bud' 125 mg bosentanu dvakrát denne (n = 93), alebo placebo (n = 92). Zaradení boli pacienti s doposiaľ neliečenou PAH (n = 156) alebo liečení stabilnou dávkou sildenafilem (n = 29). Primárnymi cieľovými ukazovateľmi boli percentuálna zmena plúcnej vaskulárnej rezistencie (PVR) oproti začiatku a zmena vzdialenosťi 6-minútového testu chôdze po 6 mesiacoch od začiatku v porovnaní s placebom. Nasledujúca tabuľka uvádza výsledky analýz definovaných v protokole.

	PVR (dyn.sec/cm ⁵)		6-minútový test chôdze - vzdialenosť (m)	
	Placebo (n = 88)	Bosentan (n = 80)	Placebo (n = 91)	Bosentan (n = 86)
Začiatok; aritmetický priemer (SO)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Zmena oproti začiatku; aritmetický priemer (SO)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Účinky liečby	-22,6 %		19	
95 % CL	-34; -10		-4; 42	
hodnota-p	< 0,0001		0,0758	

CL – medze intervalu spoľahlivosti; PVR – plúcna vaskulárna rezistencia; SO – smerodajná odchýlka.

Liečba bosentanom preukázala v porovnaní s placebom redukciu početnosti klinického zhoršenia, definovaného ako kombinovaný parameter zložený zo zhoršenia symptómov, 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 zníženie početnosti zhoršenia symptómov. V skupine liečenej bosentanom sa vyskytla len jedna hospitalizácia súvisiaca s PAH, kým v skupine s placebom sa vyskytli 3 hospitalizácie. Počas 6 mesiacov dvojito slepej štúdie sa v každej zo skupín vyskytlo len jedno úmrtie. V súvislosti s ovplyvnením prežívania nemožno preto formulovať žiadne závery.

Dlhodobé údaje boli získané od všetkých 173 pacientov, ktorí boli liečení bosentanom v kontrolovanej fáze a/alebo u ktorých bola zmenená liečba z placeba na bosentan v otvorenom predĺžení štúdie EARLY. Priemerná dĺžka užívania bosentanu bola $3,6 \pm 1,8$ roka (maximálne 6,1 rokov), pričom 73 % pacientov bolo liečených najmenej 3 roky a 62 % pacientov bolo liečených najmenej 4 roky. Počas predĺženia otvorenej štúdie pacienti s PAH mohli užívať doplnkovú liečbu. Väčšina pacientov bola diagnostikovaná s idiopatickou alebo dedičnou PAH (61 %). Celkovo 78 % pacientov ostalo v II. triede PAH podľa funkčnej klasifikácie WHO. V tretom roku prežilo 90 % a v štvrtom roku 85 % pacientov podľa Kaplan-Meierovej krivky mortality. Zároveň u 88 %, resp. 79 % pacientov sa v týchto časových intervaloch nezaznamenalo zhoršenie PAH (definované ako celková mortalita, transplantácia plúc, atriálna septostómia alebo začiatok intravenóznej alebo subkutanej liečby prostanoïdmi). Podiel predchádzajúcej liečby placebom v dvojito zaslepenej štúdii alebo podiel ostatných liečiv v otvorenom predĺžení štúdie nie je známy.

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

Otvorená, nekomparatívna štúdia (AC-052-362; [BREATHE-4]) bola vykonaná u 16 pacientov s PAH III. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO a s infekciou HIV. Pacienti boli liečení bosentanom 62,5 mg dvakrát denne počas 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 začiatočnej hodnote 332,6 metrov bolo priemerné predĺženie vzdialenosť 91,4 metrov ($p < 0,001$). Nemožno vysloviť žiadny formálny záver týkajúci sa účinkov bosentanu na účinnosť antiretroviroválnych liekov (pozri tiež časť 4.4).

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

Štúdie uskutočnené u detí s plúcnu artériovou hypertensiou

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentan, filmom obalené tablety, bol hodnotený v otvorenej nekontrolovanej štúdii u 19 pediatrických pacientov s PAH vo veku 3 až 15 rokov. Táto štúdia bola v prvom rade určená ako farmakokinetická štúdia (pozri časť 5.2). Pacienti mali primárnu plúcnu hypertenziu (10 pacientov) alebo PAH súvisiacu s kongenitálnym ochorením 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 bosentanu približne 2 mg/kg dvakrát denne. Polovica pacientov v každej skupine bola už liečená intravenózne podávaným epoprostenolom a dávka epoprostenolu zostala konštantná po celú dobu trvania štúdie.

Hemodynamické parametre boli merané u 17 pacientov. Srdcový index sa oproti vstupným hodnotám zvýšil priemerne o $0,5 \text{ l/min/m}^2$, plúcny artériový tlak sa znížil priemerne o 8 mmHg a PVR sa znížila priemerne o $389 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$. Tieto hemodynamické zlepšenia oproti vstupným hodnotám boli podobné pri súbežnom podávaní epoprostenolu alebo bez súbežného podávania epoprostenolu. Zmeny parametrov záťaževej kapacity v 12. týždni oproti vstupným hodnotám boli veľmi variabilné a žiadna z nich nebola signifikantná.

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

Štúdia FUTURE 1 bola otvorená nekontrolovaná štúdia, ktorá bola vykonaná s bosentanom vo forme dispergovateľných tablet podávaných v udržiavacej dávke 4 mg/kg dvakrát denne 36 pacientom vo veku od 2 do 11 rokov. Štúdia bola primárne navrhnutá ako farmakokinetická štúdia (pozri časť 5.2). Na začiatku mali pacienti idiopatickú (31 pacientov [86 %]) alebo familiárnu (5 pacientov [14 %]) PAH a spadali do II. ($n = 23$, 64 %) alebo III. triedy ($n = 13$, 36 %) podľa funkčnej klasifikácie WHO. V štúdii FUTURE 1 bol medián expozície hodnotenej liečby 13,1 týždňa (rozdiel 8,4 až 21,1). 33 z týchto pacientov bola poskytnutá pokračujúca liečba bosentanom vo forme dispergovateľných tablet v dávke 4 mg/kg dvakrát denne v nekontrolovanej predĺženej fáze štúdie FUTURE 2 po medián celkového trvania liečby 2,3 roka (v rozmedzí 0,2 až 5,0 rokov). Na začiatku štúdie FUTURE 1 užívalo 9 pacientov epoprostenol. 9 pacientom bola v priebehu štúdie novo iniciovaná liečba špecifická pre PAH. Odhad neprítomnosti zhoršenia PAH (úmrtie, transplantácia plúc 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 tejto otvorenej randomizovanej štúdii s 32 mg bosentanu vo forme dispergovateľných tabliet bolo 64 detí so stabilnou PAH vo veku od 3 mesiacov do 11 rokov randomizovaných do skupiny liečených 24 týždňov bosentanom v dávke 2 mg/kg dvakrát denne (n = 33) alebo 2 mg/kg trikrát denne (n = 31). 43 detí (67,2 %) bolo vo veku \geq 2 roky až 11 rokov, 15 detí (23,4 %) bolo vo veku medzi 1 rokom a 2 rokmi a 6 detí (9,4 %) bolo vo veku medzi 3 mesiacmi a 1 rokom. Štúdia bola primárne navrhnutá ako farmakokinetická štúdia (pozri časť 5.2) a výsledky hodnotenia účinnosti boli len exploratórne. Etiológia PAH, podľa „Dana Point“ klasifikácie, zahŕňala idiopatickú PAH (46 %), dedičnú PAH (3 %), PAH súvisiacu s korekčným chirurgickým zákrokom na srdeci (38 %) a PAH súvisiacu s kongenitálnym ochorením srdca spojenú so systémovými-pľúcnymi skratmi vrátane Eisenmengerovho syndrómu (13 %). Na začiatku liečby hodnoteným liečivom 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 štúdie boli pacienti liečení liekmi proti PAH (najčastejšie inhibítormi fosfodiesterázy typu 5 [sildenafil] samotným [35,9 %], bosentanom samotným [10,9 %] a kombináciou bosentanu, iloprostu a sildenafilu [10,9 %]) a v priebehu štúdie svoj liek proti PAH ďalej užívali.

Na začiatku štúdie bola menej ako polovica zaradených pacientov liečená bosentanom samotným (45,3 % [29/64]) nekombinovaným s ďalšími liekmi proti PAH, 40,6 % (26/64) ostalo počas 24 týždňov hodnotenej liečby na monoterapii bosentanom bez skúsenosti zhoršenia PAH. Analýza zahŕňajúca celkovú populáciu (64 pacientov) ukázala, že väčšina zostala prinajmenšom stabilná (t. j. bez zhoršenia) na základe nepediatrickej 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 neboli dokázaný žiadny klinický prínos.

Štúdia uskutočnená u novorodencov s pretrvávajúcou pľúcnowhypertenziou novorodencov (PPHN)

FUTURE 4 (AC-025-391)

Išlo o dvojito zaslepenú placebom kontrolovanú randomizovanú štúdiu u predčasne narodených alebo v termíne narodených novorodencov (gestačný vek 36 až 42 týždňov) s PPHN. Pacienti so suboptimálnou odpoveďou na inhalovaný oxid dusnatý (iNO) napriek najmenej 4 hodinám kontinuálnej liečby boli liečení bosentanom vo forme dispergovateľných tabliet v dávke 2 mg/kg dvakrát denne (N = 13) alebo placebom (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 (rozpäťie 0,5 až 10,0) dňa v skupine liečených bosentanom a 4,0 (rozpäťie 2,5 až 6,5) dni v skupine na placebe.

Výsledky u tejto populácie nenaznačili dodatočný prínos bosentanu:

- medián času do úplného vysadenia iNO bol 3,7 dňa (95 % medze intervalu spoločlivosti [CLs] 1,17; 6,95) pri bosentane a 2,9 dňa (95 % CLs 1,26; 4,23) pri placebe (p = 0,34).
- medián času do úplného vysadenia mechanickej ventilácie bol 10,8 dňa (95 % CLs 3,21; 12,21 dňa) pri bosentane a 8,6 dňa (95 % CLs 3,71; 9,66 dňa) pri placebe (p = 0,24).
- u jedného pacienta v skupine liečenej bosentanom 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 bosentanu a epoprostenolu bola sledovaná v dvoch štúdiach: AC-052-355 (BREATHE-2) a AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 bola multicentrická, randomizovaná, placebom kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia bosentanu u 33 pacientov so závažnou PAH, ktorí dostávali súbežne epoprostenol. AC-052-356 bola otvorená, nekontrolovaná štúdia, v ktorej počas 12 týždňov 10 z 19 pediatrických pacientov dostávalo súbežne bosentan a epoprostenol. Bezpečnostný profil kombinácie sa nelíšil od profilu očakávaného u každej zložky a kombinovaná liečba bola dobre znášaná deťmi a dospelými. Klinický prínos kombinácie neboli preukázany.

Systémová skleróza s vredovou chorobou prstov

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Absorpcia

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

Distribúcia

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

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

Biotransformácia a eliminácia

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

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

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

Bosentan vytvára tri metabolity a iba jeden z nich je farmakologicky aktívny. Tento metabolit sa vylučuje prevažne nezmenený žľcou. U dospelých pacientov je systémová dostupnosť aktívneho metabolitu väčšia než u zdravých dobrovoľníkov. U pacientov so známkami cholestázy môže byť systémová dostupnosť aktívneho metabolitu zvýšená.

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

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

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

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

Pediatrická populácia

Farmakokinetika bola u pediatrických pacientov hodnotená v 4 klinických štúdiach (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.

Štúdia AC-052-356 (BREATHE-3) hodnotila farmakokinetiku jednorazových a opakovanych perorálnych dávok filmom obalených tablet bosentanu 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 tejto štúdii sa expozícia bosentanu znížila s časom spôsobom konzistentným so znalosťami o autoindukčných vlastnostiach bosentanu. Stredné hodnoty AUC (CV %) bosentanu u pediatrických pacientov liečených 31,25; 62,5 alebo 125 mg dvakrát denne boli 3 496 (49), 5428 (79) a 6 124 (27) ng·h/ml v uvedenom poradí a boli nižšie než hodnota 8 149 (47) ng·h/ml pozorovaná u dospelých pacientov s PAH, ktorí boli liečení dávkou 125 mg dvakrát denne. V rovnovážnom stave systémová dostupnosť u pediatrických pacientov vážiacich 10 – 20 kg, 20 – 40 kg a > 40 kg tvorila v uvedenom poradí 43 %, 67 % a 75 % systémovej dostupnosti u dospelých.

V štúdii AC-052-365 (FUTURE 1) boli podávané dispergovateľné tablety u 36 detí s PAH vo veku 2 – 11 rokov. Nepozorovala sa žiadna dávková úmernosť, rovnovážne plazmatické hladiny bosentanu a AUC boli podobné pri perorálnej dávke 2 a 4 mg/kg (AUC_T bol 3 577 ng·h/ml pri dávke 2 mg/kg dvakrát denne a 3 371 ng·h/ml pri dávke 4 mg/kg dvakrát denne). Priemerná expozícia bosentanu u týchto pediatrických pacientov predstavovala približne polovicu expozície u dospelých pacientov pri udržiavacej dávke 125 mg dvakrát denne, ale preukázala výraznú zhodu so závermi u dospelých pacientov.

V štúdii AC-052-373 (FUTURE 3), používajúcej dispergovateľné tablety bola expozícia bosentanu u pacientov liečených dávkou 2 mg/kg dvakrát denne porovnatelná s expozíciou v štúdii FUTURE 1. V celkovej populácii ($n = 31$) viedla dávka 2 mg/kg dvakrát denne k dennej expozícii 8 535 ng·h/ml; AUC_{τ} bola 4 268 ng·h/ml (CV: 61 %). U pacientov vo veku medzi 3 mesiacmi a 2 rokmi bola denná expozícia 7 879 ng·h/ml; AUC_{τ} bola 3 939 ng·h/ml (CV: 72 %). U pacientov vo veku medzi 3 mesiacmi a 1 rokom ($n = 2$) bola AUC_{τ} 5 914 ng·h/ml (CV: 85 %) a u pacientov vo veku medzi 1 rokom a 2 rokmi ($n = 7$) bola AUC_{τ} 3 507 ng·h/ml (CV: 70 %). U pacientov starších ako 2 roky ($n = 22$) bola denná expozícia 8 820 ng·h/ml; AUC_{τ} bola 4 410 ng·h/ml (CV: 58 %). Dávkovanie bosentanu 2 mg/kg trikrát denne expozíciu nezvyšovalo; denná expozícia bola 7 275 ng·h/ml, (CV: 83 %, $n = 27$).

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

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

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

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 bosentanu o 9 % vyššia a hodnota AUC aktívneho metabolitu Ro 48-5033 o 33 % vyššia u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

Vplyv stredne ľažkej poruchy funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B) na farmakokinetiku bosentanu a jeho primárneho metabolitu Ro 48-5033 bol sledovaný v štúdii, ktorá zahrnula 5 pacientov s plúcnicou arteriálnou hypertensiou s pridruženou portálou hypertensiou a poruchou pečeňových funkcií (Childovo-Pughovo skóre B) a 3 pacientov s PAH z iných príčin a s normálnou funkciou pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene triedy B podľa Childa-Pugha 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 48-5033 bola 106 (58,4 – 192) ng·h/ml, t. j. 12,4-krát vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou pečene (bosentan: 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 bosentanu a jeho primárneho metabolitu Ro 48-5033 u pacientov so stredne ľažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B).

Farmakokinetika bosentanu sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie pečene triedy C podľa Childa-Pugha. Tracleer je kontraindikovaný u pacientov so stredne ľažkou až ľažkou poruchou funkcie pečene, t. j. Childovo-Pughovo skóre B alebo C (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 30 ml/min) sa plazmatická hladina bosentanu znížila približne o 10 %. Plazmatické hladiny metabolítov bosentanu sa u týchto pacientov zvýšili asi dvakrát v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Ak pacient trpí poruchou funkcie obličiek, úprava dávky nie je nutná. Neexistuje špecifická klinická skúsenosť s pacientmi podstupujúcimi dialýzu. Na základe fyzikálno-chemických vlastností a vysokého stupňa

väzby na plazmatické proteíny sa neočakáva, že by bosentan bol v signifikantnej miere odstránený z cirkulácie dialýzou (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Dvojročná štúdia karcinogenity u myší ukázala zvýšený kombinovaný výskyt hepatocelulárnych adenómov a karcinómov u samcov, nie však u samíc, s plazmatickými hladinami asi dvakrát až štyrikrát vyššimi než plazmatické hladiny, ktoré sa dosiahli v liečebnej dávke u ľudí. U potkanov vyskalo perorálne podávanie bosentanu počas 2 rokov nízke, signifikantné zvýšenie kombinovaného výskytu tyroidných folikulárnych bunkových adenómov a karcinómov u samcov, nie však u samíc, s plazmatickými hladinami asi 9- až 14-krát vyššimi než plazmatické hladiny, ktoré sa dosiahli pri liečebnej dávke u ľudí. Bosentan bol negatívny v testoch genotoxicity. U potkanov bola bosentanom vyskolaná mierna tyroidná hormonálna dysbalancia. Nedokázalo sa však, že by bosentan ovplyvňoval tyroidné funkcie u ľudí (tyroxín, TSH).

Vplyv bosentanu na mitochondriálne funkcie nie je známy.

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

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

V štúdiach fertility samcov a samíc potkanov neboli pozorovaný žiadny vplyv na počet spermii, motilitu a životnosť, ani na schopnosť páriť sa alebo na plodnosť, pri 21-násobných respektíve 43-násobných plazmatických hladinach než sú očakávané liečebné hladiny u ľudí. Neexistoval ani žiadny nežiaduci vplyv na vývoj pre-implantovaného embrya alebo na implantáciu.

Ľahko 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 štúdii 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 spermii v nadsemenníkoch. Hladina pri ktorej sa nepozorujú žiadne účinky (NOAEL) bola 21-násobkom (21 dní po vrhu) a 2,3-násobkom (69 dní po vrhu) ľudskej terapeutickej expozície.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Kukuričný škrob

Hydrolyzát škrobu

Sodná soľ karboxymetylškrobu A

Povidón

Glyceroldibehenát

Stearan horečnatý

Obal tablety:

Hypromelóza

Glyceroltriacetát

Mastenec

Oxid titaničitý (E171)

Oxid železitý žltý (E172)

Oxid železitý červený (E172)

Etylcelulóza

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

V prípade bielych fliaš z polyetylénu s vysokou hustotou použite do 30 dní od prvého otvorenia.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

PVC/PE/PVDC/Al blistre:

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Biele fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou:

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tracleer 62,5 mg filmom obalené tablety

PVC/PE/PVDC/Al blistre obsahujúce 14 filmom obalených tablet.

Balenia obsahujúce 14, 56 alebo 112 filmom obalených tablet.

Biele fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou so silikagélovým sušidlom obsahujúce 56 filmom obalených tablet.

Balenia obsahujúce 56 filmom obalených tablet.

Tracleer 125 mg filmom obalené tablety

PVC/PE/PVDC/Al blistre obsahujúce 14 filmom obalených tablet.

Balenia obsahujúce 56 alebo 112 filmom obalených tablet.

Biele fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou so silikagélovým sušidlom obsahujúce 56 filmom obalených tablet.

Balenia obsahujúce 56 filmom obalených tablet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Tracleer 62,5 mg filmom obalené tablety

EU/1/02/220/001

EU/1/02/220/002

EU/1/02/220/003

EU/1/02/220/007

Tracleer 125 mg filmom obalené tablety

EU/1/02/220/004

EU/1/02/220/005

EU/1/02/220/008

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. mája 2002

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. apríla 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2024

Podrobnejšie informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Tracleer 32 mg dispergovateľné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá dispergovateľná tableta obsahuje 32 mg bosentanu (vo forme monohydrátu).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá dispergovateľná tableta obsahuje 3,7 mg aspartámu (E951).

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Dispergovateľná tableta:

Bledožlté až takmer biele tablety, v tvare štvorlístka, na jednej strane predelené na štyri časti a na druhej strane označené „32“. Dispergovateľná tableta sa môže rozdeliť na štyri rovnaké časti.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

- primárnej (idiopatickej a hereditárnej) plúcnej artériovej hypertenzii
- plúcnej artériovej hypertenzii sekundárnej so sklerodermiou bez signifikantného intersticiálneho plúcneho ochorenia
- plúcnej artériovej hypertenzii spojenej s vrodeným ľavo-pravým skratom a Eisenmengerovým syndrómom

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spôsob podávania

Tablety sa užívajú perorálne ráno a večer, s jedlom alebo bez jedla.

Pred požitím sa má pridať k dispergovateľnej tablete na lyžičke malé množstvo vody a premiešať, aby sa pred prehltnutím rozpustila. Na lyžičku sa má následne pridať malé množstvo vody, ktoré pacient tiež požije, aby sa zabezpečilo, že pacientovi bol podaný liek úplne. Pokiaľ je to možné, dávka sa má zapíti pohárom vody, aby sa zabezpečilo požitie celej dávky. Ak je to potrebné, dispergovateľnú tabletu možno rozdeliť pozdĺž deliacej ryhy na povrchu (pozri časť 6.6).

Dispergovateľné tablety boli testované len u pediatrických pacientov. Porovnanie biologickej dostupnosti medzi dispergovateľnými tabletami a filmom obalenými tabletami u dospelých ukázalo nižšiu dostupnosť bosentanu v dispergovateľných tabletách (pozri časť 5.2). Práve preto by malo byť ich použitie určené len pre dospelých pacientov, ktorí nemôžu užívať filmom obalené tablety.

Dávkovanie

Plúcna 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 Tracleerom a počas nej.

Dospelí

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

Pediatrická populácia

Pediatrické farmakokinetické údaje ukázali, že plazmatické koncentrácie bosentanu 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 Tracleeru 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 počiatočná a udržiavacia dávka 2 mg/kg ráno a večer.

Prínos bosentanu v štandardnej liečbe u novorodencov s pretrvávajúcou plúcnu hypertensiou novorodencov (PPHN) neboli preukázaný. Nie je možné uviesť žiadne odporúčania na dávkovanie (pozri časti 5.1 a 5.2).

Postup pri klinickom zhoršení PAH

Pri klinickom zhoršení (napr. skrátenie vzdialenosťi pri šesťminútovom teste chôdzou aspoň o 10 % v porovnaní s meraním pred začiatkom liečby) napriek liečbe Tracleerom počas minimálne 8 týždňov (cieľová dávka počas minimálne 4 týždňov), sa majú zvážiť alternatívne možnosti liečby. Avšak niektorí pacienti, ktorí nevykazujú žiadnu odozvu po 8 týždňoch liečby Tracleerom, môžu priaznivo reagovať po ďalších 4 až 8 týždňoch liečby.

Pri neskoršom klinickom zhoršení napriek liečbe Tracleerom (t. j. po niekoľkých mesiacoch liečby) sa má liečba opäťovne prehodnotiť. Záťažová kapacita niektorých pacientov, ktorí dobre nereagujú na Tracleer v dávke 125 mg dvakrát denne, sa môže mierne zlepšiť, ak sa dávka zvýší na 250 mg dvakrát denne. Má sa starostlivo stanoviť pomer medzi prínosom a rizikom a zvážiť skutočnosť, že pečeňová toxicita je závislá od dávky (pozri časti 4.4 a 5.1).

Ukončenie liečby

S náhlym ukončením liečby Tracleerom u pacientov s PAH existujú obmedzené skúsenosti. Nebol pozorovaný žiadny dôkaz akútneho „rebound“ efektu. Aby sa však zamedzilo možnému škodlivému klinickému zhoršeniu v dôsledku potenciálneho „rebound“ efektu, má sa zvážiť postupné znižovanie dávky (polovica dávky počas 3 až 7 dní). V priebehu vysadzovania lieku sa odporúča intenzívnejší monitoring. Ak sa rozhodne o vysadení Tracleeru, má byť postupné, so súbežným 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 Tracleerom a počas nej.

Dospelí

Liečba Tracleerom má byť začatá dávkou 62,5 mg dvakrát denne počas štyroch týždňov, a potom zvýšená na udržiavaciu dávku 125 mg dvakrát denne. Rovnako odporúčania platia aj pre opäťovné začatie liečby Tracleerom po prerušení terapie (pozri časť 4.4).

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

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

Pediatrická populácia

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

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

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

Porucha funkcie obličiek

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

Starší pacienti

Úprava dávky pre pacientov starších než 65 rokov nie je nutná.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Stredne ťažká až ťažká porucha funkcie pečene, t. j. Childovo-Pughovo skóre B alebo C (pozri časť 5.2)
- Hodnoty aminotransferáz pečene, t. j. aspartátaminotransferázy (AST) a/alebo alanínaminotransferázy (ALT) väčšie ako $3 \times$ horná hranica normy (HHN) pred začiatkom liečby (pozri časť 4.4)
- Súbežné užívanie cyklosporínu 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 Tracleeru nebola stanovená u pacientov so závažnou PAH.

Ak sa klinický stav zhorší, má sa zvážiť prechod k terapii, ktorá sa odporúča pri závažnom stupni ochorenia (napr. epoprostenol) (pozri časť 4.2).

Vyváženosť vzťahu prínos/riziko bosentanu nebola stanovená u pacientov s PAH I. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO.

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

Tracleer nepreukázal priaznivý účinok na hojenie existujúcich vredov prstov.

Funkcia pečeňe

Zvýšenie aminotransferáz pečeňe, t. j. aspartátaminotransferázy a alanínaminotransferázy (AST a/alebo ALT), spojené s užívaním bosentanu závisí od dávky. Zmeny hodnôt pečeňových enzymov 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 žlčových solí z hepatocytov, ale na výskytu dysfunkcie pečeňe sa pravdepodobne podielajú aj iné mechanizmy, ktoré doposiaľ neboli celkom objasnené. Akumulácia bosentanu v hepatocytoch, ktorá vedie k cytolýze s potenciálne závažným poškodením pečeňe, alebo imunologický mechanizmus, nie sú vylúčené. Riziko dysfunkcie pečeňe môže byť tiež zvýšené, ak sa súbežne s bosentanom podávajú liečivá, ktoré sú inhibitormi exportnej pumpy žlčových solí, napr. rifampicín, glibenklamid a cyklosporín A (pozri časti 4.3 a 4.5). K dispozícii sú ale iba obmedzené údaje.

Hladina aminotransferáz pečeňe sa musí merat pred začiatkom liečby a následne v mesačných intervaloch počas liečby Tracleerom. Okrem toho sa hladina aminotransferáz pečeňe musí merat 2 týždne po každom zvýšení dávky.

Odporučania pri zvýšení ALT/AST

Hladiny ALT/AST Odporučania na liečbu a monitoring

- | | |
|-----------------|--|
| > 3 a ≤ 5 × HHN | Výsledok má byť potvrdený druhým pečeňovým testom; ak sa výsledok potvrdí, s užívaním Tracleera treba postupovať individuálne, možno redukovať dávkou alebo podávanie Tracleera 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, sa má zvážiť pokračovanie liečby alebo opäťovné nasadenie Tracleera podľa podmienok popísaných nižšie. |
| > 5 a ≤ 8 × HHN | Výsledok má byť potvrdený druhým pečeňovým testom; ak sa výsledok potvrdí, liečba sa má ukončiť a najmenej každé 2 týždne sa majú monitorovať hladiny aminotransferáz. Ak sa hladiny aminotransferáz vrátia k hodnotám pred začiatkom liečby, má sa zvážiť opäťovné nasadenie Tracleera podľa podmienok popísaných nižšie. |
| > 8 × HHN | Liečba musí byť ukončená. Opäťovné nasadenie Tracleera nie je možné. |

Pri sprievodných klinických príznakoch poškodenia pečeňe, t. j. nevoľnosť, vracanie, horúčka, bolesti brucha, žltačka, neobvyklá apatia alebo únavu, syndróm podobný chrípke (bolesti kĺbov, svalov, horúčka), musí byť liečba ukončená a opäťovné nasadenie Tracleera nie je možné.

Obnovenie liečby

O obnovení liečby Tracleerom je možné uvažovať iba vtedy, ak potenciálny prínos liečby Tracleerom preváži možné riziká a ak sú hladiny pečeňových aminotransferáz v rozmedzí hodnôt pred začiatkom liečby. Odporuča sa konzultácia s hepatológom. Pri obnovení liečby sa musia rešpektovať pokyny zo zápisu v časti 4.2. **Hladiny aminotransferáz sa musia skontrolovať do 3 dní po obnovení liečby, následne po 2 týždňoch a potom podľa odporúčaní uvedených vyššie.**

HHN = horná hranica normy

Hladina hemoglobínu

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

Ženy vo fertilnom veku

Ked'že Tracleer môže zabrániť účinku hormonálnej antikoncepcie, a vzhľadom na riziko zhoršenia plúcnej hypertenzie v tehotenstve a tiež teratogénne účinky pozorované u zvierat:

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

Pre ďalšie informácie pozri časti 4.5 a 4.6.

Plúcna venookluzívna choroba

Pri používaní vazodilatancií (najmä prostacyklínov) u pacientov s plúcnu venookluzívnu chorobou boli zaznamenané prípady plúcneho edému. Preto je potrebné zvážiť prítomnosť súčasnej venookluzívnej choroby, ak sa pri podávaní Tracleeru pacientom s PAH objavia príznaky plúcneho edému. V postmarketingovom období sa vyskytli ojedinelé prípady plúcneho edému u pacientov liečených Tracleerom so suspektnou diagnózou plúcnej venookluzívnej choroby.

Pacienti s plúcnu artériovou hypertensiou so súčasným zlyhaním ľavej komory

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

Plúcna artériová hypertenzia so súčasnou infekciou HIV

Z klinických štúdií sú iba obmedzené skúsenosti s podávaním Tracleeru pacientom s PAH so súčasnou infekciou HIV, ktorá je liečená antiretrovirolnymi liekmi (pozri časť 5.1). Štúdia liekových interakcií medzi bosentanom a lopinavirom + ritonavirom u zdravých jedincov ukázala zvýšené plazmatické hladiny bosentanu, s maximálnou hladinou počas prvých štyroch dní terapie (pozri časť 4.5). Na začiatku liečby Tracleerom u pacientov, ktorí si vyžadujú liečbu ritonavirom potencovanými inhibítormi proteáz, je najmä v začiatočnej fáze potrebné dôsledne monitorovať pacientovu

znášanlivosť voči Tracleeru, predovšetkým riziko hypotenzie a hepatálne pečeňové testy. Zvýšené dlhodobé riziko hepatálnej toxicity a hematologických nežiaducích účinkov nemožno vylúčiť, ak sa bosentan používa v kombinácii s antiretroviroálnymi liekmi. Vzhľadom na možnosť interakcií vztahujúcich sa najmä na indukčný účinok bosentanu na CYP 450 (pozri časť 4.5), ktoré by mohli ovplyvniť účinnosť antiretroviroálnej liečby, musia byť tito pacienti tiež dôkladne monitorovaní s ohľadom na liečbu svojej HIV infekcie.

Sekundárna plúcna hypertenzia v súvislosti s chronickou obstrukčnou chorobou plúc (CHOCHP)

Bezpečnosť a tolerancia bosentanu boli sledované v 12-týždňovej výskumnej nekontrolovanej štúdie u 11 pacientov s plúcnicou hypertensiou, ktorá vznikla sekundárne v súvislosti so závažnou CHOCHP (stupeň III podľa klasifikácie GOLD). Boli pozorované zvýšenie minútovej ventilácie a pokles saturácie kyslíkom. Najčastejším nežiaducim účinkom bolo dyspnoe (stăžené dýchanie), ktoré sa vyriešilo pomocou prerusenia terapie bosentanom.

Súbežné použitie s inými liečivami

Súbežné používanie Tracleeru s cyklosporínom A je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5).

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

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

Pomocná látka

Tracleer 32 mg dispergovateľné tablety obsahujú zdroj fenylalanínu (Aspartám – E951). Môže byť škodlivý pre pacientov s fenylketonúriou. Nie sú dostupné predklinické ani klinické údaje na zhodnotenie použitia aspartámu u detí mladších ako 12 týždňov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Bosentan je induktor cytochrómu P 450 (CYP) izoenzýmov CYP2C9 a CYP3A4. *In vitro* získané dáta tiež naznačujú indukcii CYP2C19. V prípade súbežného podávania Tracleeru sa plazmatické hladiny liečív metabolizovaných týmito izoenzýmami znížia. Je nutné zohľadniť možnosť zmeny účinnosti liečív, ktoré sú týmito izoenzýmami metabolizované. Dávkovanie týchto liekov môže vyžadovať úpravu po začatí, zmene dávky alebo po prerusení súbežnej liečby Tracleerom.

Bosentan je metabolizovaný enzýmami CYP2C9 a CYP3A4. Inhibícia týchto izoenzýmov môže zvýšiť plazmatickú hladinu bosentanu (pozri ketokonazol). Vplyv inhibítora CYP2C9 na hladinu bosentanu neboli študovaný. Táto kombinácia sa má používať opatrne.

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

Cyklosporín A: Súbežné podávanie Tracleeru a cyklosporínu A (inhibítora kalcineurínu) je kontraindikované (pozri časť 4.3). Ak sa obidva lieky podávali súbežne, bola najnižšia nameraná začiatocná hladina bosentanu približne tridsaťkrát vyššia ako hladina nameraná pri používaní iba samotného bosentanu. Pri rovnovážnom stave boli plazmatické hladiny bosentanu 3- až 4-krát vyššie než v prípade monoterapie bosentanom. Mechanizmus tejto interakcie spočíva s najväčšou pravdepodobnosťou v inhibícii transportným proteínom mediovaneho vychytávania bosentanu do hepatocytov cyklosporínom. Krvné hladiny cyklosporínu A (substrát CYP3A4) sa znížili približne o 50 %. Toto je pravdepodobne v dôsledku indukcie CYP3A4 bosentanom.

Takrolimus, sirolimus: Súbežné podávanie takrolimu alebo sirolimu a Tracleeru u ľudí nebolo skúmané, ale spoločné podávanie takrolimu alebo sirolimu a Tracleeru môže spôsobiť zvýšenie plazmatickej hladiny bosentanu rovnako ako súbežné podávanie s cyklosporínom A. Súbežné užívanie Tracleeru môže znížiť plazmatickú hladinu takrolimu a sirolimu. Preto sa súbežné podávanie Tracleeru a takrolimu alebo sirolimu neodporúča. Pacienti, ktorí vyžadujú podávanie spomínamej kombinácie, musia byť starostlivo sledovaní, či nedochádza k výskytu nežiaducich účinkov súvisiacich s hladinami Tracleeru a takrolimu a sirolimu v krvi.

Glibenklamid: Súbežné podávanie bosentanu 125 mg 2-krát denne počas 5 dní znížilo plazmatickú hladinu glibenklamidu (substrát CYP3A4) o 40 %, s potenciálne signifikantným znížením hypoglykemického efektu. Plazmatické hladiny bosentanu tiež poklesli o 29 %. Okrem toho bol u pacientov, ktorí sa podrobili súbežnej liečbe glibenklamidom, pozorovaný častejší vzostup hladín aminotransferáz. Glibenklamid a bosentan inhibujú exportnú pumpu žľcových solí, čím by sa dali vysvetliť zvýšené hladiny aminotransferáz. Táto kombinácia sa nemá používať. Žiadne údaje o liekových interakciách s ostatnými derivátnmi sulfonylmočoviny nie sú k dispozícii.

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

Lopinavir + ritonavir (a ďalšie ritonavirom potencované inhibítory proteáz): Súbežné podávanie bosentanu 125 mg dvakrát denne a lopinaviru + ritonaviru 400 + 100 mg dvakrát denne počas 9,5 dňa zdravým dobrovoľníkom viedlo k zvýšeniu plazmatickej hladiny bosentanu, ktorá bola 48-násobne vyššia ako pri podaní samotného bosentanu. Na deviaty deň bola plazmatická hladina bosentanu 5-násobne vyššia ako v prípade, keď bol bosentan podávaný samostatne. Táto interakcia je spôsobená pravdepodobne inhibíciou vychytávania bosentanu do hepatocytov, ktoré je sprostredkované transportným proteínom a inhibíciou CYP3A4 ritonavirom a redukciami klírens bosentanu. Pokial' sa Tracleer podáva súbežne s lopinavirom + ritonavirom alebo inými ritonavirom potencovanými inhibítormi proteáz, je potrebné sledovať znášanlivosť pacientov voči Tracleeru.

Po 9,5 dňoch súbežného podávania bosentanu plazmatické hladiny lopinaviru a ritonaviru klesli na klinicky nevýznamné hodnoty (o približne 14 % a 17 %, v uvedenom poradí). Aj keď sa nemusí dosiahnuť celková indukcia bosentanu, nemožno vylúčiť ďalší pokles inhibítormov proteáz. Odporúča sa primeraný monitoring terapie HIV. Podobné účinky možno očakávať aj s inými ritonavirom potencovanými inhibítormi proteáz (pozri časť 4.4).

Iné antiretroviralne lieky: Vzhľadom na nedostatok informácií nemožno formulovať ďalšie špeciálne odporúčania ohľadom užívania iných dostupných antiretrovirolných liekov. Treba zdôrazniť, že výrazná hepatotoxicita nevirapínu môže potencovať pečeňovú toxicitu bosentanu, táto kombinácia sa neodporúča.

Hormonálna antikoncepcia: Súbežné podávanie bosentanu 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 bosentanu 500 mg dvakrát denne počas 6 dní znížilo plazmatické hladiny S-warfarínu (substrát CYP2C9) o 29 % a R-warfarínu (substrát CYP3A4) o 38 %. Počas

klinických štúdií u pacientov s PAH, ktorým boli podávané súbežne bosentan a warfarín, neboli pozorované žiadne klinicky relevantné zmeny INR (International Normalized Ratio) ani dávky warfarínu (porovnanie vstupných hodnôt s hodnotami na konci klinických štúdií). Okrem toho, zmeny dávkovania warfarínu v priebehu testov z dôvodu zmeny INR alebo kvôli nežiaducim účinkom, boli rovnako časté u pacientov liečených bosentanom aj u pacientov s placebo. Na začiatku liečby bosentanom nie je nutné upravovať dávky warfarínu alebo podobných perorálnych antikoagulancií, ale odporúča sa intenzívnejší monitoring INR, najmä na začiatku liečby a v období titrácie vyšej dávky.

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

Ketokonazol: Súbežné podávanie bosentanu 62,5 mg dvakrát denne počas 6 dní spolu s ketokonazolom, potentným inhibítorm CYP3A4, zvýšilo plazmatickú hladinu bosentanu približne dvakrát. Nie je nutné upravovať dávku Tracleeru. Napriek tomu, že neboli vykonané štúdie *in vivo*, podobné zvýšenie plazmatických hladín bosentanu sa dá očakávať aj s inými potentnými inhibítormi CYP3A4 (napr. itrakonazol alebo ritonavir). V prípade kombinácie s inhibítorm CYP3A4 u pacientov s pomalým metabolizmom CYP2C9 však existuje riziko závažného zvýšenia plazmatických hladín bosentanu, ktoré by mohlo vyvolať škodlivé nežiaduce účinky.

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

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

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

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

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Ženy vo fertilnom veku

Pred začatím liečby Tracleerom u žien vo fertilnom veku je potrebné overiť, že žena nie je tehotná, poskytnúť jej potrebné informácie o spoľahlivých metódach antikoncepcie a musí začať používať spoľahlivú antikoncepciu. Pacienti a lekári si musia byť vedomí, že v dôsledku potenciálnych farmakokinetických interakcií Tracleer môže 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 spoločného dophlnkovú alebo alternatívnu antikoncepciu metódu. Pokial sú akékoľvek pochybnosti, ktorá antikoncepcia sa má odporučiť individuálnej pacientke, odporuča sa konzultácia s gynekológom. Vzhľadom na možné zlyhanie hormonálnej antikoncepcie počas liečby Tracleerom ako aj fakt, že počas gravidity sa závažne zhoršuje plučna hypertenzia, počas liečby Tracleerom sa odporúčajú testy gravidity raz za mesiac, ktoré umožnia skorú detekciu gravidity.

Laktácia

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

Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali testikulárne účinky (pozri časť 5.3). V klinickej štúdii skúmajúcej účinky bosentanu na funkciu semenníkov u mužských pacientov s PAH malo po 6 mesiacoch liečby šesť z 24 pacientov zníženú koncentráciu spermíí v porovnaní so začiatocnými hodnotami najmenej o 50 %. Na základe týchto zistení a predklinických údajov nie je možné vylúčiť, že bosentan môže mať u mužov škodlivý účinok na spermatogenézu. U chlapcov po liečbe bosentanom nie je možné vylúčiť dlhodobý vplyv na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viest' vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie, ktoré by priamo sledovali vplyv Tracleera na schopnosť viest' vozidlá a obsluhovať stroje. Tracleer však môže vyvoláť hypotenziu, závraty, rozmazané videnie alebo synkopy, ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viest' vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V 20 placebom kontrolovaných štúdiách bol bosentan podávaný vo viacerých indikáciách v dennej dávke 100 – 2 000 mg 2 486 pacientom a v skupine s placebom bolo 1 838 pacientov. Priemerná dĺžka liečby bola 45 týždňov. Nežiaduce účinky boli definované ako udalosti, ktoré sa vyskytovali minimálne u 1 % pacientov liečených bosentanom, vo frekvencii aspoň o 0,5 % častejšie ako v skupine s placebom. Najčastejšie nežiaduce reakcie sú boli bolesť hlavy (11,5 %), edém/retencia tekutín (13,2 %), poruchy pečeňových testov (10,9 %) a anémia/pokles hladiny hemoglobínu (9,9 %).

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

Nežiaduce reakcie pozorované v 20 placebom kontrolovaných štúdiách a počas postmarketingového sledovania s bosentanom sú zaradené podľa frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

V každej kategórii sú nežiaduce reakcie zaradené podľa klesajúcej závažnosti. Neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely v nežiaducich reakciách 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)
	Neznáme	Anémia alebo pokles hemoglobínu, ktorý si vyžaduje transfúziu červených krviniek ¹
	Menej časté	Trombocytopénia ¹

	Menej časté	Neutropénia, leukopénia ¹
Poruchy imunitného systému	Časté	Hypersenzitívne reakcie (zahŕňajú dermatitídu, svrbenie a vyrážku) ²
	Zriedkavé	Anafylaxia a/alebo angioedém ¹
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolest' hlavy ³
	Časté	Synkopy ^{1, 4}
Poruchy oka	Neznáme	Rozmazané videnie ¹
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Palpitácie ^{1, 4}
Cievne poruchy	Časté	Sčervenanie
	Časté	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	Abnormálne pečeňové testy (pozri časť 4.4)
	Menej časté	Zvýšenie hladiny aminotransferáz spojené s hepatítidou (vrátane možného zhoršenia skrytej hepatitídy) a/alebo žltačkou ¹ (pozri časť 4.4)
	Zriedkavé	Cirhóza pečene, zlyhanie pečene ¹
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Erytém
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Edém, retencia tekutín ⁵

¹ Údaje boli získané z postmarketingového sledovania, frekvencie sú založené na štatistickom modelovaní v placebom kontrolovaných klinických štúdiach

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

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

⁴ Tento typ reakcií môže tiež súvisieť s prebiehajúcim ochorením.

⁵ Edém alebo retencia tekutín boli hlásené u 13,2 % pacientov liečených bosentanom a 10,9 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo.

Počas postmarketingového obdobia boli hlásené zriedkavé prípady neobjasnenej cirhózy pečene, ktoré sa vyskytovali u polymorbídnych pacientov, ktorí okrem inej terapie dlhodobo užívali Tracleer.

Vyskytovali sa aj zriedkavé prípady zlyhania pečene. Tieto prípady len zvýrazňujú potrebu dodržiavať počas liečby Tracleerom pravidelný mesačný monitoring pečeňových funkcií (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Nekontrolované klinické štúdie s pediatrickými pacientmi

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

Súhrnná analýza nekontrolovaných pediatrických štúdií vykonaných u PAH s bosentanom, v dávke 32 mg vo forme dispergovateľných tablet (FUTURE 1/2, FUTURE 3/predĺženie) zahŕňala celkom 100 detí liečených bosentanom v dávke 2 mg/kg dvakrát denne (n = 33), 2 mg/kg trikrát denne (n = 31) alebo 4 mg/kg dvakrát denne (n = 36). Pri zaradení bolo 6 pacientov vo veku medzi 3 mesiacmi až 1 rokom, 15 detí bolo vo veku medzi 1 rokom a menej ako 2 rokmi a 79 detí bolo vo

veku medzi 2 rokmi až 12 rokmi. Medián času trvania liečby bol 71,8 týždňa (rozdiel 0,4 až 258 týždňov).

Bezpečnostný profil bol v tejto súhrnej analýze nekontrolovaných pediatrických štúdií podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému v pivotálnych štúdiách u dospelých pacientov s PAH s výnimkou infekcií, ktoré boli hlásené častejšie ako u dospelých (69,0 % vs 41,3 %). Tento rozdiel v početnosti infekcií môže byť súčasťou spôsobeného 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 %), plučna (arteriálna) hypertenzia (20 %), nazofaryngitída (17 %), pyrexia (15 %), vracanie (13 %), bronchitída (10 %), bolesti brucha (10 %) a hnačka (10 %). V početnosti nežiaducich udalostí neboli 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 pečeňových abnormalít sa objavili u 9 % pacientov a nežiaduce udalosti anémie/poklesu hemoglobínu u 5 % pacientov.

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

Laboratórne abnormality

Abnormality pečeňových testov

V priebehu klinického programu sa obvykle počas prvých 26 týždňov objavilo dávkovo závislé zvýšenie hladín pečeňových aminotransferáz, rozvinulo sa postupne a bolo prevažne asymptomatické. V post-marketingovej praxi 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 Tracleeru alebo po znížení dávky, v niektorých prípadoch treba zvážiť prerušenie, prípadne ukončenie liečby (pozri časť 4.4).

V 20 placebom kontrolovaných štúdiách bolo pozorované zvýšenie pečeňových aminotransferáz $\geq 3 \times$ HHN u 11,2 % pacientov ličených bosentanom v porovnaní s 2,4 % pacientov v skupine s placebom. Zvýšenie na $\geq 8 \times$ HHN bolo zaznamenané u 3,6 % bosentanom ličených pacientov a 0,4 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo. U 0,2 % pacientov (5 pacientov) ličených bosentanom a 0,3 % pacientov (6 pacientov), ktorým bolo podávané placebo, zvýšenia hladiny aminotransferáz boli spojené so zvýšenými hladinami bilirubínu ($\geq 2 \times$ HHN) bez dôkazu obstrukcie žlčových ciest.

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

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

Hemoglobín

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

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

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

Hľásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hľásenie 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 Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hľásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hľásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hľásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné antihypertenzíva, ATC kód: C02KX01

Mechanizmus účinku

Bosentan je duálny antagonist receptoru pre endotelín (ERA) s afinitou pre endotelínový receptor A a B (ET_A a ET_B). Bosentan znižuje obidve, plúcnu aj systémovú vaskulárnu rezistenciu, čo má za následok zvýšenie minútového vývrhového 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 endotelí a v bunkách hladkého svalstva ciev. Hladina ET-1 v tkanicích a plazme je zvýšená pri rôznych kardiovaskulárnych poruchách a chorobách spojivových tkanív vrátane PAH, sklerodermie, akútneho a chronického zlyhania srdca, ischémie myokardu, systémovej hypertenzie a aterosklerózy, čo naznačuje patogénnu úlohu ET-1 pri týchto ochoreniach. Pri PAH a zlyhaní srdca v nepritomnosti antagonizmu endotelínového receptoru zvýšená hladina ET-1 silne koreluje so závažnosťou a prognózou ochorenia.

Bosentan kompetuje väzbu ET-1 a iných ET peptidov na oba 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). Bosentan konkrétnie antagonizuje ET receptory a neviaže sa na iné receptory.

Účinnosť

Zvieracie modely

U zvieracích modelov plúcnej hypertenzie opakovane perorálne podávanie bosentanu znižovalo plúcnu vaskulárnu rezistenciu a zvrátilo plúcnu vaskulárnu rezistenciu a hypertrofii pravej komory. U zvieracích modelov plúcnej fibrózy bosentan znižoval ukladanie kolagénu v plúcach.

Účinnosť u dospelých pacientov s plúcnow artériovou hypertenziou

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

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

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

V dvojito slepej štúdii, ktorá bola vykonaná u časti pacientov, bolo zlepšenie v prejdenej vzdialnosti zreteľné po 4 týždňoch liečby, výrazné po 8 týždňoch a udržalo sa až do 28. týždňa.

V retrospektívnej analýze respondérov, založenej na zmenách v zdolanej vzdialnosti testu chôdze, podľa funkčnej klasifikácie WHO a v dýchavičnosti u 95 pacientov randomizovaných na liečbu bosentanom 125 mg dvakrát denne v placebom kontrolovaných štúdiách, bolo zistené, že v 8. týždni sa u 66 pacientov prejavilo zlepšenie, 22 bolo stabilizovaných a u 7 pacientov sa prejavilo zhoršenie. Z 22 pacientov stabilizovaných v 8. týždni sa u 6 prejavilo zlepšenie v týždňoch 12/16 a u 4 sa v porovnaní so vstupnými hodnotami výkon zhoršil. Zo 7 pacientov, u ktorých sa prejavilo zhoršenie 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 prvej štúdii. Liečba bosentanom viedla k signifikantnému zvýšeniu srdcového indexu spojenému so signifikantným znížením plúcneho artériového tlaku, plúcnej vaskulárnej rezistencia a stredného tlaku pravej predsiene.

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

V randomizovanej, dvojito slepej, multicentrickej, placebom kontrolovanej štúdii (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 bud' 125 mg bosentanu dvakrát denne (n = 93), alebo placebo (n = 92). Zaradení boli pacienti s doposiaľ neliečenou PAH (n = 156) alebo liečení stabilnou dávkou sildenafilem (n = 29). Primárnymi cieľovými ukazovateľmi boli percentuálna zmena pľúcnej vaskulárnej rezistencie (PVR) oproti začiatku a zmena vzdialosti 6-minútového testu chôdze po 6 mesiacoch od začiatku v porovnaní s placebom. Nasledujúca tabuľka uvádzajúca výsledky analýz definovaných v protokole.

	PVR (dyn.sec/cm ⁵)		6-minútový test chôdze - vzdialenosť (m)	
	Placebo (n = 88)	Bosentan (n = 80)	Placebo (n = 91)	Bosentan (n = 86)
Začiatok; aritmetický priemer (SO)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Zmena oproti začiatku; aritmetický priemer (SO)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Účinky liečby	-22,6 %		19	
95 % CL	-34; -10		-4; 42	
hodnota-p	< 0,0001		0,0758	

CL – medze intervalu spoľahlivosti; PVR – pľúcna vaskulárna rezistencia; SO – smerodajná odchýlka.

Liečba bosentanom preukázala v porovnaní s placebom redukciu početnosti klinického zhoršenia, definovaného ako kombinovaný parameter zložený zo zhoršenia symptómov, hospitalizácií v dôsledku PAH alebo úmrtnia (proporcionálne zníženie rizika 77 %, 95 % interval spoľahlivosti [IS] 20 – 94 %, p = 0,0114). Hlavnou zložkou preukázaného liečebného účinku bolo zníženie početnosti zhoršenia symptómov. V skupine liečenej bosentanom sa vyskytla len jedna hospitalizácia súvisiaca s PAH, kým v skupine s placebom sa vyskytli 3 hospitalizácie. Počas 6 mesiacov dvojito slepej štúdie sa v každej zo skupín vyskytlo len jedno úmrtie. V súvislosti s ovplyvnením prežívania nemožno preto formulovať žiadne závery.

Dlhodobé údaje boli získané od všetkých 173 pacientov, ktorí boli liečení bosentanom v kontrolovanej fáze a/alebo u ktorých bola zmenená liečba z placeba na bosentan v otvorenom predĺžení štúdie EARLY. Priemerná dĺžka užívania bosentanu bola $3,6 \pm 1,8$ roka (maximálne 6,1 rokov), pričom 73 % pacientov bolo liečených najmenej 3 roky a 62 % pacientov bolo liečených najmenej 4 roky. Počas predĺženia otvorenej štúdie pacienti s PAH mohli užívať doplnkovú liečbu. Väčšina pacientov bola diagnostikovaná s idiopatickou alebo dedičnou PAH (61 %). Celkovo 78 % pacientov ostalo v II. triede PAH podľa funkčnej klasifikácie WHO. V treťom roku prežilo 90 % a v štvrtom roku 85 % pacientov podľa Kaplan-Meierovej krivky mortality. Zároveň u 88 %, resp. 79 % pacientov sa v týchto časových intervaloch nezaznamenalo zhoršenie PAH (definované ako celková mortalita, transplantácia pľúc, atriálna septostómia alebo začiatok intravenóznej alebo subkutanej liečby prostanoïdmi). Podiel predchádzajúcej liečby placebom v dvojito zaslepenej štúdii alebo podiel ostatných liečiv v otvorenom predĺžení štúdie nie je známy.

V prospektívnej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito slepej, placebom kontrolovanej štúdii (AC-052-405 [BREATHE-5]) dostávali pacienti s PAH III. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO a Eisenmengerovým syndrómom zdržaným s vrodenými srdcovými chybami bosentan 62,5 mg dvakrát denne počas štyroch týždňov, potom 125 mg dvakrát denne počas ďalších 12 týždňov (n = 37, z ktorých 31 malo primárne pravοľavý, obojstranný skrat). Primárnym cieľom bolo ukázať, že bosentan nespôsobil zhoršenie hypoxémie. Po 16 týždňoch sa priemerná saturácia kyslíkom u skupiny liečenej bosentanom zvýšila o 1,0 % (95 % IS -0,7 % – 2,8 %) v porovnaní so skupinou s placebom (n = 17), čo názorne dokazuje, že bosentan nespôsobil zhoršenie hypoxémie. Priemerná pľúcna vaskulárna rezistencia sa signifikantne znížila u skupiny liečenej bosentanom (s prevažujúcim účinkom pozorovaným u pacientov s obojsmerným vnútrosrdcovým skratom). Po 16 týždňoch bolo priemerné placebom korigované

predĺženie vzdialenosťi pri 6-minútovom teste chôdze 53 metrov ($p = 0,0079$), čo odráža zlepšenie funkčnej kapacity. Dvadsaťšesť pacientov pokračovalo v užívaní bosentanu v 24-týždňovom, otvorenom predĺžení (AC-052-409) štúdie BREATHE-5 (priemerné trvanie liečby $24,4 \pm 2,0$ týždňa) a účinnosť sa vo všeobecnosti udržala.

Otvorená, nekomparatívna štúdia (AC-052-362; [BREATHE-4]) bola vykonaná u 16 pacientov s PAH III. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO a s infekciou HIV. Pacienti boli liečení bosentanom 62,5 mg dvakrát denne počas 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 začiatočnej hodnote 332,6 metrov bolo priemerné predĺženie vzdialenosťi 91,4 metrov ($p < 0,001$). Nemožno vyslovíť žiadny formálny záver týkajúci sa účinkov bosentanu na účinnosť antiretroviroválnych liekov (pozri tiež časť 4.4).

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

Štúdie uskutočnené u detí s plúcnu artériovou hypertenziou

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosantan, filmom obalené tablety, bol hodnotený v otvorenej nekontrolovanej štúdii u 19 pediatrických pacientov s PAH vo veku 3 až 15 rokov. Táto štúdia bola v prvom rade určená ako farmakokinetická štúdia (pozri časť 5.2.). Pacienti mali primárnu plúcnu hypertenziu (10 pacientov) alebo PAH súvisiacu s kongenitálnym ochorením 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 bosentanu približne 2 mg/kg dvakrát denne. Polovica pacientov v každej skupine bola už liečená intravenózne podávaným epoprostenolom a dávka epoprostenolu zostala konštantná po celú dobu trvania štúdie.

Hemodynamické parametre boli merané u 17 pacientov. Srdcový index sa oproti vstupným hodnotám zvýšil priemerne o $0,5 \text{ l/min/m}^2$, plúcny artériový tlak sa znížil priemerne o 8 mmHg a PVR sa znížila priemerne o $389 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$. Tieto hemodynamické zlepšenia oproti vstupným hodnotám boli podobné pri súbežnom podávaní epoprostenolu alebo bez súbežného podávania epoprostenolu. Zmeny parametrov záťažej kapacity v 12. týždni oproti vstupným hodnotám boli veľmi variabilné a žiadna z nich nebola signifikantná.

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

Štúdia FUTURE 1 bola otvorená nekontrolovaná štúdia, ktorá bola vykonaná s bosentanom vo forme dispergovateľných tablet podávaných v udržiavacej dávke 4 mg/kg dvakrát denne 36 pacientom vo veku od 2 do 11 rokov. Štúdia bola primárne navrhnutá ako farmakokinetická štúdia (pozri časť 5.2.). Na začiatku mali pacienti idiopatickú (31 pacientov [86 %]) alebo familiárnu (5 pacientov [14 %]) PAH a spadali do II. ($n = 23$, 64 %) alebo III. triedy ($n = 13$, 36 %) podľa funkčnej klasifikácie WHO. V štúdii FUTURE 1 bol medián expozície hodnotenej liečby 13,1 týždňa (rozdiel 8,4 až 21,1). 33 z týchto pacientov bola poskytnutá pokračujúca liečba bosentanom vo forme dispergovateľných tablet v dávke 4 mg/kg dvakrát denne v nekontrolovanej predĺženej fáze štúdie FUTURE 2 po medián celkového trvania liečby 2,3 roka (v rozmedzí 0,2 až 5,0 rokov). Na začiatku štúdie FUTURE 1 užívalo 9 pacientov epoprostenol. 9 pacientom bola v priebehu štúdie novo iniciovaná liečba špecifická pre PAH. Odhad neprítomnosti zhoršenia PAH (úmrtie, transplantácia plúc 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 tejto otvorennej randomizovanej štúdii s 32 mg bosentanu vo forme dispergovateľných tablet bolo 64 detí so stabilnou PAH vo veku od 3 mesiacov do 11 rokov randomizovaných do skupiny liečených 24 týždňov bosentanom v dávke 2 mg/kg dvakrát denne ($n = 33$) alebo 2 mg/kg trikrát denne ($n = 31$). 43 detí (67,2 %) bolo vo veku ≥ 2 roky až 11 rokov, 15 detí (23,4 %) bolo vo veku medzi 1 rokom a 2 rokmi a 6 detí (9,4 %) bolo vo veku medzi 3 mesiacmi a 1 rokom. Štúdia bola primárne navrhnutá ako farmakokinetická štúdia (pozri časť 5.2) a výsledky hodnotenia účinnosti boli len exploratórne. Etiológia PAH, podľa „Dana Point“ klasifikácie, zahŕňala idiopatickú PAH (46 %), dedičnú PAH (3 %), PAH súvisiacu s korekčným chirurgickým zákrokom na srdci (38 %) a PAH súvisiacu s kongenitálnym ochorením srdca spojenú so systémovými plúcnymi skratmi vrátane Eisenmengorovho syndrómu (13 %). Na začiatku liečby hodnoteným liečivom 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 štúdie boli pacienti liečení liekmi proti PAH (najčastejšie inhibítormi fosfodiesterázy typu 5 [sildenafil] samotným [35,9 %], bosentanom samotným [10,9 %] a kombináciou bosentanu, iloprostu a sildenafilu [10,9 %]) a v priebehu štúdie svoj liek proti PAH ďalej užívali.

Na začiatku štúdie bola menej ako polovica zaradených pacientov liečená bosentanom samotným (45,3 % [29/64]) nekombinovaným s ďalšími liekmi proti PAH, 40,6 % (26/64) ostalo počas 24 týždňov hodnotenej liečby na monoterapii bosentanom bez skúsenosti zhoršenia PAH. Analýza zahŕňajúca celkovú populáciu (64 pacientov) ukázala, že väčšina zostala prinajmenšom stabilná (t. j. bez zhoršenia) na základe nepediatrickej 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 plúc 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 neboli dokázaný žiadny klinický prínos.

Štúdia uskutočnená u novorodencov s pretrvávajúcou plúcnu hypertensiou novorodencov (PPHN)

FUTURE 4 (AC-025-391)

Išlo o dvojito zaslepenú placebom kontrolovanú randomizovanú štúdiu u predčasne narodených alebo v termíne narodených novorodencov (gestačný vek 36 až 42 týždňov) s PPHN. Pacienti so suboptimálnou odpoved'ou na inhalovaný oxid dusnatý (iNO) napriek najmenej 4 hodinám kontinuálnej liečby boli liečení bosentanom vo forme dispergovateľných tablet v dávke 2 mg/kg dvakrát denne ($N = 13$) alebo placebom ($N = 8$) 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 plúcneho vazodilatátora) počas maximálne 14 dní.

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

Výsledky u tejto populácie nenaznačili dodatočný prínos bosentanu:

- medián času do úplného vysadenia iNO bol 3,7 dňa (95 % medze intervalu spoločlivosti [CLs] 1,17; 6,95) pri bosentane a 2,9 dňa (95 % CLs 1,26; 4,23) pri placebe ($p = 0,34$).
- medián času do úplného vysadenia mechanickej ventilácie bol 10,8 dňa (95 % CLs 3,21; 12,21 dňa) pri bosentane a 8,6 dňa (95 % CLs 3,71; 9,66 dňa) pri placebe ($p = 0,24$).
- u jedného pacienta v skupine liečenej bosentanom 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 bosentanu a epoprostenolu bola sledovaná v dvoch štúdiách: AC-052-355 (BREATHE-2) a AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 bola multicentrická, randomizovaná, placebom kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia bosentanu u 33 pacientov so závažnou PAH, ktorí dostávali súbežne epoprostenol. AC-052-356 bola otvorená, nekontrolovaná štúdia, v ktorej počas 12 týždňov 10 z 19 pediatrických pacientov dostávalo súbežne bosentan a epoprostenol. Bezpečnostný profil kombinácie sa nelíšil od profilu očakávaného u každej zložky a kombinovaná liečba bola dobre znášaná det'mi a dospelými. Klinický prínos kombinácie neboli preukázany.

Systémová skleróza s vredovou chorobou prstov

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Absorpcia

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

Distribúcia

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

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

Biotransformácia a eliminácia

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

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

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

Bosentan vytvára tri metabolity a iba jeden z nich je farmakologicky aktívny. Tento metabolit sa vylučuje prevažne nezmenený žlčou. U dospelých pacientov je systémová dostupnosť aktívneho metabolitu väčšia než u zdravých dobrovoľníkov. U pacientov so známkami cholestázy môže byť systémová dostupnosť aktívneho metabolitu zvýšená.

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

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

Porovnanie liekových foriem

Vo farmakokinetickej štúdii (AC-052-116), dostalo 16 zdravých dobrovoľníkov 62,5 mg bosentanu v liekovej forme filmom obalená tableta alebo 64 mg bosentanu v liekovej forme dispergovateľná tableta 32 mg. Sledovanie liečby dispergovateľnými tabletami ukázalo nižšie hladiny bosentanu ako u filmom obalených tablet (pomer priemerov pre $AUC_{0-\infty}$ 0,87 [90 % CI: 0,78, 0,97]). T_{max} a $t_{1/2}$ bosentanu neboli signifikantne liekovou formou ovplyvnené.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

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

Pediatrická populácia

Farmakokinetika bola u pediatrických pacientov hodnotená v 4 klinických štúdiach (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.

Štúdia AC-052-356 (BREATHE-3) hodnotila farmakokinetiku jednorazových a opakovanych perorálnych dávok filmom obalených tablet bosentanu 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 tejto štúdii sa expozícia bosentanu znížila s časom spôsobom konzistentným so znalosťami o autoindukčných vlastnostiach bosentanu. Stredné hodnoty AUC (CV %) bosentanu u pediatrických pacientov liečených 31,25; 62,5 alebo 125 mg dvakrát denne boli 3 496 (49), 5428 (79) a 6 124 (27) ng·h/ml v uvedenom poradí a boli nižšie než hodnota 8 149 (47) ng·h/ml pozorovaná u dospelých pacientov

s PAH, ktorí boli liečení dávkou 125 mg dvakrát denne. V rovnovážnom stave systémová dostupnosť u pediatrických pacientov vážiacich 10 – 20 kg, 20 – 40 kg a > 40 kg tvorila v uvedenom poradí 43 %, 67 % a 75 % systémovej dostupnosti u dospelých.

V štúdii AC-052-365 (FUTURE 1) boli podávané dispergovateľné tablety u 36 detí s PAH vo veku 2 – 11 rokov. Nepozorovala sa žiadna dávková úmernosť, rovnovážne plazmatické hladiny bosentanu a AUC boli podobné pri perorálnej dávke 2 a 4 mg/kg (AUC_T bol 3 577 ng·h/ml pri dávke 2 mg/kg dvakrát denne a 3 371 ng·h/ml pri dávke 4 mg/kg dvakrát denne). Priemerná expozícia bosentanu u týchto pediatrických pacientov predstavovala približne polovicu expozície u dospelých pacientov pri dávke 125 mg dvakrát denne, ale preukázala výraznú zhodu so závermi u dospelých pacientov.

V štúdii AC-052-373 (FUTURE 3), používajúcej dispergovateľné tablety bola expozícia bosentanu u pacientov liečených dávkou 2 mg/kg dvakrát denne porovnatelná s expozíciou v štúdii FUTURE 1. V celkovej populácii (n = 31) viedla dávka 2 mg/kg dvakrát denne k dennej expozícii 8 535 ng·h/ml; AUC_T 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_T bola 3 939 ng·h/ml (CV: 72 %). U pacientov vo veku medzi 3 mesiacmi a 1 rokom (n = 2) bola AUC_T 5 914 ng·h/ml (CV: 85 %) a u pacientov vo veku medzi 1 rokom a 2 rokmi (n = 7) bola AUC_T 3 507 ng·h/ml (CV: 70 %). U pacientov starších ako 2 roky (n = 22) bola denná expozícia 8 820 ng·h/ml; (AUC_T bola 4 410 ng·h/ml) (CV: 58 %). Dávkovanie bosentanu 2 mg/kg trikrát denne expozíciu nezvyšovalo; denná expozícia bola 7 275 ng·h/ml, (CV: 83 %, n = 27).

Na základe záverov štúdií BREATHE-3, FUTURE 1 a FUTURE 3 sa javí, že u pediatrických pacientov expozícia bosentanu dosahuje *plateau* 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 bosentanu.

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

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

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 bosentanu o 9 % vyššia a hodnota AUC aktívneho metabolitu Ro 48-5033 o 33 % vyššia u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

Vplyv stredne ľažkej poruchy funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B) na farmakokinetiku bosentanu a jeho primárneho metabolitu Ro 48-5033 bol sledovaný v štúdii, ktorá zahrňala 5 pacientov s plúcnicou arteriálnou hypertensiou s pridruženou portálou hypertensiou a poruchou pečeňových funkcií (Childovo-Pughovo skóre B) a 3 pacientov s PAH z iných príčin a s normálnou funkciami pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene triedy B podľa Childa-Pugha 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 48-5033 bola 106 (58,4 – 192) ng·h/ml t. j. 12,4-krát vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou pečene (bosentan: 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 bosentanu a jeho primárneho metabolitu Ro 48-5033 u pacientov so stredne ľažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B).

Farmakokinetika bosentanu sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie pečene triedy C podľa Childa-Pugha. Tracleer je kontraindikovaný u pacientov so stredne ľažkou až ľažkou poruchou funkcie pečene t. j. Childovo-Pughovo skóre B alebo C (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 30 ml/min) sa plazmatická hladina bosentanu znížila približne o 10 %. Plazmatické hladiny metabolitov bosentanu sa u týchto pacientov zvýšili asi dvakrát v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Ak pacient trpí poruchou funkcie obličiek, úprava dávky nie je nutná. Neexistuje špecifická klinická skúsenosť s pacientmi podstupujúcimi dialýzu. Na základe fyzikálno-chemických vlastností a vysokého stupňa väzby na plazmatické proteíny sa neočakáva, že by bosentan bol v signifikantnej miere odstránený z cirkulácie dialýzou (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Dvojročná štúdia karcinogenity u myší ukázala zvýšený kombinovaný výskyt hepatocelulárnych adenómov a karcinómov u samcov, nie však u samíc, s plazmatickými hladinami asi dvakrát až štyrikrát vyššími než plazmatické hladiny, ktoré sa dosiahli v liečebnej dávke u ľudí. U potkanov vyskalo perorálne podávanie bosentanu počas 2 rokov nízke, signifikantné zvýšenie kombinovaného výskytu tyroidných folikulárnych bunkových adenómov a karcinómov u samcov, nie však u samíc, s plazmatickými hladinami asi 9- až 14-krát vyššími než plazmatické hladiny, ktoré sa dosiahli pri liečebnej dávke u ľudí. Bosentan bol negatívny v testoch genotoxicity. U potkanov bola bosentanom vyskolaná mierna tyroidná hormonálna dysbalancia. Nedokázalo sa však, že by bosentan ovplyvňoval tyroidné funkcie u ľudí (tyroxín, TSH).

Vplyv bosentanu na mitochondriálne funkcie nie je známy.

Ukázalo sa, že bosentan je teratogénny u potkanov pri plazmatických hladinách 1,5-krát vyšších než plazmatické hladiny, ktoré boli dosiahnuté v liečebnej dávke u ľudí. Teratogénne efekty vrátane malformácie hlavy, faciálnych oblastí a veľkých ciev boli závislé od dávky. Podobné typy malformácií pozorované s inými antagonistami ET receptora a u myší s vyradenými ET receptormi naznačujú skupinový efekt. U žien vo fertilnom 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 štúdiach fertility samcov a samíc potkanov neboli pozorovaný žiadny vplyv na počet spermii, motilitu a životnosť, ani na schopnosť páriť sa alebo na plodnosť, pri 21-násobných respektíve 43-násobných plazmatických hladinách než sú očakávané liečebné hladiny u ľudí. Neexistoval ani žiadny nežiaduci vplyv na vývoj pre-implantovaného embrya alebo na implantáciu.

Ľahko 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 štúdii 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 spermii v nadsemenníkoch. Hladina pri ktorej sa nepozorujú žiadne účinky (NOAEL) bola 21-násobkom (21 dní po vrhu) a 2,3-násobkom (69 dní po vrhu) ľudskej terapeutickej expozície.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Mikrokryštalická celulóza
Bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý
Sodná soľ kroskarmelózy
Koloidný oxid kremičitý bezvodý
Kyselina vílna
Tutti frutti príchut'
Aspartám (E951)
Acesulfám draselňák
Stearan horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

Zostávajúce časti rozdelenej tablety možno skladovať pri izbovej teplote a treba ich spotrebovať v priebehu nasledujúcich 7 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

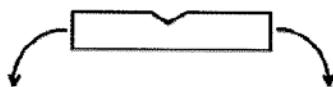
Alu/Alu blistre s obsahom 14 dispergovateľných tablet.
Škatuľa obsahuje 56 dispergovateľných tablet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a zaobchádzanie s liekom

Dispergovateľné tablety sú uložené v blistri bezpečnom pre deti.

Každá dispergovateľná tableta sa rozpúšťa vo vode, vzniká tak tekutý liek pridaním tablety k menšiemu množstvu vody na lyžičke, použitím dostatočného množstva vody, aby pokrylo celú tabletu. Po úplnom rozpustení tablety sa tekutina podá pacientovi.

Pokiaľ je to potrebné, tabletu možno deliť pozdĺž deliacich rýh na povrchu. Podržte tabletu medzi palcom a ukazovákom, deliacou ryhou smerom hore a rozlomte tabletu pozdĺž deliacej ryhy (pozri obrázok nižšie).



Zostávajúce časti rozdelenej dispergovateľnej tablety možno skladovať pri izbovej teplote a treba ich spotrebovať v priebehu nasledujúcich 7 dní.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/02/220/006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. mája 2002

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. apríla 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2024

Podrobnejšie informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.