

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tracleer 62,5 mg potahované tablety

Tracleer 125 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tracleer 62,5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje bosentanum 62,5 mg (jako bosentanum monohydricum).

Tracleer 125 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje bosentanum 125 mg (jako bosentanum monohydricum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tablety):

Tracleer 62,5 mg potahované tablety

Oranžově-bílé, kulaté, bikonvexní, potahované tablety, s vystupujícím popisem "62,5" na jedné straně.

Tracleer 125 mg potahované tablety

Oranžově-bílé, oválné, bikonvexní, potahované tablety, s vystupujícím popisem "125" na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba plicní arteriální hypertenze (PAH) pro zlepšení zátěžové kapacity a symptomů u pacientů funkční klasifikace III WHO. Účinnost byla prokázána u:

- primární (idiopatická a dědičná) plicní arteriální hypertenze
- plicní arteriální hypertenze sekundární při sklerodermii bez signifikantního intersticiálního plicního onemocnění
- plicní arteriální hypertenze sdružená s vrozeným levo-pravým zkratem a Eisenmengerovým syndromem

Bylo prokázáno jisté zlepšení u nemocných s plicní arteriální hypertenzí funkční klasifikace II WHO (viz bod 5.1).

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání

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

Pacienty je třeba upozornit, aby nepolykali vysoušedlo v bílé lahvičce.

Dávkování

Plicní arteriální hypertenze

Léčba má být zahájena a monitorována pouze lékařem se zkušenostmi s terapií PAH.

Dospělí

U dospělých pacientů se léčba přípravkem Tracleer má zahájit dávkou 62,5 mg dvakrát denně po dobu čtyř týdnů a potom zvýšit na udržovací dávku 125 mg dvakrát denně. Stejná doporučení platí pro znovunasazení přípravku Tracleer po přerušení léčby (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

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

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

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

Postup v případě klinického zhoršení PAH

V případě klinického zhoršení (např. zkrácení vzdálenosti v šestiminutovém testu chůze o alespoň 10 % ve srovnání s měřením před zahájením terapie) i přes léčbu přípravkem Tracleer po dobu alespoň osmi týdnů (cílová dávka po dobu alespoň čtyř týdnů) mají být zváženy alternativní možnosti terapie. Nicméně někteří pacienti, kteří nevykazují žádnou terapeutickou odpověď po osmi týdnech léčby přípravkem Tracleer, mohou reagovat příznivě po další čtyř- až osmitýdenní terapii.

V případě pozdního klinického zhoršení i přes léčbu přípravkem Tracleer (tj. po několika měsících léčby) má být terapie přehodnocena. U některých pacientů, kteří nereagují dobře na přípravek Tracleer v dávce 125 mg dvakrát denně, se může jejich zátěžová kapacita mírně zlepšit, pokud se dávka zvýší na 250 mg dvakrát denně. Je třeba pečlivě stanovit poměr mezi prospěchem a rizikem a vzít v úvahu, že jaterní toxicita je závislá na dávce (viz body 4.4 a 5.1).

Ukončení terapie

S náhlým ukončením terapie přípravkem Tracleer u pacientů s PAH existují pouze omezené zkušenosti. Nebyl pozorován žádný důkaz pro akutní "rebound" efekt. Aby se však zamezilo možnému výskytu klinického zhoršení v důsledku potenciálního "rebound" efektu, má se zvážit postupné snižování dávky (polovina dávky po dobu tří až sedmi dnů). V průběhu ukončování léčby se doporučuje intenzivnější sledování pacienta.

Pokud se rozhodne o ukončení léčby přípravkem Tracleer, je třeba tak učinit postupně se současným zaváděním alternativního způsobu léčby.

Systémová skleróza s probíhajícím vředovým onemocněním prstů

Léčbu má zahajovat a sledovat pouze lékař, který má zkušenosti s léčbou systémové sklerózy.

Dospělí

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

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

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

Pediatrická populace

Neexistují žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientů mladších než 18 let. U malých dětí s tímto onemocněním nejsou k dispozici o přípravku Tracleer žádné farmakokinetické údaje.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

U pacientů se středně těžkou až těžkou jaterní dysfunkcí je přípravek Tracleer kontraindikován (viz body 4.3, 4.4 a 5.2). U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (tj. Child-Pugh třída A) (viz bod 5.2) není úprava dávky nutná.

Porucha funkce ledvin

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

Starší pacienti

U pacientů starších než 65 let není úprava dávky nutná.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Středně závažná až závažná porucha funkce jater, tj. Child-Pugh třída B nebo C (viz bod 5.2)
- Výchozí hodnoty jaterních aminotransferáz, tj. aspartátaminotransferázy (AST) a/nebo alaninaminotransferázy (ALT) přesahující trojnásobek horního limitu normálu (HLN; viz bod 4.4)
- Souběžné užívání cyklosporinu A (viz bod 4.5)
- Těhotenství (viz bod 4.4 a 4.6)
- Ženy ve fertilním věku, které neužívají spolehlivé metody antikoncepce (viz body 4.4, 4.5 a 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinnost přípravku Tracleer nebyla stanovena u pacientů s vážnou PAH. Jestliže se klinický stav zhorší, má se zvážit přechod k terapii, která je doporučena při závažném stupni onemocnění (např. epoprostenol) (viz bod 4.2).

U pacientů s PAH stupně I funkční klasifikace podle WHO nebyl stanoven poměr přínosu a rizika bosentanu.

Terapie přípravkem Tracleer smí být zahájena pouze tehdy, pokud je systémový systolický krevní tlak vyšší než 85 mmHg.

Nebyl prokázán prospěšný účinek přípravku Tracleer na hojení již existujících vředů na prstech.

Funkce jater

Zvýšení jaterních aminotransferáz, tj. aspartátaminotransferázy a alaninaminotransferázy (AST a/nebo ALT) spojené s užíváním bosentanu je závislé na dávce. Změny hladin jaterních enzymů se obvykle objeví během prvních 26 týdnů terapie, nicméně mohou se vyskytnout i později během léčby (viz bod 4.8). Tato zvýšení mohou být částečně důsledkem kompetitivní inhibice vylučování žlučových solí z hepatocytů, ale na rozvoji jaterní dysfunkce se pravděpodobně podílejí i jiné mechanismy, které dosud nebyly zcela objasněny. Akumulace bosentanu v hepatocytech vedoucí k cytolýze s potenciálně vážným poškozením jater nebo imunologický mechanismus nejsou vyloučeny. Riziko jaterní dysfunkce může být také zvýšeno, pokud jsou současně s bosentanem podávána léčiva, která jsou inhibitory exportní pumpy žlučových solí, např. rifampicin, glibenklamid a cyklosporin A (viz body 4.3 a 4.5), ale k dispozici jsou pouze omezené údaje.

Hladiny jaterních aminotransferáz musí být změřeny před zahájením terapie a následně v měsíčních intervalech po dobu léčby přípravkem Tracleer. Dále musí být hladiny jaterních aminotransferáz změřeny 2 týdny po každém zvýšení dávky.

Doporučení v případě zvýšení ALT/AST

Hladiny ALT/AST Doporučení pro terapii a monitorování

> 3 a ≤ 5 × HLN	Výsledek by měl být potvrzen druhým jaterním testem; pokud jsou hodnoty potvrzeny, je třeba individuálně rozhodnout o pokračování podávání přípravku Tracleer, případně se snížením dávky, nebo zastavit podávání přípravku Tracleer (viz bod 4.2). Má se pokračovat v monitorování hladin aminotransferáz nejméně každé 2 týdny. Jestliže se hladiny aminotransferáz navrátí k hodnotám před počátkem léčby, má se podle níže popsanych podmínek zvážít pokračování v léčbě nebo znovunasazení přípravku Tracleer.
> 5 a ≤ 8 × HLN	Výsledek by měl být potvrzen druhým jaterním testem; pokud jsou hodnoty potvrzeny, terapie se má ukončit a hladiny aminotransferáz se mají monitorovat nejméně každé 2 týdny. Jestliže se hladiny aminotransferáz navrátí k hodnotám před počátkem léčby, má se podle níže popsanych podmínek zvážít znovuzahájení léčby přípravkem Tracleer.
> 8 × HLN	Terapie musí být ukončena a není možné uvažovat o obnovení léčby přípravkem Tracleer.

V případě přidružených klinických symptomů poškození jater, tj. nauzea, zvracení, horečka, bolesti břicha, žloutenka, neobvyklá apatie nebo únava, syndrom podobný chřipce (bolesti kloubů, svalů, horečka), musí být terapie ukončena a není možné uvažovat o obnovení léčby přípravkem Tracleer.

Opětné zahájení terapie

O obnovení terapie přípravkem Tracleer je možné uvažovat pouze tehdy, pokud potenciální výhody terapie přípravkem Tracleer převáží možná rizika a pokud jsou hladiny jaterních aminotransferáz v rozmezí hodnot před zahájením léčby. Doporučuje se porada s hepatologem. Znovuzahájení terapie musí respektovat pokyny rozepsané v odstavci 4.2. **Hladiny aminotransferáz musí být potom zkontrolovány do tří dnů po obnovení terapie, pak opět po dalších dvou týdnech a poté podle doporučení uvedených výše.**

HLN= horní limit normálu

Koncentrace hemoglobinu

Terapie bosentanem byla spojena se snížením koncentrace hemoglobinu závislým na dávce (viz bod 4.8). V placebem kontrolovaných studiích nebyla snížení hladiny hemoglobinu v souvislosti

s bosentanem progresivní a stabilizovala se po prvních 4–12 týdnech terapie. Doporučuje se zkontrolovat koncentrace hemoglobinu před zahájením léčby, každý měsíc během prvních čtyř měsíců a poté každého čtvrt roku. Pokud se objeví klinicky relevantní snížení koncentrace hemoglobinu, má se provést další zhodnocení a vyšetření za účelem stanovení příčiny a potřeby specifické léčby. V období po uvedení na trh byly hlášeny případy anémie vyžadující transfúzi červených krvinek (viz bod 4.8).

Ženy ve fertilním věku

Protože Tracleer může způsobit neúčinnost hormonálních antikoncepčních přípravků a vzhledem k riziku zhoršení pulmonární arteriální hypertenze v průběhu těhotenství a také k teratogenním účinkům sledovaným u zvířat:

- u žen ve fertilním věku nesmí být léčba přípravkem Tracleer započata, pokud nepoužívají spolehlivou antikoncepci a pokud není výsledek těhotenského testu před terapií negativní
- hormonální antikoncepce se během léčby přípravkem Tracleer nesmí používat jako jediná metoda antikoncepce
- během léčby se doporučuje provádět každý měsíc těhotenský test, aby bylo možné časné zjištění těhotenství

Další informace viz bod 4.5 a 4.6.

Veno-okluzivní plicní choroba

U pacientů s veno-okluzivní plicní chorobou byly po podání vasodilatačních látek (především prostacyklinů) hlášeny případy plicního edému. Proto pokud se po podání přípravku Tracleer pacientům s PAH objeví známky plicního edému, je nutné uvažovat o možnosti přidružené veno-okluzivní plicní choroby. Po uvedení přípravku na trh byly případy plicního edému u pacientů léčených přípravkem Tracleer, u kterých bylo při diagnóze podezření na veno-okluzivní plicní chorobu, hlášeny vzácně.

Pacienti s plicní arteriální hypertenzí a souběžným selháním levé komory

U pacientů s plicní arteriální hypertenzí a souběžnou dysfunkcí levé komory nebyla provedena žádná specifická studie. Nicméně v placebem kontrolované studii (studie AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]) bylo po průměrnou dobu 1,5 roku léčeno 1 611 pacientů (804 léčeno bosentanem a 807 dostávalo placebo) s těžkým chronickým selháním srdce (CHF = Chronic Heart Failure). V této studii došlo během prvních 4–8 týdnů léčby bosentanem ke zvýšenému výskytu hospitalizací kvůli chronickému srdečnímu selhání, což by mohl být důsledek retence tekutin. V této studii se retence tekutin projevila časným přírůstkem tělesné hmotnosti, sníženou koncentrací hemoglobinu a zvýšenou incidencí edému nohou. Na konci této studie nebyl mezi skupinami pacientů léčených bosentanem a placebem žádný rozdíl v počtu všech hospitalizací kvůli srdečnímu selhání, ani v mortalitě. Proto se doporučuje sledovat u pacientů příznaky retence tekutin (např. přírůstek tělesné hmotnosti), zejména pokud souběžně trpí vážnou systolickou dysfunkcí. Pokud k tomu dojde, doporučuje se zahájit terapii diuretiky nebo pokud jsou již podávána, zvýšit jejich dávku. Před zahájením terapie přípravkem Tracleer je u pacientů se známkami retence tekutin nutno zvážit podání diuretik.

Plicní arteriální hypertenze se současnou infekcí HIV

Z klinických hodnocení jsou pouze omezené zkušenosti s podáváním přípravku Tracleer pacientům s PAH se současnou infekcí HIV, která je léčena antiretrovirovými přípravky (viz bod 5.1). Interakční studie mezi bosentanem a lopinavirem+ritonavirem u zdravých subjektů prokázala zvýšené koncentrace bosentanu v krevní plazmě s maximální hladinou během prvních 4 dnů léčby (viz bod 4.5). Při zahájení léčby přípravkem Tracleer u pacientů, kteří potřebují ritonavirem potencionálně inhibitory proteáz, je třeba pečlivě sledovat schopnost pacientů tolerovat Tracleer, přičemž na počátku zahajovací fáze je nutno věnovat zvláštní pozornost riziku hypertenze a jaterním funkčním testům. Nelze vyloučit zvýšené

dlouhodobé riziko hepatotoxicity a nežádoucích hematologických příhod při použití bosentanu v kombinaci s antiretrovirovými léčivými přípravky. Vzhledem k možnosti interakcí souvisejících s indukčním účinkem bosentanu na CYP450 (viz bod 4.5), které by mohly ovlivnit účinnost antiretrovirové terapie, musí tito pacienti být též pečlivě sledováni s ohledem na jejich HIV infekci.

Plicní hypertenze jako sekundární následek chronického obstrukčního plicního onemocnění (CHOPN)

Bezpečnost a schopnost tolerance bosentanu byla zkoumána v jedné probatorní, nekontrolované dvanáctidenní studii u 11 pacientů s plicní hypertenzí vzniklou sekundárně následkem závažné CHOPN (stupeň III klasifikace GOLD). Byl pozorován vzrůst minutové ventilace a pokles saturace kyslíkem, přičemž nejčastějším nežádoucím účinkem byla dušnost, která po přerušení léčby bosentanem vymizela.

Současné podávání s jinými léčivy

Současné podávání přípravku Tracleer s cyklosporinem A je kontraindikováno (viz bod 4.3 a 4.5).

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

Současnému podávání přípravku Tracleer s inhibítorem CYP3A4 a inhibítorem CYP2C9 je nutno se vyhnout (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bosentan je induktor isoenzymů CYP2C9 a CYP3A4 cytochromu P 450 (CYP). Údaje získané *in vitro* také naznačují indukci CYP2C19. V důsledku toho budou při současném podání přípravku Tracleer plazmatické koncentrace látek metabolizovaných těmito isoenzymy sníženy. Je nutno zvážit možnost změny účinku léčiv, která jsou metabolizována těmito isoenzymy. Při zahájení, změně dávky nebo ukončení souběžné léčby s přípravkem Tracleer může být nutná úprava dávky těchto přípravků.

Bosentan je metabolizován prostřednictvím CYP2C9 a CYP3A4. Inhibice těchto isoenzymů může zvýšit plazmatickou koncentraci bosentanu (viz ketokonazol). Vliv inhibitorů CYP2C9 na koncentraci bosentanu nebyl studován. Tuto kombinaci je nutno používat obezřetně.

Flukonazol a další inhibitory CYP2C9 a CYP3A4: Současné podávání s flukonazolem, který inhibuje hlavně CYP2C9, ale do určité míry také CYP3A4, může vést k velkému zvýšení plazmatických koncentrací bosentanu. Tato kombinace se nedoporučuje. Z toho samého důvodu se s přípravkem Tracleer nedoporučuje současné podání ani silného inhibitoru CYP3A4 (jako např. ketokonazolu, itraconazolu nebo ritonaviru), ani inhibitoru CYP2C9 (jako např. vorikonazolu).

Cyklosporin A: Současné podávání přípravku Tracleer a cyklosporinu A (inhibitor kalcineurinu) je kontraindikováno (viz bod 4.3). V případě současného podávání byly počáteční koncentrace bosentanu přibližně třicetkrát vyšší než koncentrace naměřené po samotném bosentanu. V rovnovážném stavu byly plazmatické koncentrace bosentanu třikrát až čtyřikrát vyšší než po podání samotného bosentanu. Mechanismus této interakce spočívá nejspíše v cyklosporinem navozené inhibici vychytávání bosentanu do hepatocytů zprostředkovaného transportními proteiny. Koncentrace cyklosporinu A v krvi (substrát CYP3A4) se snížily přibližně o 50 %. S největší pravděpodobností jde o důsledek indukce CYP3A4 navozené bosentanem.

Takrolimus, sirolimus: Současné podávání takrolimu nebo sirolimu a přípravku Tracleer nebylo u lidí studováno, ale společné podávání takrolimu nebo sirolimu a přípravku Tracleer může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace bosentanu analogicky, jako je tomu při současné aplikaci s cyklosporinem A. Souběžně užívaný přípravek Tracleer může snížit plazmatickou koncentraci takrolimu a sirolimu. Proto se souběžné užívání přípravku Tracleer a takrolimu nebo sirolimu nedoporučuje. Pacienti, kteří vyžadují podávání zmíněné kombinace přípravků, musí být pečlivě sledováni s ohledem na výskyt

nežádoucích příhod souvisejících s přípravkem Tracleer a musí být monitorovány koncentrace takrolimu a sirolimu v krvi.

Glibenklamid: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně po dobu pěti dní snížilo plazmatickou koncentraci glibenklamidu (substrát CYP3A4) o 40 %, s potenciálně významným snížením hypoglykemického účinku. Plazmatické koncentrace bosentanu byly také sníženy o 29 %. Navíc byl u pacientů, kterým byla podávána tato kombinovaná léčba, pozorován větší výskyt zvýšení hladin aminotransferáz. Jak glibenklamid, tak bosentan inhibují exportní pumpu žlučových solí, což by mohlo zvýšené hladiny aminotransferáz vysvětlit. Tato kombinace se nemá používat. S jinými deriváty sulfonylmočoviny nejsou žádné další údaje o lékových interakcích k dispozici.

Rifampicin: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů a rifampicinu, což je účinný induktor CYP2C9 a CYP3A4, u zdravých jedinců snížilo plazmatickou koncentraci bosentanu o 58 %, přičemž v individuálních případech mohlo toto snížení dosáhnout až 90 %. V důsledku toho lze při současném podávání s rifampicinem očekávat významné snížení účinku bosentanu. Současné podávání rifampicinu s přípravkem Tracleer se nedoporučuje. Údaje o dalších induktorech CYP3A4, např. karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu a třezalce tečkované chybí, nicméně předpokládá se, že jejich současné podávání může vést ke snížené systémové expozici bosentanu. Nelze vyloučit klinicky významné snížení účinnosti.

Lopinavir + ritonavir (a ostatní inhibitory proteáz potencované ritonavirem): Současné podávání bosentanu 125 mg a lopinaviru + ritonaviru 400 + 100 mg dvakrát denně zdravým dobrovolníkům po dobu 9,5 dne vedlo na počátku podávání k minimálním plazmatickým koncentracím bosentanu, které byly 48krát vyšší oproti hodnotám při podávání samotného bosentanu. Devátého dne byly koncentrace bosentanu v plazmě přibližně 5krát vyšší ve srovnání s podáváním samotného bosentanu. Tuto interakci nejpravděpodobněji způsobuje inhibice vychytávání do hepatocytů zprostředkovaného transportními proteiny a inhibice CYP3A4 způsobené ritonavirem, čímž se snižuje clearance bosentanu. Při současném podávání lopinaviru + ritonaviru nebo jiných ritonavirem potencovaných inhibitorů proteáz je nutné sledovat schopnost pacientů tolerovat přípravek Tracleer.

Po současném podávání bosentanu po dobu 9,5 dne klesly plazmatické expozice lopinaviru a ritonaviru klinicky nevýznamnou měrou (přibližně o 14, respektive o 17 %). Plné indukce bosentanem však nemuselo být dosaženo a další poklesy inhibitorů proteáz nelze vyloučit. Doporučuje se příslušné sledování terapie HIV. Podobné účinky by se daly očekávat u ostatních inhibitorů proteáz potencovaných ritonavirem (viz bod 4.4).

Ostatní antiretroviróvé látky: Ohledně dalších dostupných antiretroviróvé látky nelze vzhledem k nedostatku údajů poskytnout žádná specifická doporučení. Vzhledem k potvrzené hepatotoxicitě nevirapinu, která by se mohla kumulovat s hepatotoxicitou bosentanu, se jejich kombinace nedoporučuje.

Hormonální kontraceptiva: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů s jednou dávkou perorálního kontraceptiva obsahujícího norethisteron 1 mg + ethinylestradiol 35 µg snížilo AUC norethisteronu o 14 % a ethinylestradiolu o 31 %. Avšak snížení vystavení vlivu bylo u jednotlivých jedinců až 56 % a 66 %. Z tohoto důvodu se užívání hormonů jako jediné metody antikoncepce bez ohledu na cestu podání (tj. perorální, injekční, transdermální nebo implantační formy) nepovažuje za spolehlivý způsob antikoncepce (viz body 4.4 a 4.6).

Warfarin: Současné podávání bosentanu 500 mg dvakrát denně po dobu šesti dní snížilo plazmatické koncentrace jak S-warfarinu (substrát CYP2C9), tak R-warfarinu (substrát CYP3A4) o 29, respektive o 38 %. Podle klinické zkušenosti souběžné podávání bosentanu s warfarinem u pacientů s PAH nemělo za následek klinicky relevantní změny INR (International Normalized Ratio) nebo dávky warfarinu (výchozí hodnoty versus hodnoty na konci klinických studií). Navíc byla frekvence změn dávkování warfarinu během testů kvůli změnám INR nebo kvůli nežádoucím účinkům obdobná mezi pacienty léčenými bosentanem a pacienty s placebem. U warfarinu nebo podobných perorálních antikoagulancií není po zahájení terapie bosentanem úprava dávky nutná, ale doporučuje se

intenzivnější sledování INR, zejména během zahajování léčby bosentanem a v období titrování na vyšší dávku.

Simvastatin: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně po dobu 5 dní snížilo plazmatické koncentrace simvastatinu (substrát CYP3A4) a jeho aktivního metabolitu β -hydroxykyseliny o 34 %, respektive o 46 %. Plazmatické koncentrace bosentanu nebyly při současném podávání se simvastatinem ovlivněny. Je nutno zvážit monitorování hladin cholesterolu a následnou úpravu dávky.

Ketokonazol: Současné podávání bosentanu 62,5 mg dvakrát denně po dobu 6 dní a ketokonazolu, účinného inhibitoru CYP3A4, zvýšilo plazmatické koncentrace bosentanu přibližně dvakrát. Má se za to, že úprava dávky přípravku Tracleer není nutná. Ačkoliv ve studiích *in vivo* to nebylo prokázáno, lze podobná zvýšení plazmatických koncentrací bosentanu očekávat i u jiných účinných inhibitorů CYP3A4 (jako např. itraconazol nebo ritonavir). Při kombinaci s inhibítorem CYP3A4 jsou však pacienti, kteří jsou pomalými metabolizátory s ohledem na CYP2C9, ohroženi zvýšením plazmatických koncentrací bosentanu, které mohou dosáhnout vyšších úrovní, a vyvolat tak případně škodlivé nežádoucí účinky.

Epoprostenol: Omezené údaje získané ze studie (AC-052-356, [BREATHE-3]), ve které 10 dětských pacientů bylo léčeno kombinací bosentanu a epoprostenolu, naznačují, že jak po jednotlivé dávce, tak i po opakovaném podání byly hodnoty C_{max} a AUC bosentanu u pacientů s kontinuální infuzí epoprostenolu nebo bez ní podobné (viz bod 5.1).

Sildenafil: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně (rovnovážný stav) se sildenafilem 80 mg třikrát denně (v rovnovážném stavu) současně podávaným po dobu 6 dnů zdravým dobrovolníkům mělo za následek snížení AUC sildenafilu o 63 % a zvýšení AUC bosentanu o 50 %. Při současném podávání se doporučuje zvýšená opatrnost.

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

Digoxin: Současné podávání bosentanu 500 mg s digoxinem dvakrát denně po dobu 7 dní snížilo u digoxinu AUC o 12 %, C_{max} o 9 % a C_{min} o 23 %. Mechanismem této interakce může být indukce P-glykoproteinu. Není pravděpodobné, že by tato interakce měla klinický význam.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (teratogenitu, embryotoxicitu; viz bod 5.3). Neexistují žádné spolehlivé údaje o užívání přípravku Tracleer u těhotných žen. Potenciální riziko pro lidi stále není známo. Přípravek Tracleer je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Ženy v reprodukčním věku

Před zahájením léčby přípravkem Tracleer u žen v reprodukčním věku je třeba ověřit, že žena není těhotná, poskytnout příslušné rady o spolehlivých metodách antikoncepce a zahájit spolehlivou antikoncepci. Pacienti a předepisující lékaři si musí být vědomi toho, že následkem možných farmakokinetických interakcí může přípravek Tracleer způsobit selhání hormonálních antikoncepčních přípravků (viz bod 4.5). Proto ženy v reprodukčním věku nesmějí užívat hormonální antikoncepci (zahrnující perorální, injekční, transdermální nebo implantační formy) jako jedinou metodu antikoncepce, ale musejí používat i nějakou další nebo alternativní spolehlivou antikoncepční metodu. Pokud existuje jakákoliv pochybnost o tom, jakou radu je nutné poskytnout jednotlivé

pacientce, doporučuje se konzultace s gynekologem. Vzhledem k možnému selhání hormonální antikoncepce během léčby přípravkem Tracleer a také s ohledem na riziko závažného zhoršení plicní hypertenze vlivem těhotenství se během terapie přípravkem Tracleer doporučuje provádění těhotenských testů jednou měsíčně, aby se umožniločasné zjištění těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se bosentan vylučuje do lidského mateřského mléka. Kojení se během léčby přípravkem Tracleer nedoporučuje.

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly testikulární účinky (viz bod 5.3). Ve studii zjišťující účinky bosentanu na testikulární funkce u mužských pacientů s PAH se po 3 nebo 6 měsících léčby bosentanem u 8 z 24 pacientů prokázaly snížené koncentrace spermatu v porovnání s výchozími hodnotami, a to nejméně o 42 %. Na základě těchto zjištění a předklinických údajů nelze vyloučit, že by bosentan mohl mít u mužů škodlivé účinky na spermatogenezi. U chlapců nelze po léčbě bosentanem vyloučit dlouhodobý vliv na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie ke zhodnocení přímého vlivu přípravku Tracleer na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nicméně přípravek Tracleer může způsobit hypotenzi s příznaky jako závrať, rozmazané vidění nebo synkopa, které by mohly schopnost řídit nebo obsluhovat stroje ovlivnit.

4.8 Nežádoucí účinky

Ve 20 studiích kontrolovaných placebem, prováděných na základě různých terapeutických indikací, bylo celkem 2 486 pacientů léčeno bosentanem při denních dávkách v rozmezí 100 až 2000 mg a 1 838 pacientů bylo léčeno placebem. Průměrná doba trvání léčby byla 45 týdnů. Nežádoucí účinky byly definovány jako příhody vyskytující se u alespoň 1 % pacientů léčených bosentanem při frekvenci vyšší alespoň o 0,5 % než u placeba. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou bolest hlavy (11,5 %), edém / retence tekutin (13,2 %), abnormální výsledky testů jaterních funkcí (10,9 %) a anémie / pokles hemoglobinu (9,9 %).

Léčba bosentanem souvisela se vzestupy jaterních aminotransferáz a poklesy koncentrace hemoglobinu v závislosti na dávce (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky sledované ve 20 placebem kontrolovaných studiích bosentanu a po uvedení přípravku na trh jsou řazeny do skupin podle četnosti výskytu s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $<1/1000$); velmi vzácné ($<1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci každé skupiny četnosti se nežádoucí účinky uvádějí podle klesající závažnosti. Ve výskytu nežádoucích účinků nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly mezi celkovým souborem dat a jednotlivými schválenými indikacemi.

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Anémie, pokles hemoglobinu (viz bod 4.4)
	Není známo	Anémie nebo pokles hemoglobinu vyžadující transfuzi erytrocytů ¹
	Méně časté	Trombocytopenie ¹

	Méně časté	Neutropenie, leukopenie ¹
Poruchy imunitního systému	Časté	Reakce z přecitlivělosti (včetně dermatitidy, svědění a vyrážky) ²
	Vzácné	Anafylaxe a/nebo angioedém ¹
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy ³
	Časté	Synkopa ^{1,4}
Poruchy oka	Není známo	Rozmazané vidění ¹
Srdeční poruchy	Časté	Palpitace ^{1,4}
Cévní poruchy	Časté	Zrudnutí
	Časté	Hypotenze ^{1,4}
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Nazální kongesce ¹
Gastrointestinální poruchy	Časté	Gastroezofageální refluxní choroba Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Abnormální testy jaterních funkcí (viz bod 4.4)
	Méně časté	Vzestupy aminotransferáz související s hepatitidou (včetně možné exacerbace skryté hepatitidy) a/nebo žloutenkou ¹ (viz bod 4.4)
	Vzácné	Cirhóza jater, selhání jater ¹
Poruchy kůže a podkoží	Časté	Erytém
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Edém, zadržování tekutin ⁵

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

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

³ Bolesti hlavy byly udávány u 11,5 % pacientů užívajících bosentan a u 9,8 % pacientů dostávajících placebo.

⁴ Tyto typy reakcí se též mohou vztahovat k základnímu onemocnění.

⁵ Edém nebo porucha vylučování tekutin byly hlášeny u 13,2 % pacientů užívajících bosentan a u 10,9 % pacientů dostávajících placebo.

Po uvedení na trh byly hlášeny vzácné případy neobjasněné cirhózy jater po dlouhodobé terapii přípravkem Tracleer u pacientů s vícečetnými současnými chorobami a polypragmazií. Vyskytly se též vzácné případy jaterního selhání. Tyto případy zdůrazňují význam přísného dodržování měsíčního rozpisu sledování jaterní funkce po dobu léčby přípravkem Tracleer (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Nekontrolované klinické studie u pediatrických pacientů

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

Souhrnná analýza nekontrolovaných pediatrických studií provedených u PAH s bosentanem v dávce 32 mg ve formě dispergovatelných tablet (FUTURE 1/2, FUTURE 3/prodloužení) zahrnovala celkem 100 dětí léčených bosentanem v dávce 2 mg/kg dvakrát denně (n = 33), 2 mg/kg třikrát denně (n = 31)

nebo 4 mg/kg dvakrát denně (n = 36). Při zařazení bylo šest pacientů ve věku 3 měsíce až 1 rok, 15 dětí bylo ve věku v rozmezí 1 rok až méně než 2 roky a 7 dětí bylo ve věku 2 až 12 let. Střední hodnota doby trvání léčby byla 71,8 týdne (rozmezí 0,4 až 258 týdnů).

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

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

Změny laboratorních hodnot

Zhoršení jaterních funkcí

V klinickém programu se obecně během prvních 26 týdnů léčby vyskytovala na dávce závislá zvýšení hodnot jaterních aminotransferáz, která se obvykle rozvinula postupně a byla převážně asymptomatická. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny vzácné případy cirhózy jater a selhání jater.

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

Ve 20 integrovaných, placebem kontrolovaných studiích bylo pozorováno zvýšení jaterních aminotransferáz na $\geq 3 \times \text{HLN}$ u 11,2 % pacientů léčených bosentanem ve srovnání s 2,4 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Vzrůsty na $\geq 8 \times \text{HLN}$ byly pozorovány u 3,6 % pacientů léčených bosentanem a u 0,4 % pacientů dostávajících placebo. Vzrůsty aminotransferáz souvisely se zvýšeným bilirubinem ($\geq 2 \times \text{HLN}$) bez důkazu biliární obstrukce u 0,2 % (5 pacientů) léčených bosentanem a u 0,3 % (6 pacientů) dostávajících placebo.

V souhrnné analýze provedené u 100 dětí s PAH z nekontrolovaných pediatrických studií FUTURE 1/2 a FUTURE 3/prodloužení byla zvýšení jaterních aminotransferáz $\geq 3 \times \text{HLN}$ pozorována u 2 % pacientů.

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

Hemoglobin

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

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků (viz podrobnosti níže).

Česká republika

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Bosentan byl aplikován jako jednotlivá dávka zdravým jedincům až do množství 2400 mg a u pacientů s jiným onemocněním než plicní hypertenzí až do množství 2000 mg/den po dobu dvou měsíců. Nejčastějším nežádoucím účinkem byly bolesti hlavy mírné až střední intenzity.

Silné předávkování může mít za následek výraznou hypotenzi vyžadující aktivní kardiovaskulární podporu. V období po uvedení na trh byl hlášen 1 případ předávkování množstvím 10 000 mg přípravku Tracleer, které požil jeden dospívající pacient mužského pohlaví. Měl příznaky nevolnosti, zvracení, hypotenze, závratě, pocení a rozmazaného vidění. Zcela se zotavil během 24 h při podpoře krevního tlaku. Poznámka: bosentan se dialýzou neodstraňuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná antihypertenziva, ATC kód: C02KX01

Mechanismus účinku

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

Neurohormon endotelin-1 (ET-1) je jedním z nejúčinnějších známých vazokonstriktorů a může také způsobit fibrózu, proliferaci buněk, srdeční hypertrofii a přestavbu a působí prozánětlivě. Tyto účinky jsou zprostředkovány vazbou endotelinu na ET_A a ET_B receptory lokalizované v endotelu a buňkách hladkých svalů cév. Koncentrace ET-1 ve tkáních a plazmě jsou zvýšeny při různých kardiovaskulárních poruchách a onemocněních pojivové tkáně, včetně PAH, sklerodermie, akutního a chronického srdečního selhání, ischemie myokardu, systémové hypertenze a aterosklerózy, což svědčí

pro patogenní roli ET-1 při těchto onemocněních. Při PAH a srdečním selhání, za nepřítomnosti antagonismu na endotelinovém receptoru, jsou zvýšené koncentrace ET-1 v silné korelaci se závažností a prognózou onemocnění.

Bosentan kompetuje s vazbou ET-1 a jiných ET peptidů na ET_A i ET_B receptory, s mírně vyšší afinitou k ET_A receptorům ($K_i = 4,1\text{--}43$ nanomolů) než k ET_B receptorům ($K_i = 38\text{--}730$ nanomolů). Bosentan je specifický antagonist ET receptorů a na jiné receptory se neváže.

Účinnost

Zvířecí modely

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

Účinnost u dospělých pacientů s plicní arteriální hypertenzí

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

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

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

U podsouboru populace pacientů bylo zlepšení ušlé vzdálenosti v šestiminutovém testu znatelné po čtyřech týdnech terapie, nepochybně evidentní po osmi týdnech terapie a udrželo se až do 28 týdnů dvojitě zaslepené terapie.

V retrospektivní analýze respondentů, založené na změnách ušlé vzdálenosti, funkční klasifikaci WHO a dušnosti u 95 pacientů randomizovaných do skupiny, která v placebem kontrolovaných studiích dostávala bosentan 125 mg dvakrát denně, bylo zjištěno, že v osmém týdnu došlo u 66 pacientů ke zlepšení, 22 pacientů bylo stabilizovaných a u 7 pacientů došlo ke zhoršení. Z 22 pacientů stabilizovaných v osmém týdnu došlo u šesti pacientů ke zlepšení v týdnu 12/16 a u čtyř došlo ve srovnání s výchozí hodnotou ke zhoršení. Ze sedmi pacientů, u kterých došlo ke zhoršení osmý týden, došlo u tří ke zlepšení v týdnu 12/16 a u čtyř došlo ve srovnání s výchozí hodnotou ke zhoršení.

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

Při léčbě bosentanem bylo pozorováno snížení projevů PAH. Měření dušnosti během testů chůzí vykazovalo u pacientů léčených bosentanem zlepšení. Ve studii AC-052-352 byla výchozí hodnota u 92 % z 213 pacientů klasifikována jako stupeň III funkční klasifikace WHO a 8 % jako stupeň IV. Terapie

bosentanem vedla ke zlepšení u 42,4 % pacientů (placebo 30,4 %) funkční klasifikace WHO. Celková změna funkční klasifikace WHO během obou testů byla významně lepší u pacientů léčených bosentanem ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Ve 28. týdnu byla léčba bosentanem spojena s významným snížením podílu klinického zhoršení ve srovnání s placebem (10,7 % vs 37,1 %; $p = 0,0015$).

V randomizované, dvojitě slepé, multicentrické, placebem kontrolované studii (AC-052-364; [EARLY]) dostávalo 185 pacientů s PAH třídy II funkční klasifikace WHO (s průměrnou výchozí hodnotou ušlé vzdálenosti při šestiminutovém testu chůzí 435 m) bosentan 62,5 mg dvakrát denně po dobu 4 týdnů a poté 125 mg dvakrát denně ($n = 93$), nebo placebo ($n = 92$) po dobu 6 měsíců. Do studie byli zařazeni nemocní, kteří pro PAH dosud nebyli léčeni ($n = 156$) nebo užívali stabilní dávku sildenafilu ($n = 29$). Přidruženými primárními cílovými parametry byla změna plicní vaskulární rezistence (PVR) (v %) a rozdíl ušlé vzdálenosti při šestiminutovém testu chůzí oproti výchozí hodnotě po šesti měsících v porovnání s placebovou skupinou. Přiložená tabulka uvádí analýzy předem specifikované v protokolu.

	PVR (dyn.s/cm ⁵)		Vzdálenost 6-minutové chůze (m)	
	Placebo (n=88)	Bosentan (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Výchozí hodnota; průměr (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Změna oproti výchozí hodnotě; průměr (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Účinky léčby	-22,6 %		19	
95% CL	-34, -10		-4, 42	
Hodnota - p	< 0,0001		0,0758	

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

Terapie bosentanem byla spojena se snížením míry klinického zhoršení definovaného jako kombinovaný parametr složený z progresse symptomů, hospitalizace pro PAH nebo úmrtí ve srovnání s placebem (poměrné snížení rizika 77 %, pro 95 % interval spolehlivosti 20 až 94 %, $p = 0,0114$). Hlavní složkou léčebného účinku bylo zlepšení komponenty progresse symptomů. Ve skupině léčené bosentanem došlo k jedné hospitalizaci kvůli zhoršení PAH a v placebové skupině došlo ke třem hospitalizacím. V průběhu šestiměsíční dvojitě zaslepené studie bylo zaznamenáno po jednom úmrtí v každé z obou sledovaných skupin, závěry ve smyslu přežívání nelze proto jednoznačně vyvodit.

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

V prospektivní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (AC-052-405 [BREATHE-5]) dostávali pacienti s PAH stupně III funkční klasifikace WHO a Eisenmengerovým syndromem sdruženým s vrozeným srdečním onemocněním, bosentan 62,5 mg dvakrát denně po čtyři týdny a poté 125 mg dvakrát denně po dobu dalších dvanácti týdnů ($n = 37$, z nichž 31 mělo obousměrný zkrat převážně z prava do leva). Primárním cílem bylo prokázat, že bosentan nezhoršuje hypoxémii. Po 16 týdnech se průměrná saturace kyslíkem u skupiny užívající bosentan zvýšila o 1,0 % (95 % interval spolehlivosti - 0,7; 2,8 %) v porovnání se skupinou užívající placebo ($n = 17$), což dokazuje, že bosentan nezpůsobil zhoršení hypoxémie. Průměrná plicní vaskulární

rezistence byla u skupiny užívající bosentan významně snížena (s převažujícím účinkem pozorovaným u podskupiny pacientů s obousměrným nitrosrdečním zkratem). Po 16 týdnech bylo průměrné prodloužení ušlé vzdálenosti upravená na placebo při šestiminutovém testu chůzí 53 m ($p = 0,0079$), což odráží zlepšení zátěžové kapacity. V otevřené prodloužené fázi (AC-052-409) studie BREATHE-5 dostávalo 26 pacientů nadále během dalších 24 týdnů léčby (průměrně $24,4 \pm 2,0$ týdne) bosentan a, obecně, účinnost přetrvávala.

U 16 pacientů s PAH stupně III funkční klasifikace WHO se současnou infekcí HIV byla provedena otevřená, nekomparativní studie (AC-052-362 [BREATHE-4]). Pacienti byli léčeni bosentanem 62,5 mg dvakrát denně po čtyři týdny a potom 125 mg dvakrát denně po dobu dalších 12 týdnů. Po 16 týdnech léčby, oproti výchozímu stavu, bylo zjištěno významné zlepšení zátěžové kapacity: průměrné prodloužení ušlé vzdálenosti v šestiminutovém testu chůzí o 91,4 metrů z průměrných 332,6 metrů přivýchozím stavu ($p < 0,001$). Ohledně účinků bosentanu na účinnost antiretrovirových léků nelze učinit žádné závěry (viz též bod 4.4).

Nejsou studie, které by prokázaly přínos léčby přípravkem Tracleer na přežití. Kvalita života však byla dlouhodobě sledována u všech 235 pacientů léčených bosentanem ve dvou klíčových, placebem kontrolovaných studiích (AC-052-351 a AC-052-352) a/nebo ve dvou jejich nekontrolovaných otevřených prodlouženích. Průměrná doba expozice bosentanu byla $1,9 \text{ roku} \pm 0,7 \text{ roku}$; (min: 0,1 roku; max: 3,3 roku), přičemž pacienti byli sledováni průměrně $2,0 \pm 0,6$ roku. Většina pacientů byla diagnostikována jako primární plicní hypertenze (72 %) a byli zařazeni podle funkční klasifikace WHO do třídy III (84 %). V této celkové populaci byly odhady přežití podle Kaplana-Meiera 93, respektive 84 % za jeden a dva roky od zahájení léčby bosentanem. Odhady přežití byly nižší v podskupině pacientů s PAH, jež vznikla sekundárně k systémové skleróze. Odhady mohou být ovlivněny počáteční léčbou epoprostenolem u 43 z 235 pacientů.

Studie provedené u dětí s plicní arteriální hypertenzí

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentan ve formě potahovaných tablet byl hodnocen v otevřené nekontrolované studii u devatenácti pediatrických pacientů s PAH ve věku 3 až 15 let. Tato studie byla původně navržena jako farmakokinetická studie (viz bod 5.2). Pacienti měli primární plicní hypertenzi (10 pacientů) nebo PAH související s kongenitální srdeční vadou (9 pacientů) a byli při zahájení studie zařazeni podle funkční klasifikace WHO do stupně II ($n = 15, 79 \%$) nebo stupně III ($n = 4, 21 \%$). Pacienti byli na dobu dvanácti týdnů rozděleni do tří hmotnostních skupin a podle toho jim byla stanovena výše dávek bosentanu přibližně 2 mg/kg dvakrát denně. Polovina pacientů v každé skupině byla již léčena intravenózně podávaným epoprostenolem a dávka epoprostenolu zůstala konstantní po celou dobu trvání studie.

Hemodynamika byla měřena u sedmnácti pacientů. Průměrné zvýšení výchozích hodnot srdečního indexu byla $0,5 \text{ l/min/m}^2$, průměrné snížení plicního arteriálního tlaku byla 8 mmHg a průměrné snížení plicní vaskulární rezistence (PVR) byla $389 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$. Tato hemodynamická zlepšení výchozích hodnot byla při souběžném podávání epoprostenolu nebo bez něj podobná. Změny výchozích hodnot parametrů zátěžové kapacity byly ve 12. týdnu vysoce variabilní a žádná z nich nebyla významná.

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

Studie FUTURE 1 byla otevřenou, nekontrolovanou studií, která byla provedena s bosentanem ve formě dispergovatelných tablet podávaným v udržovací dávce 4 mg/kg dvakrát denně 36 pacientům od 2 do 11 let věku. Studie byla primárně navržena jako farmakokinetická studie (viz bod 5.2). Na začátku studie měli pacienti idiopatickou (31 pacientů [86 %]) nebo familiární (5 pacientů [14 %]) PAH a byli zařazeni podle funkční klasifikace WHO do stupně II ($n = 23, 64 \%$) nebo stupně III ($n = 13, 36 \%$). Ve studii FUTURE 1 byla střední doba expozice hodnocené léčbě 13,1 týdne (rozmezí: 8,4 až 21,1). 33 z těchto pacientů byla poskytnuta pokračující léčba bosentanem ve formě dispergovatelných tablet v dávce 4 mg/kg dvakrát denně v nekontrolované prodloužené fázi studie FUTURE 2 po střední dobu celkového trvání léčby 2,3 roku (rozmezí: 0,2 až 5,0 roku). Na začátku studie FUTURE 1

užívalo 9 pacientů epoprostenol. U 9 pacientů byla během studie nově zahájena léčba specifická pro PAH. Odhad nepřítomnosti zhoršení PAH (úmrť, transplantace plic nebo hospitalizace kvůli zhoršení PAH) dle Kaplan-Meiera po 2 letech byl 78,9 %. Odhad celkového přežití dle Kaplan-Meiera po 2 letech byl 91,2 %.

FUTURE 3 (AC-052-373)

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

Na začátku studie byla méně než polovina zařazených pacientů (45,3 % [29/64]) léčena bosentanem samotným nekombinovaným s dalšími léčivými přípravky proti PAH. Během 24 týdnů hodnocené léčby 40,6 % pacientů (26/64) setrvalo na monoterapii bosentanem aniž by u nich došlo ke zhoršení. Analýza celkové zahrnuté populace (64 pacientů) prokázala, že většina zůstala během doby léčby přinejmenším stabilní (tj. bez zhoršení) na základě nepediatrického specifického funkčního hodnocení dle WHO (97 % dvakrát denně, 100 % třikrát denně) a na základě lékařova celkového klinického dojmu (94 % dvakrát denně, 93 % třikrát denně). Odhad nepřítomnosti zhoršení PAH (úmrť, transplantace plic nebo hospitalizace kvůli zhoršení PAH) dle Kaplan-Meiera po 24 týdnech byl 96,9 % ve skupině s podáváním dvakrát denně a 96,7 % ve skupině s podáváním třikrát denně.

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

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

FUTURE 4 (AC-052-391)

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

Střední doba expozice hodnocené léčbě byla 4,5 (rozmezí: 0,5 až 10,0) dní ve skupině léčené bosentanem a 4,0 (rozmezí: 2,5 až 6,5) dní ve skupině léčené placebem.

Výsledky u této populace nenaznačily dodatečný přínos bosentanu:

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

indexu během 8 hodin po první dávce hodnoceného léčiva. Tento pacient se během 60 dní následného pozorování uzdravil.

Kombinace s epoprostenolem

Kombinace bosentanu a epoprostenolu byla sledována ve dvou studiích: AC-052-355 (BREATHE-2) a AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 byla multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená paralelně uspořádaná studie bosentanu versus placebo u 33 pacientů se závažnou PAH, kteří dostávali souběžně terapii epoprostenolem. AC-052-356 byla otevřená, nekontrolovaná studie; 10 z 19 pediatrických pacientů bylo během dvanácti týdnů studie léčeno souběžně bosentanem a epoprostenolem. Bezpečnostní profil kombinace se nelišil od profilu očekávaného u každého přípravku a kombinovaná terapie byla dobře tolerována u dětí i dospělých. Klinický přínos kombinace nebyl prokázán.

Systémová skleróza s probíhajícím vředovým onemocněním prstů

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

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

Počet nových vředů na prstech od zahájení do skončení studie byl v obou studiích primárním parametrem účinnosti. Léčba bosentanem vedla ve srovnání s placebem k menšímu počtu nových vředů na prstech v průběhu studie. Ve studii AC-052-401 se během 16 týdnů dvojité slepé terapie vyvinulo v průměru 1,4 nových vředů na prstech oproti 2,7 nových vředů na prstech ve skupině dostávající placebo ($p = 0.0042$). Ve studii AC-052-331 byly během 24 týdnů dvojité slepé terapie odpovídající hodnoty 1,9 oproti 2,7 nových vředů na prstech ($p = 0,0351$). V obou studiích měli pacienti léčení bosentanem nižší pravděpodobnost vývoje nových vředů na prstech v průběhu studie a byla u nich delší doba, než se vyvinul nový vřed naprstech, ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo. Tento účinek bosentanu na snížení počtu nových vředů na prstech byl výraznější u pacientů s četnými vředy na prstech.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti bosentanu byly dokumentovány zejména u zdravých osob. Omezené údaje u pacientů ukazují, že vystavení vlivu bosentanu u dospělých pacientů s PAH je přibližně 2krát větší než u dospělých zdravých jedinců.

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

Absorpce

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

Distribuce

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

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

Biotransformace a vylučování

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

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

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

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

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

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

Farmakokinetika u zvláštních populací

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

Děti

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

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

Ve studii AC-052-365 (FUTURE-1) byly dispergovatelné tablety podány 36 dětem s PAH ve stáří 2 až 11 let. Nebyla pozorována žádná závislost na dávce, protože koncentrace bosentanu v krevní plazmě v rovnovážném stavu a hodnoty AUC byly při dávkách 2 a 4 mg/kg podobné (AUC_0-24 : 3577 ng·h/ml pro 2 mg/kg dvakrát denně a 3371 ng·h/ml pro 4 mg/kg dvakrát denně). Průměrná expozice bosentanu byla u těchto pediatrických pacientů zhruba poloviční oproti expozici u dospělých dostávajících udržovací dávku 125 mg dvakrát denně, avšak její rozmezí vykazovalo značný přesah s hodnotami pro dospělé.

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

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

Ve studii AC-052-391 (FUTURE 4) provedené u novorozenců, se koncentrace bosentanu během prvního dávkovacího intervalu pomalu a kontinuálně zvyšovaly, což vedlo k nízké expozici (AUC₀₋₁₂ v plné krvi: 164 ng•h/ml, n = 11). V rovnovážném stavu AUC_τ v plné krvi byla 6165 ng•h/ml (CV: 133%, n = 7), což se podobá expozici pozorované u dospělých pacientů s PAH léčených 125 mg dvakrát denně, přičemž se bere v úvahu distribuční poměr krev/plasma 0,6.

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

Porucha funkce jater

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

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

Farmakokinetika bosentanu nebyla u pacientů s Child-Pugh třídou C poruchy funkce jater hodnocena. Přípravek Tracleer je u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater, tj. s Child-Pugh třídou B nebo C kontraindikován (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15 až 30 ml/min) se plazmatické koncentrace bosentanu snížily přibližně o 10 %. Plazmatické koncentrace metabolitů bosentanu se u těchto pacientů zvýšily přibližně dvakrát ve srovnání s jedinci s normální funkcí ledvin. U pacientů s poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná. Specifická klinická zkušenost u pacientů podstupujících dialýzu neexistuje. Na základě fyzikálně-chemických vlastností a vysokého

stupně vazby na proteiny se u bosentanu neočekává, že by se významnou měrou odstranil z cirkulace dialýzou (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Vliv bosentanu na mitochondriální funkce není znám.

Bylo prokázáno, že bosentan je teratogenní u potkanů při plazmatických hladinách vyšších než 1,5 násobek plazmatických koncentrací dosahovaných při terapeutické dávce u lidí. Teratogenní účinky, včetně malformace hlavy, faciálních oblastí a velkých cév, byly závislé na dávce. Podobné typy malformací pozorované u jiných antagonistů receptoru ET a u myši s vypnutým genem pro ET naznačují, že jde o účinek vlastní této třídy látek. U žen ve fertilním věku musí být přijata příslušná preventivní opatření (viz body 4.3, 4.4 a 4.6).

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Kukuřičný škrob

Předbobtnalý škrob

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Povidon

Glycerol-dibehenát
Magnesium-stearát

Obal tablety:

Hypromelóza
Triacetin
Mastek
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)
Ethylcelulóza

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

Bílé polyetylenové lahvičky: použijte do 30 dnů po prvním otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistry PVC/PE/PVDC/hliník:
Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Bílé lavičky z polyetylenu o vysoké hustotě:
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tracleer 62,5 mg potahované tablety
PVC/PE/PVDC/Al blistry obsahující 14 potahovaných tablet.
Krabička obsahuje: 14, 56 nebo 112 potahovaných tablet.

Bílé lahvičky z polyetylenu o vysoké hustotě se silikagelem jako vysoušedlem, obsahující 56 potahovaných tablet.
Krabičky obsahují 56 potahovaných tablet.

Tracleer 125 mg potahované tablety
PVC/PE/PVDC/Al blistry obsahující 14 potahovaných tablet.
Krabička obsahuje: 56 nebo 112 potahovaných tablet.

Bílé lahvičky z polyetylenu o vysoké hustotě se silikagelem jako vysoušedlem, obsahující 56 potahovaných tablet.
Krabičky obsahují 56 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Tracleer 62,5 mg potahované tablety

EU/1/02/220/001

EU/1/02/220/002

EU/1/02/220/003

EU/1/02/220/007

Tracleer 125 mg potahované tablety

EU/1/02/220/004

EU/1/02/220/005

EU/1/02/220/008

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. května 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 20. dubna 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Prosinec 2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tracleer 32 mg dispergovatelné tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje bosentanum 32,5 mg (jako bosentanum monohydricum).
Pomocná látka: 3,7 mg aspartamu (E951) v jedné dispergovatelné tabletě

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Dispergovatelná tableta:

Světle žluté až bělavé tablety ve tvaru čtyřlístku, dělené na 4 díly na jedné straně a s vyraženým číslem „32” na druhé straně. Dispergovatelnou tabletu lze dělit na 4 stejné části.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba plicní arteriální hypertenze (PAH) pro zlepšení zátěžové kapacity a symptomů u pacientů funkční klasifikace III WHO. Účinnost byla prokázána u:

- primární (idiopatická a dědičná) plicní arteriální hypertenze
- plicní arteriální hypertenze sekundární při sklerodermii bez signifikantního intersticiálního plicního onemocnění
- plicní arteriální hypertenze sdružená s vrozeným levo-pravým zkratem a Eisenmengerovým syndromem

Bylo prokázáno jisté zlepšení u nemocných s plicní arteriální hypertenzí funkční klasifikace II WHO (viz bod 5.1).

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání

Tablety se mají užívat perorálně ráno a večer, s jídlem nebo bez jídla.

Dispergovatelné tablety se musí přidat do malého množství vody na lžici a tekutina se musí zamíchat, aby se před spolknutím usnadnilo rozpuštění. Na lžici je třeba přidat trochu další vody, kterou pacient spolkně, aby byla jistota, že bylo podáno celé množství léku. Jeli to možné, měla by se vypít sklenice vody, aby byla jistota požití veškerého léku. Je-li to třeba, lze dispergovatelnou tabletu rozdělit tak, že se rozláme podél rýh na jejím povrchu (viz bod 6.6).

Dispergovatelné tablety byly studovány pouze u pediatrických pacientů. Srovnání biologické dostupnosti mezi dispergovatelnými tabletami a potahovanými tabletami u dospělých ukázalo nižší expozici bosentanu u dispergovatelných tablet (viz bod 5.2). Proto by mělo být jejich podávání u dospělých vyhrazeno pacientům, kteří nemohou užívat potahované tablety.

Dávkování

Plicní arteriální hypertenze

Léčba má být zahájena a monitorována pouze lékařem se zkušenostmi s terapií PAH.

Dospělí

U dospělých pacientů se léčba přípravkem Tracleer má zahájit dávkou 62,5 mg dvakrát denně po dobu čtyř týdnů a potom zvýšit na udržovací dávku 125 mg dvakrát denně. Stejná doporučení platí pro znovunasazení přípravku Tracleer po přerušení léčby (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

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

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

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

Postup v případě klinického zhoršení PAH

V případě klinického zhoršení (např. zkrácení vzdálenosti v šestiminutovém testu chůze o alespoň 10 % ve srovnání s měřením před zahájením terapie) i přes léčbu přípravkem Tracleer po dobu alespoň osmi týdnů (cílová dávka po dobu alespoň čtyř týdnů) mají být zváženy alternativní možnosti terapie. Nicméně někteří pacienti, kteří nevykazují žádnou terapeutickou odpověď po osmi týdnech léčby přípravkem Tracleer, mohou reagovat příznivě po další čtyř- až osmitýdenní terapii.

V případě pozdního klinického zhoršení i přes léčbu přípravkem Tracleer (tj. po několika měsících léčby) má být terapie přehodnocena. U některých pacientů, kteří nereagují dobře na přípravek Tracleer v dávce 125 mg dvakrát denně, se může jejich zátěžová kapacita mírně zlepšit, pokud se dávka zvýší na 250 mg dvakrát denně. Je třeba pečlivě stanovit poměr mezi prospěchem a rizikem, a vzít v úvahu, že jaterní toxicita je závislá na dávce (viz body 4.4 a 5.1).

Ukončení terapie

S náhlým ukončením terapie přípravkem Tracleer u pacientů s PAH existují pouze omezené zkušenosti. Nebyl pozorován žádný důkaz pro akutní "rebound" efekt. Aby se však zamezilo možnému výskytu klinického zhoršení v důsledku potenciálního "rebound" efektu, má se zvážit postupné snižování dávky (polovina dávky po dobu tří až sedmi dnů). V průběhu ukončování léčby se doporučuje intenzivnější sledování pacienta.

Pokud se rozhodne o ukončení léčby přípravkem Tracleer, je třeba tak učinit postupně se současným zaváděním alternativního způsobu léčby.

Systémová skleróza s probíhajícím vředovým onemocněním prstů

Léčbu má zahajovat a sledovat pouze lékař, který má zkušenosti s léčbou systémové sklerózy.

Dospělí

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

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

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

Pediatrická populace

Neexistují žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientů mladších než 18 let. U malých dětí s tímto onemocněním nejsou k dispozici o přípravku Tracleer žádné farmakokinetické údaje.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

U pacientů se středně těžkou až těžkou jaterní dysfunkcí je přípravek Tracleer kontraindikován (viz body 4.3, 4.4 a 5.2). U pacientů s mírnou poruchou funkce jaterní (tj. Child-Pugh třída A) (viz bod 5.2) není úprava dávky nutná.

Porucha funkce ledvin

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

Starší pacienti

U pacientů starších než 65 let není úprava dávky nutná.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Středně závažná až závažná porucha funkce jater, tj. Child-Pugh třída B nebo C (viz bod 5.2)
- Výchozí hodnoty jaterních aminotransferáz, tj. aspartátaminotransferázy (AST) a/nebo alaninaminotransferázy (ALT) přesahující trojnásobek horního limitu normálu (HLN; viz bod 4.4)
- Souběžné užívání cyklosporinu A (viz bod 4.5)
- Těhotenství (viz bod 4.4 a 4.6)
- Ženy ve fertilním věku, které neuvádějí spolehlivé metody antikoncepce (viz body 4.4, 4.5 a 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinnost přípravku Tracleer nebyla stanovena u pacientů s vážnou PAH. Jestliže se klinický stav zhorší, má se zvážit přechod k terapii, která je doporučena při závažném stupni onemocnění (např. epoprostenol) (viz bod 4.2).

U pacientů s PAH stupně I funkční klasifikace podle WHO nebyl stanoven poměr přínosu a rizika bosentanu.

Terapie přípravkem Tracleer smí být zahájena pouze tehdy, pokud je systémový systolický krevní tlak vyšší než 85 mmHg.

Nebyl prokázán prospěšný účinek přípravku Tracleer na hojení již existujících vředů na prstech.

Funkce jater

Zvýšení jaterních aminotransferáz, tj. aspartátaminotransferázy a alaninaminotransferázy (AST a/nebo ALT) spojené s užíváním bosentanu je závislé na dávce. Změny hladin jaterních enzymů se obvykle objeví během prvních 26 týdnů terapie, nicméně mohou se vyskytnout i později během léčby (viz bod 4.8). Tato zvýšení mohou být částečně důsledkem kompetitivní inhibice vylučování žlučových solí z hepatocytů, ale na rozvoji jaterní dysfunkce se pravděpodobně podílejí i jiné mechanismy, které dosud nebyly zcela objasněny. Akumulace bosentanu v hepatocytech vedoucí k cytolýze s potenciálně vážným poškozením jater nebo imunologický mechanismus nejsou vyloučeny. Riziko jaterní dysfunkce může být také zvýšeno, pokud jsou současně s bosentanem podávána léčiva, která jsou inhibitory exportní pumpy žlučových solí, např. rifampicin, glibenklamid a cyklosporin A (viz body 4.3 a 4.5), ale k dispozici jsou pouze omezené údaje.

Hladiny jaterních aminotransferáz musí být změřeny před zahájením terapie a následně v měsíčních intervalech po dobu léčby přípravkem Tracleer. Dále musí být hladiny jaterních aminotransferáz změřeny 2 týdny po každém zvýšení dávky.

Doporučení v případě zvýšení ALT/AST

Hladiny ALT/AST Doporučení pro terapii a monitorování

> 3 a ≤ 5 × HLN	Výsledek by měl být potvrzen druhým jaterním testem; pokud jsou hodnoty potvrzeny, je třeba individuálně rozhodnout o pokračování podávání přípravku Tracleer, případně se snížením dávky, nebo zastavit podávání přípravku Tracleer (viz bod 4.2). Má se pokračovat v monitorování hladin aminotransferáz nejméně každé 2 týdny. Jestliže se hladiny aminotransferáz navrátí k hodnotám před počátkem léčby, má se podle níže popsanych podmínek zvážít pokračování v léčbě nebo znovunasazení přípravku Tracleer.
> 5 a ≤ 8 × HLN	Výsledek by měl být potvrzen druhým jaterním testem; pokud jsou hodnoty potvrzeny, terapie se má ukončit a hladiny aminotransferáz se mají monitorovat nejméně každé 2 týdny. Jestliže se hladiny aminotransferáz navrátí k hodnotám před počátkem léčby, má se podle níže popsanych podmínek zvážít znovuzahájení léčby přípravkem Tracleer.
> 8 × HLN	Terapie musí být ukončena a není možné uvažovat o obnovení léčby přípravkem Tracleer.

V případě přidružených klinických symptomů poškození jater, tj. nauzea, zvracení, horečka, bolesti břicha, žloutenka, neobvyklá apatie nebo únava, syndrom podobný chřipce (bolesti kloubů, svalů, horečka), musí být terapie ukončena a není možné uvažovat o obnovení léčby přípravkem Tracleer.

Opětné zahájení terapie

O obnovení terapie přípravkem Tracleer je možné uvažovat pouze tehdy, pokud potenciální výhody terapie přípravkem Tracleer převáží možná rizika a pokud jsou hladiny jaterních aminotransferáz v rozmezí hodnot před zahájením léčby. Doporučuje se porada s hepatologem. Znovuzahájení terapie musí respektovat pokyny rozepsané v odstavci 4.2. **Hladiny aminotransferáz musí být potom zkontrolovány do tří dnů po obnovení terapie, pak opět po dalších dvou týdnech a poté podle doporučení uvedených výše.**

HLN=horní limit normálu

Koncentrace hemoglobinu

Terapie bosentanem byla spojena se snížením koncentrace hemoglobinu závislým na dávce (viz bod 4.8). V placebem kontrolovaných studiích nebyla snížení hladiny hemoglobinu v souvislosti s bosentanem progresivní a stabilizovala se po prvních 4–12 týdnech terapie. Doporučuje se

zkontrolovat koncentrace hemoglobinu před zahájením léčby, každý měsíc během prvních čtyř měsíců a poté každého čtvrt roku. Pokud se objeví klinicky relevantní snížení koncentrace hemoglobinu, má se provést další zhodnocení a vyšetření za účelem stanovení příčiny a potřeby specifické léčby. V období po uvedení na trh byly hlášeny případy anémie vyžadující transfúzi červených krvinek (viz bod 4.8).

Ženy ve fertilním věku

Protože Tracleer může způsobit neúčinnost hormonálních antikoncepčních přípravků a vzhledem k riziku zhoršení pulmonární arteriální hypertenze v průběhu těhotenství a také k teratogenním účinkům sledovaným u zvířat:

- u žen ve fertilním věku nesmí být léčba přípravkem Tracleer započata, pokud nepoužívají spolehlivou antikoncepci a pokud není výsledek těhotenského testu před terapií negativní
- hormonální antikoncepce se během léčby přípravkem Tracleer nesmí používat jako jediná metoda antikoncepce
- během léčby se doporučuje provádět každý měsíc těhotenský test, aby bylo možné časně zjištění těhotenství

Další informace viz bod 4.5 a 4.6.

Veno-okluzivní plicní choroba

U pacientů s veno-okluzivní plicní chorobou byly po podání vasodilatačních látek (především prostacyklinů) hlášeny případy plicního edému. Proto pokud se po podání přípravku Tracleer pacientům s PAH objeví známky plicního edému, je nutné uvažovat o možnosti přidružené veno-okluzivní plicní choroby. Po uvedení přípravku na trh byly případy plicního edému u pacientů léčených přípravkem Tracleer, u kterých bylo při diagnóze podezření na veno-okluzivní plicní chorobu, hlášeny vzácně.

Pacienti s plicní arteriální hypertenzí a souběžným selháním levé komory

U pacientů s plicní arteriální hypertenzí a souběžnou dysfunkcí levé komory nebyla provedena žádná specifická studie. Nicméně v placebem kontrolované studii (studie AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]) bylo po průměrnou dobu 1,5 roku léčeno 1 611 pacientů (804 léčeno bosentanem a 807 dostávalo placebo) s těžkým chronickým selháním srdce (CHF = Chronic Heart Failure). V této studii došlo během prvních 4–8 týdnů léčby bosentanem ke zvýšenému výskytu hospitalizací kvůli chronickému srdečnímu selhání, což by mohl být důsledek retence tekutin. V této studii se retence tekutin projevila časným přírůstkem tělesné hmotnosti, sníženou koncentrací hemoglobinu a zvýšenou incidencí edému nohou. Na konci této studie nebyl mezi skupinami pacientů léčených bosentanem a placebem žádný rozdíl v počtu všech hospitalizací kvůli srdečnímu selhání, ani v mortalitě. Proto se doporučuje sledovat u pacientů příznaky retence tekutin (např. přírůstek tělesné hmotnosti), zejména pokud souběžně trpí vážnou systolickou dysfunkcí. Pokud k tomu dojde, doporučuje se zahájit terapii diuretiky nebo pokud jsou již podávána, zvýšit jejich dávku. Před zahájením terapie přípravkem Tracleer je u pacientů se známkami retence tekutin zvážit podání diuretik.

Plicní arteriální hypertenze se současnou infekcí HIV

Z klinických hodnocení jsou pouze omezené zkušenosti s podáváním přípravku Tracleer pacientům s PAH se současnou infekcí HIV, která je léčena antiretrovirovými přípravky (viz bod 5.1). Interakční studie mezi bosentanem a lopinavirem+ritonavirem u zdravých subjektů prokázala zvýšené koncentrace bosentanu v krevní plazmě s maximální hladinou během prvních 4 dnů léčby (viz bod 4.5). Při zahájení léčby přípravkem Tracleer u pacientů, kteří potřebují ritonavirem potencionované inhibitory proteáz, je třeba pečlivě sledovat schopnost pacientů tolerovat Tracleer, přičemž na počátku zahajovací fáze je nutno věnovat zvláštní pozornost riziku hypotenze a jaterním funkčním testům. Nelze vyloučit zvýšené dlouhodobé riziko hepatotoxicity a nežádoucích hematologických příhod při použití bosentanu

v kombinaci s antiretrovirovými léčivými přípravky. Vzhledem k možnosti interakcí souvisejících se s indukčním účinkem bosentanu na CYP450 (viz bod 4.5), které by mohly ovlivnit účinnost antiretrovirové terapie, musí tito pacienti být též pečlivě sledováni s ohledem na jejich HIV infekci.

Plicní hypertenze jako sekundární následek chronického obstrukčního plicního onemocnění (CHOPN)

Bezpečnost a schopnost tolerance bosentanu byla zkoumána v jedné probatorní, nekontrolované dvanáctitýdenní studii u 11 pacientů s plicní hypertenzí vzniklou sekundárně následkem závažné CHOPN (stadium III klasifikace GOLD). Byl pozorován vzrůst minutové ventilace a pokles saturace kyslíkem, přičemž nejčastějším nežádoucím účinkem byla dušnost, která po přerušení léčby bosentanem vymizela.

Současné podávání s jinými léčivy

Současné podávání přípravku Tracleer s cyklosporinem A je kontraindikováno (viz bod 4.3 a 4.5).

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

Současnému podávání přípravku Tracleer s inhibitory CYP3A4 a inhibitory CYP2C9 je nutno se vyhnout (viz bod 4.5).

Přípravek Tracleer 32 mg dispergovatelné tablety obsahuje zdroj fenylalaninu (aspartam – E951). Ten může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bosentan je induktor, isoenzymů CYP2C9 a CYP3A4 cytochromu P 450 (CYP). Údaje získané *in vitro* také naznačují indukci CYP2C19. V důsledku toho budou při současném podání přípravku Tracleer plazmatické koncentrace látek metabolizovaných těmito isoenzymy sníženy. Je nutno zvážit možnost změny účinku léčiv, která jsou metabolizována těmito isoenzymy. Při zahájení, změně dávky nebo ukončení souběžné léčby s přípravkem Tracleer může být nutná úprava dávky těchto přípravků.

Bosentan je metabolizován prostřednictvím CYP2C9 a CYP3A4. Inhibice těchto isoenzymů může zvýšit plazmatickou koncentraci bosentanu (viz ketokonazol). Vliv inhibitorů CYP2C9 na koncentraci bosentanu nebyl studován. Tuto kombinaci je nutno používat obezřetně.

Flukonazol a další inhibitory CYP2C9 a CYP3A4: Současné podávání s flukonazolem, který inhibuje hlavně CYP2C9, ale do určité míry také CYP3A4, může vést k velkému zvýšení plazmatických koncentrací bosentanu. Tato kombinace se nedoporučuje. Z toho samého důvodu se s přípravkem Tracleer nedoporučuje současné podání ani silného inhibitoru CYP3A4 (jako např. ketokonazolu, itraconazolu nebo ritonaviru), ani inhibitoru CYP2C9 (jako např. vorikonazolu).

Cyklosporin A: Současné podávání přípravku Tracleer a cyklosporinu A (inhibitor kalcineurinu) je kontraindikováno (viz bod 4.3). V případě současného podávání byly počáteční koncentrace bosentanu přibližně třicetkrát vyšší než koncentrace naměřené po samotném bosentanu. V rovnovážném stavu byly plazmatické koncentrace bosentanu třikrát až čtyřikrát vyšší než po podání samotného bosentanu. Mechanismus této interakce spočívá nejspíše v cyklosporinem navozené inhibici vychytávání bosentanu do hepatocytů zprostředkovaného transportními proteiny. Koncentrace cyklosporinu A v krvi (substrát CYP3A4) se snížily přibližně o 50 %. S největší pravděpodobností jde o důsledek indukce CYP3A4 navozené bosentanem.

Takrolimus, sirolimus: Současné podávání takrolimu nebo sirolimu a přípravku Tracleer nebylo u lidí studováno, ale společné podávání takrolimu nebo sirolimu a přípravku Tracleer může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace bosentanu analogicky, jako je tomu při současné aplikaci s cyklosporinem A. Souběžně užívaný přípravek Tracleer může snížit plazmatickou koncentraci takrolimu a sirolimu.

Proto se souběžné užívání přípravků Tracleer a takrolimu nebo sirolimu nedoporučuje. Pacienti, kteří vyžadují podávání zmíněné kombinace přípravků, musí být pečlivě sledováni s ohledem na výskyt nežádoucích příhod souvisejících s přípravkem Tracleer a musí být monitorovány koncentrace takrolimu a sirolimu v krvi.

Glibenklamid: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně po dobu pěti dní snížilo plazmatickou koncentraci glibenklamidu (substrát CYP3A4) o 40 %, s potenciálně významným snížením hypoglykemického účinku. Plazmatické koncentrace bosentanu byly také sníženy o 29 %. Navíc byl u pacientů, kterým byla podávána tato kombinovaná léčba, pozorován větší výskyt zvýšení hladin aminotransferáz. Jak glibenklamid, tak bosentan inhibují exportní pumpu žlučových solí, což by mohlo zvýšené hladiny aminotransferáz vysvětlit. Tato kombinace se nemá používat. S jinými deriváty sulfonylmočoviny nejsou žádné další údaje o lékových interakcích k dispozici.

Rifampicin: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů a rifampicinu, což je účinný induktor CYP2C9 a CYP3A4, u zdravých jedinců snížilo plazmatickou koncentraci bosentanu o 58 %, přičemž v individuálních případech mohlo toto snížení dosáhnout až 90 %. V důsledku toho lze při současném podávání s rifampicinem očekávat významné snížení účinku bosentanu. Současné podávání rifampicinu s přípravkem Tracleer se nedoporučuje. Údaje o dalších induktorech CYP3A4, např. karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu a třezalce tečkované chybí, nicméně předpokládá se, že jejich současné podávání může vést ke snížené systémové expozici bosentanu. Nelze vyloučit klinicky významné snížení účinnosti.

Lopinavir + ritonavir (a ostatní inhibitory proteáz potencované ritonavirem): Současné podávání bosentanu 125 mg a lopinaviru + ritonaviru 400 + 100 mg dvakrát denně zdravým dobrovolníkům po dobu 9,5 dne vedlo na počátku podávání k minimálním plazmatickým koncentracím bosentanu, které byly 48 krát vyšší oproti hodnotám při podávání samotného bosentanu. Devátého dne byly koncentrace bosentanu v plazmě přibližně 5 krát vyšší ve srovnání s podáváním samotného bosentanu. Tuto interakci nejpravděpodobněji způsobuje inhibice vychytávání do hepatocytů zprostředkovaného transportními proteiny a inhibice CYP3A4 způsobené ritonavirem, čímž se snižuje clearance bosentanu. Při současném podávání lopinaviru + ritonaviru nebo jiných ritonavirem potencovaných inhibitorů proteáz je nutné sledovat schopnost pacientů tolerovat přípravek Tracleer.

Po současném podávání bosentanu po dobu 9,5 dne klesly plazmatické expozice lopinaviru a ritonaviru klinicky nevýznamnou měrou (přibližně o 14, respektive o 17 %). Plné indukce bosentanem však nemuselo být dosaženo a další poklesy inhibitorů proteáz nelze vyloučit. Doporučuje se příslušné sledování terapie HIV. Podobné účinky by se daly očekávat u ostatních inhibitorů proteáz potencovaných ritonavirem (viz bod 4.4).

Ostatní antiretroviróvé látky: Phledně dalších dostupných antiretroviróvé látky nelze vzhledem k nedostatku údajů poskytnout žádná specifická doporučení. Vzhledem k potvrzené hepatotoxicitě nevirapinu, která by se mohla kumulovat s hepatotoxicitou bosentanu, se jejich kombinace nedoporučuje.

Hormonální kontraceptiva: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů s jednou dávkou perorálního kontraceptiva obsahujícího norethisteron 1 mg + ethinylestradiol 35 µg snížilo AUC norethisteronu o 14 % a ethinylestradiolu o 31 %. Avšak snížení vystavení vlivu bylo u jednotlivých jedinců až 56 % a 66 %. Z tohoto důvodu se užívání hormonů jako jediné metody antikoncepce bez ohledu na cestu podání (tj. perorální, injekční, transdermální nebo implantační formy) nepovažuje za spolehlivý způsob antikoncepce (viz bod 4.4, a 4.6).

Warfarin: Současné podávání bosentanu 500 mg dvakrát denně po dobu šesti dní snížilo plazmatické koncentrace jak S-warfarinu (substrát CYP2C9), tak R-warfarinu (substrát CYP3A4) o 29, respektive o 38 %. Podle klinické zkušenosti souběžné podávání bosentanu s warfarinem u pacientů s PAH nemělo za následek klinicky relevantní změny INR (International Normalized Ratio) nebo dávky warfarinu (výchozí hodnoty versus hodnoty na konci klinických studií). Navíc byla frekvence změn dávkování warfarinu během testů kvůli změnám INR nebo kvůli nežádoucím účinkům obdobná mezi

pacienty léčenými bosentanem a pacienty s placebem. U warfarinu nebo podobných perorálních antikoagulancií není po zahájení terapie bosentanem úprava dávky nutná, ale doporučuje se intenzivnější sledování INR, zejména během zahajování léčby bosentanem a v období titrování na vyšší dávku.

Simvastatin: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně po dobu 5 dní snížilo plazmatické koncentrace simvastatinu (substrát CYP3A4), a jeho aktivního metabolitu β -hydroxykyseliny o 34, respektive o 46 %. Plazmatické koncentrace bosentanu nebyly při současném podávání se simvastatinem ovlivněny. Je nutno zvážit monitorování hladin cholesterolu a následnou úpravu dávky.

Ketokonazol: Současné podávání bosentanu 62,5 mg dvakrát denně po dobu 6 dní a ketokonazolu, účinného inhibitoru CYP3A4, zvýšilo plazmatické koncentrace bosentanu přibližně dvakrát. Má se za to, že úprava dávky přípravku Tracleer není nutná. Ačkoliv ve studiích *in vivo* to nebylo prokázáno, lze podobná zvýšení plazmatických koncentrací bosentanu očekávat i u jiných účinných inhibitorů CYP3A4 (jako např. itraconazol a ritonavir). Při kombinaci s inhibitorem CYP3A4 jsou však pacienti, kteří jsou pomalými metabolizátory s ohledem na CYP2C9, ohroženi zvýšením plazmatických koncentrací bosentanu, které mohou dosáhnout vyšších úrovní a vyvolat tak případně škodlivé nežádoucí účinky.

Epoprostenol: Omezené údaje získané ze studie (AC-052-356, [BREATHE-3]), ve které 10 dětských pacientů bylo léčeno kombinací bosentanu a epoprostenolu, naznačují, že jak po jednotlivé dávce, tak i po opakovaném podání byly hodnoty C_{max} a AUC bosentanu u pacientů s kontinuální infuzí epoprostenolu nebo bez ní podobné (viz bod 5.1).

Sildenafil: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně (rovnovážný stav) se sildenafilem 80 mg třikrát denně (v rovnovážném stavu) současně podávaným po dobu 6 dnů zdravým dobrovolníkům mělo za následek snížení AUC sildenafilu o 63 % a zvýšení AUC bosentanu o 50 %. Při současném podávání se doporučuje zvýšená opatrnost.

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

Digoxin: Současné podávání bosentanu 500 mg s digoxinem dvakrát denně po dobu 7 dní snížilo u digoxinu AUC o 12 %, C_{max} o 9 % a C_{min} o 23 %. Mechanismem této interakce může být indukce P-glykoproteinu. Není pravděpodobné, že by tato interakce měla klinický význam.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (teratogenitu, embryotoxicitu; viz bod 5.3). Neexistují žádné spolehlivé údaje o užívání přípravku Tracleer u těhotných žen. Potenciální riziko pro lidi stále není známé. Přípravek Tracleer je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Ženy v reprodukčním věku

Před zahájením léčby přípravkem Tracleer u žen v reprodukčním věku je třeba ověřit, že žena není těhotná, poskytnout příslušné rady o spolehlivých metodách antikoncepce a zahájit spolehlivou antikoncepci. Pacienti a předepisující lékaři si musí být vědomi toho, že následkem možných farmakokinetických interakcí může přípravek Tracleer způsobit selhání hormonálních antikoncepčních přípravků (viz bod 4.5). Proto ženy v reprodukčním věku nesmějí užívat hormonální antikoncepci (zahrnující perorální, injekční, transdermální nebo implantační formy) jako jedinou

metodu antikoncepce, ale musejí používat i nějakou další nebo alternativní spolehlivou antikoncepční metodu. Pokud existuje jakákoliv pochybnost o tom, jakou radu je nutné poskytnout jednotlivé pacientce, doporučuje se konzultace s gynekologem. Vzhledem k možnému selhání hormonální antikoncepce během léčby přípravkem Tracleer a také s ohledem na riziko závažného zhoršení plicní hypertenze vlivem těhotenství se během terapie přípravkem Tracleer doporučuje provádění těhotenských testů jednou měsíčně, aby se umožnilo časné zjištění těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se bosentan vylučuje do lidského mateřského mléka. Kojení se během léčby přípravkem Tracleer nedoporučuje.

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly testikulární účinky (viz bod 5.3). Ve studii zjišťující účinky bosentanu na testikulární funkce u mužských pacientů s PAH se po 3 nebo 6 měsících léčby bosentanem u 8 z 24 pacientů prokázaly snížené koncentrace spermatu v porovnání s výchozími hodnotami, a to nejméně o 42 %. Na základě těchto zjištění a předklinických údajů nelze vyloučit, že by bosentan mohl mít u mužů škodlivé účinky na spermatogenezi. U chlapců nelze po léčbě bosentanem vyloučit dlouhodobý vliv na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie ke zhodnocení přímého vlivu přípravku Tracleer na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nicméně přípravek Tracleer může způsobit hypotenzi s příznaky jako závrať, rozmazané vidění nebo synkopa, které by mohly schopnost řídit nebo obsluhovat stroje ovlivnit.

4.8 Nežádoucí účinky

Ve 20 studiích kontrolovaných placebem, prováděných na základě různých terapeutických indikací, bylo celkem 2 486 pacientů léčeno bosentanem při denních dávkách v rozmezí 100 až 2000 mg a 1 838 pacientů bylo léčeno placebem. Průměrná doba trvání léčby byla 45 týdnů. Nežádoucí účinky byly definovány jako příhody vyskytující se u alespoň 1 % pacientů léčených bosentanem při frekvenci vyšší alespoň o 0,5 % než u placeba. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou bolesti hlavy (11,5 %), edém / retence tekutin (13,2 %), abnormální výsledky testů jaterních funkcí (10,9 %) a anémie / pokles hemoglobinu (9,9 %).

Léčba bosentanem souvisela se vzestupy jaterních aminotransferáz a poklesy koncentrace hemoglobinu v závislosti na dávce (viz bod 4.4.).

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

V rámci každé skupiny četnosti se nežádoucí účinky uvádějí podle klesající závažnosti. Ve výskytu nežádoucích účinků nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly mezi celkovým souborem dat a jednotlivými schválenými indikacemi.

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Anémie, pokles hemoglobinu (viz bod 4.4)
	Není známo	Anémie nebo pokles hemoglobinu vyžadující transfuzi erytrocytů ¹
	Méně časté	Trombocytopenie ¹
	Méně časté	Neutropenie, leukopenie ¹

Poruchy imunitního systému	Časté	Reakce z přecitlivělosti (včetně dermatitidy, svědění a vyrážky) ²
	Vzácné	Anafylaxe a/nebo angioedém ¹
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolesti hlavy ³
	Časté	Synkopa ^{1, 4}
Poruchy oka	Není známo	Rozmazané vidění ¹
Srdeční poruchy	Časté	Palpitace ^{1, 4}
Cévní poruchy	Časté	Zrudnutí
	Časté	Hypotenze ^{1, 4}
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Nazální kongesce ¹
Gastrointestinální poruchy	Časté	Gastroezofageální refluxní choroba Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Abnormální testy jaterních funkcí (viz bod 4.4)
	Méně časté	Vzestupy aminotransferáz související s hepatitidou (včetně možné exacerbace skryté hepatitidy) a/nebo žloutenkou ¹ (viz bod 4.4)
	Vzácné	Cirhóza jater, selhání jater ¹
Poruchy kůže a podkoží	Časté	Erythém
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Edém, zadržování tekutin ⁵

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

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

³ Bolesti hlavy byly udávány u 11,5 % pacientů užívajících bosentan a u 9,8 % pacientů dostávajících placebo.

⁴ Tyto typy reakcí se též mohou vztahovat k základnímu onemocnění.

⁵ Edém nebo porucha vylučování tekutin byly hlášeny u 13,2 % pacientů užívajících bosentan a u 10,9 % pacientů dostávajících placebo.

Po uvedení na trh byly hlášeny vzácné případy neobjasněné cirhózy jater po dlouhodobé terapii přípravkem Tracleer u pacientů s vícečetnými současnými chorobami a polypragmázií. Vyskytly se též vzácné případy jaterního selhání. Tyto případy zdůrazňují význam přísného dodržování měsíčního rozpisu sledování jaterní funkce po dobu léčby přípravkem Tracleer (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Nekontrolované klinické studie u pediatrických pacientů

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

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

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

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

Změny laboratorních hodnot

Zhoršení jaterních funkcí

V klinickém programu se obecně během prvních 26 týdnů léčby vyskytovala na dávce závislá zvýšení hodnot jaterních aminotransferáz, která se obvykle rozvinula postupně a byla převážně asymptomatická. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny vzácné případy cirhózy jater a selhání jater.

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

Ve 20 integrovaných, placebem kontrolovaných studiích bylo pozorováno zvýšení jaterních aminotransferáz na $\geq 3 \times$ HLN u 11,2 % pacientů léčených bosentanem ve srovnání s 2,4 % pacientů, kterým bylo podáno placebo. Vzrůsty na $\geq 8 \times$ HLN byly pozorovány u 3,6 % pacientů léčených bosentanem a u 0,4 % pacientů dostávajících placebo. Vzrůsty aminotransferáz souvisely se zvýšeným bilirubinem ($\geq 2 \times$ HLN) bez důkazu biliární obstrukce u 0,2 % (5 pacientů) léčených bosentanem a u 0,3 % (6 pacientů) dostávajících placebo.

Souhrnné analýze provedené u 100 dětí s PAH z nekontrolovaných pediatrických studií FUTURE 1/2 a FUTURE 3/prodloužení byla zvýšení jaterních aminotransferáz $\geq 3 \times$ HLN pozorována u 2 % pacientů.

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

Hemoglobin

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

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků (viz podrobnosti níže).

Česká republika

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Bosentan byl aplikován jako jednotlivá dávka zdravým jedincům až do množství 2400 mg a u pacientů s jiným onemocněním než plicní hypertenzí až do množství 2000 mg/den po dobu dvou měsíců. Nejčastějším nežádoucím účinkem byly bolesti hlavy mírné až střední intenzity.

Silné předávkování může mít za následek výraznou hypotenzi vyžadující aktivní kardiiovaskulární podporu. V období po uvedení na trh byl hlášen 1 případ předávkování množstvím 10 000 mg přípravku Tracleer, které požil jeden dospívající pacient mužského pohlaví. Měl příznaky nevolnosti, zvracení, hypotenze, závratě, pocení a rozmazaného vidění. Zcela se zotavil během 24 h při podpoře krevního tlaku. Poznámka: bosentan se dialýzou neodstraňuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná antihypertenziva, ATC kód: C02KX01

Mechanismus účinku

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

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

Bosentan kompetuje s vazbou ET-1 a jiných ET peptidů na ET_A i ET_B receptory, s mírně vyšší afinitou k ET_A receptorům ($K_i = 4,1\text{--}43$ nanomolů) než k ET_B receptorům ($K_i = 38\text{--}730$ nanomolů). Bosentan je specifický antagonist ET receptorů a na jiné receptory se neváže.

Účinnost

Zvířecí modely

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

Účinnost u dospělých pacientů s plicní arteriální hypertenzí

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

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

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

U podsouboru populace pacientů bylo zlepšení ušlé vzdálenosti v šestiminutovém testu znatelné po čtyřech týdnech terapie, nepochybně evidentní po osmi týdnech terapie a udrželo se až do 28 týdnů dvojitě zaslepené terapie.

V retrospektivní analýze respondentů, založené na změnách ušlé vzdálenosti, funkční klasifikaci WHO a dušnosti u 95 pacientů randomizovaných do skupiny, která v placebem kontrolovaných studiích dostávala bosentan 125 mg dvakrát denně, bylo zjištěno, že v osmém týdnu došlo u 66 pacientů ke zlepšení, 22 pacientů bylo stabilizovaných a u 7 pacientů došlo ke zhoršení. Z 22 pacientů stabilizovaných v osmém týdnu došlo u šesti pacientů ke zlepšení v týdnu 12/16 a u čtyř došlo ve srovnání s výchozí hodnotou ke zhoršení. Ze sedmi pacientů, u kterých došlo ke zhoršení osmý týden, došlo u tří ke zlepšení v týdnu 12/16 a u čtyř došlo ve srovnání s výchozí hodnotou ke zhoršení.

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

Při léčbě bosentanem bylo pozorováno snížení projevů PAH. Měření dušnosti během testů chůzí vykazovalo u pacientů léčených bosentanem zlepšení. Ve studii AC-052-352 byla výchozí hodnota u 92 % z 213 pacientů klasifikována jako stupeň III funkční klasifikace WHO a 8 % jako stupeň IV. Terapie bosentanem vedla ke zlepšení u 42,4 % pacientů (placebo 30,4 %) funkční klasifikace WHO. Celková změna funkční klasifikace WHO během obou testů byla významně lepší u pacientů léčených bosentanem ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Ve 28. týdnu byla léčba bosentanem

spojena s významným snížením podílu klinického zhoršení ve srovnání s placebem (10,7 % vs 37,1 %; $p = 0,0015$).

V randomizované, dvojitě slepé, multicentrické, placebem kontrolované studii (AC-052-364; EARLY) dostávalo 185 pacientů s PAH třídy II funkční klasifikace WHO (s průměrnou výchozí hodnotou ušlé vzdálenosti při šestiminutovém testu chůzí 435 m) bosentan 62,5 mg dvakrát denně po dobu 4 týdnů a poté 125 mg dvakrát denně ($n = 93$), nebo placebo ($n = 92$) po dobu 6 měsíců. Do studie byli zařazeni nemocní, kteří pro PAH dosud nebyli léčeni ($n = 156$) nebo užívali stabilní dávku sildenafilu ($n = 29$). Přidruženými primárními cílovými parametry byla změna plicní vaskulární rezistence (PVR) (v %) a rozdíl ušlé vzdálenosti při šestiminutovém testu chůzí oproti výchozí hodnotě po šesti měsících v porovnání s placebovou skupinou. Přiložená tabulka uvádí analýzy předem specifikované v protokolu.

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

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

Terapie bosentanem byla spojena se snížením míry klinického zhoršení definovaného jako kombinovaný parametr složený z progresu symptomů, hospitalizace pro PAH nebo úmrtí ve srovnání s placebem (poměrné snížení rizika 77 %, pro 95 % interval spolehlivosti 20 až 94 %, $p = 0,0114$). Hlavní složkou léčebného účinku bylo zlepšení komponenty progresu symptomů. Ve skupině léčené bosentanem došlo k jedné hospitalizaci kvůli zhoršení PAH a v placebové skupině došlo ke třem hospitalizacím. V průběhu šestiměsíční dvojitě zaslepené studie bylo zaznamenáno po jednom úmrtí v každé z obou sledovaných skupin, závěry ve smyslu přežívání nelze proto jednoznačně vyvodit.

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

V prospektivní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (AC-052-405 [BREATHE-5]) dostávali pacienti s PAH stupně III funkční klasifikace dle WHO a Eisenmengerovým syndromem sdruženým s vrozeným srdečním onemocněním, bosentan 62,5 mg dvakrát denně po čtyři týdny, a poté 125 mg dvakrát denně po dobu dalších dvanácti týdnů ($n = 37$, z nichž 31 mělo obousměrný zkrat převážně z prava do leva). Primárním cílem bylo prokázat, že bosentan nezhoršuje hypoxémii. Po 16 týdnech se průměrná saturace kyslíkem u skupiny užívající bosentan zvýšila o 1,0 % (95 % interval spolehlivosti -0,7; 2,8 %) v porovnání se skupinou užívající placebo ($n = 17$), což dokazuje, že bosentan nezpůsobil zhoršení hypoxémie. Průměrná plicní vaskulární rezistence byla u skupiny užívající bosentan významně snížena (s převažujícím účinkem pozorovaným u podskupiny pacientů s obousměrným nitrosrdečním zkratem). Po 16 týdnech bylo průměrně prodloužení ušlé vzdálenosti upravená na placebo při šestiminutovém testu chůzí 53 m ($p = 0,0079$), což odráží zlepšení zátěžové kapacity. V otevřené prodloužené fázi (AC-052-409) studie BREATHE-5

26 pacientů nadále dostávalo během dalších 24 týdnů léčby (průměrně $24,4 \pm 2,0$ týdne) bosentan a, obecně, účinnost přetrvávala.

U 16 pacientů s PAH stupně III funkční klasifikace WHO se současnou infekcí HIV byla provedena otevřená, nekomparativní studie (AC-052-362 [BREATHE-4]). Pacienti byli léčeni bosentanem 62,5 mg dvakrát denně po čtyři týdny a potom 125 mg dvakrát denně po dobu dalších 12 týdnů. Po 16 týdnech léčby, oproti výchozímu stavu, bylo zjištěno významné zlepšení zátěžové kapacity: průměrné prodloužení ušlé vzdálenosti v šestiminutovém testu chůzí o 91,4 metrů z průměrných 332,6 metrů při výchozím stavu ($p < 0,001$). Ohledně účinků bosentanu na účinnost antiretrovirových léků nelze učinit žádné závěry (viz též bod 4.4).

Nejsou studie, které by prokázaly přínos léčby přípravkem Tracleer na přežití. Kvalita života však byla dlouhodobě sledována u všech 235 pacientů léčených bosentanem ve dvou klíčových, placebem kontrolovaných studiích (AC-052-351 a AC-052-352) a/nebo ve dvou jejich nekontrolovaných otevřených prodlouženích. Průměrná doba expozice bosentanem byla $1,9 \text{ roku} \pm 0,7 \text{ roku}$; (min: 0,1 roku; max: 3,3 roku), přičemž pacienti byli sledováni průměrně $2,0 \pm 0,9$ roku. Většina pacientů byla diagnostikována jako primární plicní hypertenze (72 %) a byli zařazeni podle funkční klasifikace WHO do třídy III (84 %). V této celkové populaci byly odhady přežití podle Kaplana-Meiera 93, respektive 84 % za jeden a dva roky od zahájení léčby bosentanem. Odhady přežití byly nižší v podskupině pacientů s PAH, jež vznikla sekundárně k systémové skleróze. Odhady mohou být ovlivněny počáteční léčbou epoprostenolem u 43 z 235 pacientů.

Studie provedené u dětí s plicní arteriální hypertenzí

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentan ve formě potahovaných tablet byl hodnocen v otevřené nekontrolované studii u devatenácti pediatrických pacientů s PAH ve věku 3 až 15 let. Tato studie byla původně navržena jako farmakokinetická studie (viz bod 5.2). Pacienti měli primární plicní hypertenzi (10 pacientů) nebo PAH související s kongenitální srdeční vadou (9 pacientů) a byli při zahájení studie zařazeni podle funkční klasifikace WHO do stupně II ($n = 15, 79 \%$) nebo stupně III ($n = 4, 21 \%$). Pacienti byli na dobu dvanácti týdnů rozděleni do tří hmotnostních skupin a podle toho jim byla stanovena výše dávek bosentanu přibližně 2 mg/kg dvakrát denně. Polovina pacientů v každé skupině byla již léčena intravenózně podávaným epoprostenolem a dávka epoprostenolu zůstala konstantní po celou dobu trvání studie.

Hemodynamika byla měřena u sedmnácti pacientů. Průměrné zvýšení výchozích hodnot srdečního indexu byla $0,5 \text{ l/min/m}^2$, průměrné snížení plicního arteriálního tlaku byla 8 mmHg a průměrné snížení plicní vaskulární rezistence (PVR) byla $389 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$. Tato hemodynamická zlepšení výchozích hodnot byla při souběžném podávání epoprostenolu nebo bez něj podobná. Změny výchozích hodnot parametrů zátěžové kapacity byly ve 12. týdnu vysoce variabilní a žádná z nich nebyla významná.

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

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

FUTURE 3 (AC-052-373)

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

Na začátku studie byla méně než polovina zařazených pacientů (45,3 % [29/64]) léčena bosentanem samotným nekombinovaným s dalšími léčivými přípravky proti PAH. Během 24 týdnů hodnocené léčby 40,6 % pacientů (26/64) setrvalo na monoterapii bosentanem aniž by u nich došlo ke zhoršení. Analýza celkové zahrnuté populace (64 pacientů) prokázala, že většina zůstala během doby léčby přinejmenším stabilní (tj. bez zhoršení) na základě nepediatrického specifického funkčního hodnocení dle WHO (97 % dvakrát denně, 100 % třikrát denně) a na základě lékařova celkového klinického dojmu (94 % dvakrát denně, 93 % třikrát denně). Odhad nepřítomnosti zhoršení PAH (úmrť, transplantace plic nebo hospitalizace kvůli zhoršení PAH) dle Kaplana-Meiera po 24 týdnech byl 96,9 % ve skupině s podáváním dvakrát denně a 96,7 % ve skupině s podáváním třikrát denně.

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

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

FUTURE 4 (AC-052-391)

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

Střední doba expozice hodnocené léčbě byla 4,5 (rozmezí: 0,5 až 10,0) dní ve skupině léčené bosentanem a 4,0 (rozmezí: 2,5 až 6,5) dní ve skupině léčené placebem.

Výsledky u této populace nenaznačily dodatečný přínos bosentanu:

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

Kombinace s epoprostenolem

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

Systémová skleróza s probíhajícím vředovým onemocněním prstů

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti bosentanu byly dokumentovány zejména u zdravých osob. Omezené údaje u pacientů ukazují, že vystavení vlivu bosentanu u dospělých pacientů s PAH je přibližně 2krát větší než u dospělých zdravých jedinců.

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

Absorpce

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

Distribuce

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

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

Biotransformace a vylučování

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

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

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

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

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

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

Srovnání mezi lékovými formami

Ve zkřížené farmakokinetické studii (AC-052-116) dostalo 16 zdravých dospělých jedinců 62,5 mg bosentanu ve formě potahovaných tablet s obsahem 62,5 mg nebo 64 mg bosentanu ve formě dispergovatelných tablet s obsahem 32 mg. Po léčbě dispergovatelnými tabletami byla expozice bosentanu nižší než při použití potahovaných tablet (poměr geometrických průměrů pro $AUC_{0-\infty}$ 0,87 [90% interval spolehlivosti: 0,78; 0,97]). T_{max} a $t_{1/2}$ bosentanu nebyly lékovou formou významně ovlivněny.

Farmakokinetika u zvláštních populací

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

Děti

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

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

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

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

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

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

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

Porucha funkce jater

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

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

Farmakokinetika bosentanu nebyla u pacientů s Child-Pugh třídou C poruchy funkce jater hodnocena. Přípravek Tracleer je u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater, tj. s Child-Pugh třídou B nebo C, kontraindikován (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15 až 30 ml/min) se plazmatické koncentrace bosentanu snížily přibližně o 10 %. Plazmatické koncentrace metabolitů bosentanu se u těchto pacientů zvýšily přibližně dvakrát ve srovnání s jedinci s normální funkcí ledvin. U pacientů s poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná. Neexistuje specifická klinická zkušenost u pacientů podstupujících dialýzu neexistuje. Na základě fyzikálně-chemických vlastností a vysokého stupně vazby na proteiny se u bosentanu neočekává, že by se významnou měrou odstranil z cirkulace dialýzou (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Vliv bosentanu na mitochondriální funkce není znám.

Bylo prokázáno, že bosentan je teratogenní u potkanů při plazmatických hladinách vyšších 1,5 násobek plazmatických koncentrací dosahovaných při terapeutické dávce u lidí. Teratogenní účinky, včetně malformace hlavy, faciálních oblastí a velkých cév, byly závislé na dávce. Podobné typy malformací pozorované u jiných antagonistů receptoru ET a u myši s vypnutým genem pro ET naznačují, že jde o účinek vlastní této třídě látek. U žen ve fertilním věku musí být přijata příslušná preventivní opatření (viz body 4.3, 4.4 a 4.6).

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza
Hydrogenfosforečnan vápenatý
Sodná sůl kroskarmelosy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Kyselina vinná
Ovocné aroma (tutti frutti)
Aspartam (E951)
Draselná sůl acesulfamu
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 roky

Zbývající části rozdělené dispergovatelné tablety lze uchovávat při teplotě místnosti a musí se použít do 7 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

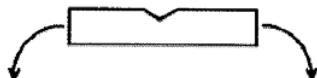
Blistry „peel-push“ Al/Al obsahující 14 dispergovatelných tablet.
Krabička obsahuje 56 dispergovatelných tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Dispergovatelná tableta je uzavřená v blistru zabezpečeném proti otevření dětmi.

Každou dispergovatelnou tabletu lze rozpustit ve vodě pro přípravu tekutého léku přidáním tablety do malého množství vody na lžici s použitím takového množství vody, které postačuje k pokrytí celé tablety. Když se tableta úplně rozpustí, podejte tekutinu pacientovi.

Je-li to třeba, lze dispergovatelnou tabletu dělit lámáním podél rýh vytvořených na jejím povrchu. Držte tabletu mezi prostředníkem a ukazovákem na obou stranách rýh, rýhou nahoru, a tabletu rozlomte podél rýhy (viz obrázek níže).



Zbývající části rozdělené dispergovatelné tablety lze uchovávat při teplotě místnosti a musí se použít do 7 dnů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/220/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. května 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 20. dubna 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Prosinec 2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.