

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny registrace

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) bosentanu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

V předchozí aktualizované zprávě o bezpečnosti (PSUR) bylo hlášeno 176 nových případů nazální kongesce, z nichž některé nastaly časně po zahájení léčby bosentanem. Bylo navrženo, že při výskytu těchto příhod mohly na straně bosentanu hrát roli jeho vasodilatační vlastnosti. Je známo, že v nosní sliznici je lokalizován endothelinový receptor typu A / endothelinový receptor typu B (ETA a ETB), což naznačuje potenciální účinky bosentanu na cévy nosní sliznice. Nazální kongesce je uvedena v bodě 4.8 souhrnných údajů o přípravcích (SmPC) obsahujících antagonisty endothelinového receptoru (ERA) selektivních vůči ETA. Tam, kde se příhoda zjistila, byl u 48/58 případů hlášen pozitivní ústup v případech, kdy se léčivo vysadilo nebo se přerušilo jeho užívání, navíc byl u 4 ojedinělých případů hlášen pozitivní opětovný výskyt. V konečné zprávě z kontrolované studie COMPASS-2, která byla během této doby dokončena, bylo dále zaznamenáno, že nazální kongesce byla hlášena častěji ve skupině léčené bosentanem/sildenafilem než ve skupině léčené placebem/sildenafilem (5,0 % vs 0 %).

Hodnocení autoimunitní hepatitidy (AIH) poskytnuté držitelem rozhodnutí o registraci neprokázalo, že by bosentan mohl být iniciátorem autoimunitních procesů nebo příhod AIH včetně AIH. Navzdory tomu zůstává potenciální role bosentanu při odmaskování nebo zhoršování AIH u pacientů s autoimunitními chorobami nejasná, nicméně nemohla být v některých případech tohoto hodnocení vyloučena.

Proto s ohledem na dostupné údaje týkající se nazální kongesce a autoimunitní hepatitidy výbor PRAC dospěl k závěru, že změna informací o přípravku je opodstatněná.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry předloženými výborem PRAC.

Zdůvodnění doporučujících změnu podmínek rozhodnutí o registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se bosentanu zastává výbor CHMP stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivou látku bosentan je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navržené změny.

Výbor CHMP doporučuje změnit podmínky rozhodnutí o registraci.

Příloha II

**Dodatky k informacím o přípravku pro národně registrované léčivé
přípravky**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku

Pod třídu orgánových systémů „Respirační, hrudní a mediastinální poruchy“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek s častou četností výskytu: nosní kongesce.

Pod třídou orgánových systémů „Poruchy jater a žlučových cest“ je třeba provést úpravu u následujícího nežádoucího účinku (frekvence zůstává nezměněna) v tomto znění: zvýšení aminotransferáz související s hepatitidou (včetně možných exacerbací stávající hepatitidy) a/nebo žloutenka (viz bod 4.4).

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace

4. Možné nežádoucí účinky

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

[...]

- Nosní kongesce

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

[..]

- Zvýšení hodnoty jaterních testů při hepatitidě (zánětu jater) včetně možných exacerbací stávající hepatitidy a/nebo žloutenka (žloutnutí kůže nebo bělma očí).