

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бозентан Акорд 62,5 mg филмирани таблетки
Bosentan Accord 62,5 mg film-coated tablets

Бозентан Акорд 125 mg филмирани таблетки
Bosentan Accord 125 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	2015-0397
Разрешение №	62419 10-05-2023
BG/MA/MP	/
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 62,5 mg бозентан (bosentan) като монохидрат (monohydrate).
Всяка филмирана таблетка съдържа 125 mg бозентан (bosentan) като монохидрат (monohydrate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бозентан Акорд 62,5 mg са светлооранжеви, кръгли, с диаметър приблизително 6,20 mm, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение „IB1” от едната страна и гладки от другата.

Бозентан Акорд 125 mg са светлооранжеви, елипсовидни, с приблизително 11,00 mm дължина и 5,00 mm ширина, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение „IB2” от едната страна и гладки от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ) за подобряване на физическия капацитет и симптоматиката при пациенти с функционален клас III по СЗО. С доказана ефикасност при:

- Първична (идиопатична и наследствена) белодробна артериална хипертония
- Белодробна артериална хипертония, вторична на склеродермия, без значимо интерстициално белодробно заболяване
- Белодробна артериална хипертония, свързана с вродени системно-белодробни шънтове и физиология на Айзенменгер.

Доказано е и известно подобрение при пациенти с белодробна артериална хипертония функционален клас II по СЗО (вж. точка 5.1).

Бозентан Акорд е показан също и за намаляване на броя на новопоявили се улцерации по пръстите при пациенти със системна склероза, както и в хода на заболяването от дигитална язвена болест (виж точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение

Таблетките се приемат през устата сутрин и вечер, със или без храна. Филмираните таблетки трябва да се поглъщат с вода.

Дозировка



Пулмонална артериална хипертония

Лечението трябва да бъде назначавано и проследявано само от лекар с опит в лечението на БАХ. В опаковката е включена Сигнална карта на пациента, предоставяща важна информация за безопасност, с която пациентите трябва да са запознати преди и по време на лечение с Бозентан Акорд.

Възрастни

При възрастни пациенти, лечението с Бозентан Акорд трябва да започне с доза от 62,5 mg два пъти дневно за 4 седмици, която след това се повишава до поддържащата доза от 125 mg два пъти дневно. Същите препоръки се отнасят за повторното включване на Бозентан Акорд след прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Педиатрични фармакокинетични данни показват, че средните плазмени концентрации на бозентан при деца с БАХ на възраст от 1 до 15 години са по-ниски, отколкото при възрастни пациенти и не се повишават при повишаване на дозата на Бозентан Акорд над 2 mg/kg телесно тегло или при повишаване на честотата на прилагане от два пъти дневно на три пъти дневно (вж. точка 5.2). Повишаването на дозата или честотта на прилагане вероятно няма да доведе до допълнителна клинична полза.

Въз основа на тези фармакокинетични резултати, когато се използва при деца с БАХ, на възраст от 1 година нагоре, препоръчителната начална и поддържаща доза е следователно 2 mg/kg сутрин и вечер.

При новородени с персистираща белодробна хипертония на новороденото (ПБХН), ползата от бозентан не е била доказана при стандартното лечение. Препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени (вж. точки 5.1 и 5.2).

Лечение в случай на клинично влошаване на БАХ

В случай на клинично влошаване (например, намаляване на разстоянието поне с 10% при 6-минутния тест с ходене, в сравнение с изследването преди лечението), въпреки поне 8-седмичното лечение с бозентан (таргетна доза най-малко 4 седмици), трябва да се мисли за алтернативна терапия. Въпреки това, някои пациенти, които след 8-седмично лечение с бозентан не са показали отговор, могат да се повлияят благоприятно след още 4 до 8 седмици лечение.

В случай на късно клинично влошаване, въпреки лечението с бозентан (т.е., след няколко месечно лечение), трябва да се направи преоценка на лечението. Някои пациенти с незадоволителен отговор на 125 mg бозентан два пъти дневно могат леко да подобрят своя физически капацитет при повишаване на дозата до 250 mg два пъти дневно. Трябва да се направи внимателна оценка на полза/риск, като се има предвид, че чернодробната токсичност е дозозависима (вж. точки 4.4 и 5.1).

Спиране на лечението

Опитът с рязкото спиране на бозентан при пациенти с БАХ е ограничен. Не са наблюдавани доказателства за остър ребаунд. Все пак, за да се предотврати възможната поява на увреждащо клинично влошаване поради потенциалния ребаунд ефект, трябва да се мисли за постепенно намаляване на дозата (намаляване дозата наполовина за 3 до 7 дни). За периода на спиране на лечението се препоръчва интензивно проследяване.

Ако е взето решение да се прекрати лечението с бозентан, това трябва да стане постепенно, докато се въвежда алтернативната терапия.

Системна склероза в хода на дигитална язвена болест

Лечението може да бъде започнато и наблюдавано само от лекар с опит в лечението на системна склероза.



В опаковката е включена Сигнална карта на пациента, предоставяща важна информация за безопасност, с която пациентите трябва да са запознати преди и по време на лечение с Бозентан Акорд.

Възрастни

Лечението с Бозентан Акорд трябва да започне с доза от по 62,5 mg два пъти дневно в продължение на 4 седмици, като след това дозата се увеличи до достигане на поддържащата доза от по 125 mg два пъти дневно. Същите препоръки се отнасят за повторното включване на бозентан след прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

Опитът от контролирани клинични проучвания при тези показания е ограничен до продължителност от 6 месеца (вж. точка 5.1).

Повлияването на пациента от лечението и необходимостта от продължаване на терапията трябва редовно да се подлагат на преценка. Трябва да се прави внимателна оценка на съотношението полза/риск, като се отчита чернодробната токсичност на бозентан (вж. точки 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация

Няма информация за ефикасността и безопасността при пациенти под 18 годишна възраст. Няма информация за фармакокинетиката на бозентан при малки деца с това заболяване.

Специални популации

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко чернодробно увреждане (т.е. Child-Pugh клас А) не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2). Бозентан е противопоказан при пациенти с умерена до тежка чернодробна дисфункция (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане не се налага коригиране на дозата. Не се налага коригиране на дозата при пациенти, подлежащи на диализа (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст над 65 години.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Умерено до тежко чернодробно увреждане, т.е. Child-Pugh клас В или С (вж. точка 5.2)
- Изходни стойности на чернодробните аминотрансфери, т.е., аспартат аминотрансфераза (АСАТ) и/или аланин аминотрансфераза (АЛАТ), по-високи от 3 × горната граница на нормата (ГГН; вж. точка 4.4)
- Едновременно употреба на циклоспорин А (вж. точка 4.5)
- Бременност (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Жени с детероден потенциал, които не използват надеждни методи за контрацепция (вж. точки 4.4, 4.5 и 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефикасността на бозентан при пациенти с тежка БАХ не е доказана. Ако клиничното състояние се влошава (вж. точка 4.2), трябва да се обсъди преминаване към терапия, препоръчвана за тежката фаза на заболяването (например, епопростенол).

Не е установен балансът полза/риск от бозентан при пациенти с БАХ I функционален клас според класификацията на СЗО.



Лечението с бозентан трябва да бъде започнато, само ако системното систолично кръвно налягане е по-високо от 85 mmHg.

Не е доказано, че бозентан има благоприятен ефект върху зарастването на съществуващи дигитални язви.

Чернодробна функция

Свързаното с бозентан повишаване на чернодробните аминотрансфери, т.е., аспартат и аланин аминотрансфери (АСАТ и/или АЛАТ), е дозозависимо. Промените в чернодробните ензими типично възникват през първите 26 седмици от лечението, но могат да се появят и на по-късен етап (вж. точка 4.8). Тези покачвания може да се дължат частично на конкурентното потискане на елиминацията на жлъчните соли от хепатоцитите, но вероятно във възникването на чернодробната дисфункция са включени и други механизми, които не са напълно установени. Не е изключена акумулацията на бозентан в хепатоцитите, водеща до цитолiza с възможно тежко увреждане на черния дроб, както и имунологичен механизъм. Рискът от чернодробна дисфункция може да се повиши и при едновременното приемане с бозентан на лекарствени продукти, които са инхибитори на експортната помпа за жлъчни соли, например, рифампицин, глибенкламид и циклоспорин А (вж. точки 4.3 и 4.5), но данните за това са ограничени.

Нивата на чернодробните аминотрансфери трябва да бъдат изследвани преди започване на лечението и след това на интервали от един месец, докато лечението продължава. Освен това, нивата на чернодробните аминотрансфери трябва да бъдат изследвани 2 седмици след всяко покачване на дозата.

Препоръки в случай на повишени АЛАТ/АСАТ

Нива на АСАТ/АЛАТ

> 3 и ≤ 5 x ГГН

Препоръки за лечение и проследяване

Резултатът трябва да бъде потвърден с второ чернодробно изследване; ако е потвърден, трябва да се вземе решение на индивидуален принцип дали лечението да продължи по възможност с намалена доза бозентан или да се спре прилагането му (вж. точка 4.2). Проследяването на нивата на аминотрансферите трябва да продължи най-малко на всеки 2 седмици. Ако нивата на аминотрансферите се върнат до стойностите преди лечението, трябва да се обсъди продължаването или повторното включване на бозентан таблетки, съгласно описаните по-долу условия.

> 5 и ≤ 8 x ГГН

Резултатът трябва да бъде потвърден с второ чернодробно изследване; ако е потвърден, лечението трябва да бъде спряно и нивата на аминотрансферите да се проследяват най-малко на всеки 2 седмици. Ако нивата на аминотрансферите се върнат до стойностите преди лечението, трябва да се обсъди повторното включване на бозентан таблетки, съгласно описаните по-долу условия.

> 8 x ГГН

Лечението трябва да бъде спряно и повторно включване на бозентан таблетки се изключва.

В случай на свързана с лечението клинична симптоматика на чернодробна увреда, т.е. гадене, повръщане, температура, болка в корема, жълтеница, необичайна отпуснатост или уморемост, грипоподобен синдром (артралгия, миалгия, температура), лечението трябва да бъде спряно и да не се обсъжда повторно включване на Бозентан Акорд.

Повторно включване на лечението

Повторно включване на лечението с бозентан таблетки трябва да се обсъжда, само ако потенциалните ползи от лечението с бозентан таблетки надвишават потенциалните рискове и когато нивата на чернодробните аминотрансфери са в рамките на стойностите преди лечението. Препоръчително е мнението на хепатолог. Повторното включване трябва да следва указанията, изброени в точка 4.8.



В този случай нивата на аминотрансферазите трябва да бъдат изследвани до 3 дни след повторното включване, след това отново след още 2 седмици и по-нататък според горните препоръки.

ГГН = Горна граница на нормата

Концентрация на хемоглобин

Лечението с бозентан е било свързано с дозозависимо понижение на концентрацията на хемоглобина (вж. точка 4.8). При плацебо контролирани проучвания, свързаното с бозентан понижение на концентрацията на хемоглобина не се е задълбочавало, и се е стабилизирало след първите 4–12 седмици от лечението. Препоръчва се концентрацията на хемоглобин да се изследва преди започване на лечението, всеки месец през първите 4 месеца, след което веднъж на три месеца. Ако възникне клинично значимо понижение на хемоглобиновата концентрация, трябва да се направи допълнителна оценка и изследване за установяване на причината и необходимостта от специфично лечение. В периода след пускане на пазара, се съобщава за случаи на анемия, която изисква вливане на червени кръвни клетки (вж. точка 4.8).

Жени с детероден потенциал

Тъй като бозентан таблетки могат да направят хормоналните контрацептиви неефективни, и като се вземе предвид риска от влошаване на белодробната хипертония при бременност, както и тератогенните ефекти, наблюдавани при животни:

- Лечението с бозентан не трябва да бъде започвано при жени с детероден потенциал, освен ако те не използват надеждна контрацепция и резултатът от теста за бременност преди лечението не е отрицателен.
- Хормоналните контрацептиви не могат да бъдат единствен контрацептивен метод по време на лечение с бозентан.
- По време на лечението се препоръчва да се правят ежемесечни тестове за бременност с цел ранно откриване на бременността.

За допълнителна информация вижте точки 4.5 и 4.6.

Белодробна венооклузивна болест

Има съобщения за случаи на белодробен оток при употребата на вазодилатори (главно простагличлини) от пациенти с белодробна венооклузивна болест. Следователно, ако при лечението с бозентан на пациенти с белодробна артериална хипертония се появят признаци на белодробен оток, трябва да се има предвид възможността за свързана венооклузивна болест. В постмаркетинговия период е имало редки съобщения за белодробен оток при пациенти, лекувани с бозентан, при които е имало съмнения за белодробна венооклузивна болест.

Пациенти с белодробна артериална хипертония и съпътстваща левокамерна недостатъчност

Не е провеждано специфично проучване при пациенти с белодробна хипертония и съпътстваща левокамерна дисфункция. Въпреки това, 1 611 пациенти (от които 804 са получавали бозентан и 807 са получавали плацебо) с тежка хронична сърдечна недостатъчност (ХСН) са лекувани със средна продължителност от 1,5 години в плацебо контролирано проучване (проучване АС-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). В това проучване има повишена честота на хоспитализациите, дължащи се на хроничната сърдечна недостатъчност, през първите 4–8 седмици от лечението с бозентан, което може да е в резултат от задръжката на течности. В това проучване задръжката на течности се проявява с ранно наддаване на тегло, понижена концентрация на хемоглобин и по-честа поява на отоци по краката. В края на проучването не е установена разлика в честотата на хоспитализациите във връзка със сърдечната недостатъчност, нито в смъртността между пациентите, приемали бозентан или плацебо. Следователно, препоръчва се пациентите да бъдат проследявани за признаци за задръжка на течности (например наддаване на тегло), особено ако страдат от съпътстваща тежка систолна дисфункция. Ако такива признаци се появят, се препоръчва да се започне лечение с диуретици.



се повиши дозата на приеманите диуретици. При пациенти с данни за задръжка на течности, лечението с диуретици трябва да се обсъди преди започване на лечението с бозентан.

Белодробна артериална хипертония, свързана с HIV инфекция

Опитът от клиничните проучвания с употреба на бозентан при пациенти с белодробна артериална хипертония, свързана с HIV инфекция, лекувани с антиретровирусни лекарствени продукти, е ограничен (вж. точка 5.1). Проучване върху взаимодействията между бозентан и лопинавир+ритонавир при здрави хора показва повишени плазмени концентрации на бозентан, с максимални нива през първите 4 дни на лечение (вж. точка 4.5). При започване на лечение с бозентан при пациенти, които се нуждаят от ритонавир-активирани протеазни инхибитори, поносимостта на пациента към бозентан трябва внимателно да се следи, като се обърне особено функционални тестове. Повишеният риск от белодробна токсичност и хематологичните странични ефекти не могат да бъдат изключени при комбинирана употреба на бозентан с антиретровирусни лекарства. Поради потенциала за такива взаимодействия, свързани с индуцирания ефект на бозентана върху CYP450 (вж. точка 4.5), който може да окаже ефект върху ефикасността на антиретровирусната терапия, тези пациенти също трябва да бъдат проследявани внимателно по отношение на HIV инфекцията.

Белодробна артериална хипертония вследствие на хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)

Безопасността и поносимостта на бозентан са проучени при експлораторно, неконтролирано 12-седмично проучване при 11 пациенти с белодробна хипертония вследствие на тежка ХОББ (III степен по класификацията GOLD). Наблюдавани са повишена минутна вентилация и понижено кислородно насищане, като най-честото нежелано събитие е била диспнея, която е отзвучавала след спирането на бозентан.

Едновременна употреба с други лекарствени продукти

Едновременната употреба на бозентан и циклоспорин А е противопоказана (вж. точки 4.3 и 4.5). Едновременната употреба на бозентан с глибенкламид, флуконазол и рифампицин не се препоръчва. За повече подробности вж. точка 4.5.

Едновременното приложение на бозентан както с инхибитор на CYP3A4, така и с инхибитор на CYP2C9, трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каче, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Бозентан е индуктор на цитохром P450 (CYP) изоензимите CYP2C9 и CYP3A4. Данните *in vitro* предполагат и индукция на CYP2C19. Следователно, плазмените концентрации на веществата, които се метаболизират от тези изоензими, ще бъдат понижени при едновременното прилагане на бозентан. Трябва да се има предвид възможността да се промени ефективността на лекарствените продукти, които се метаболизират от тези изоензими. Може да се наложи коригиране на дозата на тези продукти след започване, промяна на дозата или спиране на съпътстващото лечение с бозентан.

Бозентан се метаболизира от CYP2C9 и CYP3A4. Потискането на тези изоензими може да повиши плазмената концентрация на бозентан (вижте кетоназол). Не е проучено влиянието на инхибиторите на CYP2C9 върху концентрациите на бозентан. Комбинацията трябва да бъде използвана с повишено внимание.

Флуконазол и други инхибитори на CYP2C9 и CYP3A4: Едновременното прилагане с флуконазол, който потиска главно CYP2C9, но до известна степен и CYP3A4, може да доведе до голямо повишаване на плазмените концентрации на бозентан. Комбинацията не се препоръчва. По същата причина не се



препоръчва едновременното прилагане на бозентан както с мощен инхибитор на CYP3A4 (като кетоконазол, итраконазол или ритонавир), така и с инхибитор на CYP2C9 (като вориконазол).

Циклоспорин А: Едновременното прилагане на бозентан с циклоспорин А (инхибитор на калциневрин) е противопоказано (вж. точка 4.3). При едновременното прилагане, началните плазмени концентрации на бозентан са приблизително 30-пъти по-високи от тези, измерени след бозентан, приложен самостоятелно. При стационарно състояние, плазмените концентрации на бозентан са 3- до 4-пъти по-високи от тези, измерени след бозентан, приложен самостоятелно. Механизмът на това взаимодействие е най-вероятно инхибиране от страна на циклоспорина на медираното от транспортните протеини поемане на бозентан от хепатоцитите. Концентрациите на циклоспорин А (субстрат на CYP3A4) в кръвта намаляват приблизително с 50%. Това най-вероятно се дължи на индукцията на CYP3A4 от страна на бозентан.

Такролимус, сиролимус: Едновременното прилагане на такролимус или сиролимус с бозентан не е изследвано при хора, но по аналогия с едновременното прилагане с циклоспорин А, едновременното прилагане на такролимус или сиролимус с бозентан може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на бозентан. Съпътстващото лечение с бозентан може да намали плазмените концентрации на такролимус и сиролимус. Поради това, едновременната употреба на бозентан и такролимус или сиролимус не се препоръчва. Пациентите, при които комбинацията е наложителна, трябва да бъдат проследявани внимателно за нежелани реакции, свързани с бозентан, и за плазмените концентрации на такролимус и сиролимус.

Глибенкламид: Едновременното прилагане с бозентан 125 mg два пъти дневно в продължение на 5 дни понижава плазмените концентрации на глибенкламид (субстрат на CYP3A4) с 40%, с възможно значително намаляване на хипогликемичния ефект. Плазмените концентрации на бозентан също се понижават с 29%. Освен това при пациентите, получаващи комбинирана терапия, се наблюдава по-голяма честота на повишаване на аминотрансферазите. Както глибенкламидът, така и бозентанът потискат експортната помпа на жлъчните соли, което би могло да обясни повишените аминотрансферази. Тази комбинация не трябва да се използва. Няма налични данни за лекарствените взаимодействия с другите сулфанилурейни препарати.

Рифампицин: При 9 здрави пациента, едновременното прилагане в продължение на 7 дни на бозентан 125 mg два пъти дневно с рифампицин, мощен индуктор на CYP2C9 и CYP3A4, понижава плазмените концентрации на бозентан с 58%, като в отделен случай това понижаване би могло да достигне почти 90%. В резултат на това се очаква значително намален ефект на бозентан при едновременното му прилагане с рифампицин. Едновременното прилагане на рифампицин и бозентан не се препоръчва. Липсват данни за другите индуктори на CYP3A4, например карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин и жълт кантарион, но тяхното едновременно прилагане се очаква да доведе до намаляване на системната експозиция на бозентан. Не може да бъде изключено клинично значимо намаляване на ефикасността.

Лопинавир + ритонавир (и други ритонавир-подсилени протеазни инхибитори): Едновременното прилагане на бозентан 125 mg два пъти дневно и лопинавир + ритонавир 400 + 100 mg два пъти дневно за 9,5 дни при здрави доброволци води до начални плазмени концентрации на бозентан, които са приблизително 48-пъти по-високи от измерените след самостоятелно приложение на бозентан. В ден 9, плазмените концентрации на бозентан са приблизително 5 пъти по-високи от тези при самостоятелно приложение на бозентан. Инхибирането от страна на ритонавир на медираното от транспортните протеини проникване на бозентан в хепатоцитите и на CYP3A4, водещо до редуциране на клирънса на бозентан, най-вероятно причинява това взаимодействие. Когато се прилага едновременно с лопинавир + ритонавир или други ритонавир-подсилени протеазни инхибитори, поносимостта на пациента към бозентан трябва да се следи.

След едновременното прилагане на бозентан за 9,5 дни плазмените експозиции на лопинавир и ритонавир намаляват до клинично незначима степен (с приблизително 14% и 17%, съответно). Независимо от това пълна индукция на бозентан може да не бъде достигната и последващо понижаване на протеазните инхибитори не може да се изключи. Препоръчва се подходящо проследяване на терапията. Подобни ефекти могат да се очакват и при други ритонавир-подсилени протеазни инхибитори (вж. точка 4.4).



Други антиретровирусни лекарства: Не могат да се направят специфични препоръки по отношение на други налични антиретровирусни лекарства, поради липса на данни. Поради подчертаната хепатотоксичност на невирапин, която може да се акумулира с хепатотоксичността на бозентан, тази комбинация не се препоръчва.

Хормонални контрацептиви: Едновременно прилагане на бозентан 125 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни с единична доза перорален контрацептив, съдържащ норетистерон 1 mg+ 35 микрограма етинил естрадиол, намалява площта под кривата (AUC – Area Under the Curve) на норетистерон и етинил естрадиол, съответно с 14% и 31%. Но намаляването на експозицията при отделните пациенти е съответно до 56% и 66%. Следователно, самостоятелно приложени контрацептиви на основата на хормони, независимо от пътя им на въвеждане (т.е. перорални, инжекционни, трансдермални или имплантируеми лекарствени форми), не се считат за надеждни методи за контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.6).

Варфарин: Едновременно прилагане с бозентан 500 mg два пъти дневно в продължение на 6 дни понижава плазмените концентрации както на S-варфарин (субстрат на CYP2C9), така и на R-варфарин (субстрат на CYP3A4), съответно с 29% и с 38%. Клиничният опит с комбинираното прилагане на бозентан и варфарин при пациенти с БАХ не е довел до клинично значими промени в Международния нормализиран коефициент (INR - International Normalized Ratio) или в дозата на варфарина (изходна срещу крайна точка на проучвания). Освен това, честотата на промените в дозата на варфарина по време на проучванията, дължаща се на промени в INR или на нежелани реакции, е сходна при пациентите, получаващи бозентан или плацебо. Не се налага корекция на дозата на варфарина или на други подобни орални антикоагулантни средства при започване на лечение с бозентан, но се препоръчва интензивно проследяване на INR, особено в началото на лечението с бозентан и в периода на титрирано повишаване на дозата.

Симвастатин: Едновременно прилагане с бозентан 125 mg два пъти дневно в продължение на 5 дни понижава плазмените концентрации на симвастатин (субстрат на CYP3A4) и на неговия активен метаболит β -хидроксис киселина, съответно с 34% и с 46%. Плазмените концентрации на бозентан не се повлияват от съпътстващото лечение със симвастатин. Трябва да се има предвид проследяване на нивата на холестерола и последващо коригиране на дозата.

Кетоконазол: Едновременно прилагане в продължение на 6 дни на бозентан 62,5 mg два пъти дневно с кетоконазол, мощен инхибитор на CYP3A4, повишава плазмените концентрации на бозентан приблизително 2 пъти. Счита се, че е необходимо да се коригира дозата на бозентан. Въпреки че не е доказано в *in vivo* проучвания, подобно повишаване на плазмените концентрации на бозентан се очаква и с другите мощни инхибитори на CYP3A4 (като итраконазол или ритонавир). Независимо от това, при комбиниране с инхибитор на CYP3A4, при пациентите, слаби метаболитатори на CYP2C9, има риск от повишаване на плазмените концентрации на бозентан в по-висока степен, което да доведе до възможни вредни нежелани реакции.

Епопростенол: Ограничените данни, получени от проучване (AC-052-356 [BREATHE-3]), при което 10 педиатрични пациенти са приемали комбинацията от бозентан и епопростенол сочат, че както след прием както на единично, така и след многократно дозиране, стойностите на максималната концентрация (C_{max}) и на площта под кривата (Area Under the Curve (AUC)) за бозентан са подобни при пациентите със или без постоянно вливане на епопростенол (вж. точка 5.1).

Силденафил: Едновременно прилагане на бозентан 125 mg два пъти дневно (стационарно плазмено ниво) и силденафил 80 mg три пъти дневно (при стационарно плазмено ниво), в продължение на 6 дни при здрави доброволци, води до 63% намаляване на AUC при силденафил и 50% увеличение на AUC при бозентан. Препоръчва се повишено внимание при едновременно приложение.

Дигоксин: Едновременно прилагане в продължение на 7 дни на бозентан 500 mg два пъти дневно с дигоксин намалява площта под кривата (Area Under the Curve (AUC)), максималната (C_{max}) и минималната (C_{min}) концентрация на дигоксина, съответно до 12%, 9% и 23%. Механизмът на това



взаимодействие може да бъде индукция на Р-гликопротеина. Малко вероятно е това взаимодействие да бъде от клинична значимост.

Тадалафил: Бозентан (125 mg два пъти дневно) понижава системната експозиция на тадалафил (40 mg веднъж дневно) с 42% и неговата C_{max} с 27% след многократно едновременно прилагане. Тадалафил не повлиява експозицията (AUC и C_{max}) на бозентан или метаболитите му.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са проведени само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (тератогенност, ембриотоксичност, вж. точка 5.3). Няма надеждна информация за употребата на бозентан при бременни жени. Потенциалният риск при хората все още не е известен. Бозентан е противопоказан при бременност (вж. точка 4.3).

Жени с детероден потенциал

Преди започване на лечение с бозентан при жени с детероден потенциал, трябва да се провери отсъствието на бременност, да се дадат подходящи съвети относно надеждни методи за контрацепция, и трябва да се започне прилагането на подходяща контрацепция. Пациентите и лекарите, предписващи лечението, трябва да знаят, че поради възможни фармакокинетични взаимодействия, бозентан може да направи неефективни хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.5). Поради това, жените с детероден потенциал не трябва да използват хормонални контрацептиви (в това число перорални, инжекционни, трансдермални или под формата на импланти) като единствен метод на контрацепция, а да използват допълнителен или алтернативен надежден метод на контрацепция. Ако съществуват колебания за това какъв съвет да се даде на конкретен пациент, трябва да му се препоръча консултация с гинеколог. Поради съществуващата вероятност за неуспех при прилагането на хормонална контрацепция по време на лечението с бозентан и като се има предвид риска от тежко влошаване на белодробната хипертония при бременност, по време на лечението с бозентан се препоръчва да се правят ежемесечни тестове за бременност с цел ранно откриване на бременността.

Кърмене

Не е известно дали бозентан се излъчва в майчиното мляко при хора. Кърменето не се препоръчва по време на лечение с бозентан.

Фертилитет

Проучванията при животни са показали тестикуларни ефекти (вж. точка 5.3). При клинично проучване, изследващо ефектите на бозентан върху тестикуларната функция при пациенти от мъжки пол с БАХ, шестима от 24 участници (25%) са имали намалена концентрация на сперматозоидите с поне 50% от изходното ниво след 6-месечно лечение с бозентан. Въз основа на тези находки и предклиничните данни, не може да се изключи, че бозентан може да има увреждащ ефект върху сперматогенезата при мъжете. Не може да се изключи дългосрочно влияние върху фертилитета след лечение с бозентан при деца от мъжки пол.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани специфични проучвания за оценка на прякия ефект на бозентан върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, бозентан може да причини хипотония, със замаяност, замъглено зрение или синкоп, които биха могли да повлияят способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В 20 плацебо-контролирани проучвания, проведени при различни терапевтични показания, общо 2 486 пациенти са приемали бозентан в дневна доза от 100 mg до 2000 mg и 1 838 пациенти са приемали плацебо. Средната продължителност на лечението е била 45 седмици. Нежеланите лекарствени реакции са дефинирани като събития, които възникват при най-малко 1% от приемащите бозентан пациенти и с честота поне 0,5% по-голяма от тази на приемащите плацебо пациенти. Най-честите нежелани лекарствени реакции са главоболие (11,5%), оток/задръжка на течности (13,2%), абнормни изследвания за чернодробна функция (10,9%) и анемия/понижен хемоглобин (9,9%).

Лечението с бозентан е било свързано с дозозависимо повишаване на чернодробните аминотрансферази и понижаване на концентрацията на хемоглобина (вж. точка 4.4).

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани в 20 плацебо контролирани проучвания и в постмаркетинговия опит с бозентан са степенувани по честота, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Не са наблюдавани клинично значими разлики в нежеланите лекарствени реакции между общата база данни и одобрените показания.

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Анемия, понижен хемоглобин (вж. точка 4.4)
	С неизвестна честота	Анемия или понижаване на хемоглобина, което понякога налага преливане на червени кръвни клетки ¹
	Нечести	Тромбоцитопения ¹
	Нечести	Неутропения, левкопения ¹
Нарушения на имунната система	Чести	Реакции на свръхчувствителност (включващи дерматит, сърбеж или обрив) ²
	Редки	Анафилаксия и/или ангиоедем ¹
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие ³
	Чести	Синкоп ^{1, 4}
Сърдечни нарушения	Чести	Палпитации ^{1, 4}
Съдови нарушения	Чести	Зачервяване
	Чести	Хипотония ^{1, 4}
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Назална конгестия ¹
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гастроезофагеална рефлуксна болест Диария
	Много чести	Абнормни чернодробни функционални тестове (вж. точка 4.4)
Хепато-билиарни нарушения	Нечести	Повишени аминотрансферази, свързани с хепатит (включително възможно обостряне на подлежащ хепатит) и/или жълтеница ¹ (вж. точка 4.4)
	Редки	Цироза на черния дроб, чернодробна недостатъчност ¹



Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток, задръжка на течности ⁵
Нарушения на окото	С неизвестна честота	Замъглено зрение

¹ Данни, получени от постмаркетинговия опит, честотите се основават на статистическото моделиране на плацебо-контролирани данни от клинично проучване.

² Реакции на свръхчувствителност са съобщени при 9,9% от пациентите с бозентан и при 9,1% от пациентите с плацебо.

³ Главоболие е съобщено при 11,5% от пациентите с бозентан и при 9,8% от пациентите с плацебо.

⁴ Тези видове реакции също може да са свързани с подлежащо заболяване.

⁵ Оток или задръжка на течности е съобщен при 13,2% от пациентите с бозентан и при 10,9% от пациентите с плацебо.

В пост-маркетинговия период са съобщени редки случаи на необяснима цироза на черния дроб след продължително лечение с бозентан при пациенти с множество съпътстващи заболявания и терапии с лекарствени средства. Има също редки съобщения за чернодробна недостатъчност. Тези съобщения подсилват значението на стриктното спазване на ежемесечното проследяване на чернодробните функции, докато трае лечението с бозентан (вж. точка 4.4)

Педиатрична популация

Неконтролирани клинични проучвания при педиатрични пациенти

Профилът на безопасност при първото отворено неконтролирано педиатрично проучване проведено с филмирани таблетки (BREATHE-3: $n = 19$, медиана на възрастта 10 години [диапазон 3-15 години], бозентан 2 mg/kg два пъти дневно; продължителност на лечение 12 седмици) е подобен на този, наблюдаван при основни проучвания при възрастни пациенти с БАХ. При BREATHE-3, най-честите нежелани реакции са зачервяване (21%), главоболие и абнормни чернодробни функционални тестове (16% всяка).

Сборен анализ на неконтролирани педиатрични проучвания, проведени при БАХ с бозентан 32 mg диспергиращи се таблетки (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Продължение) включва общо 100 деца лекувани с бозентан 2 mg/kg два пъти дневно ($n = 33$), 2 mg/kg три пъти дневно ($n = 31$), или 4 mg/kg два пъти дневно ($n = 36$). При включването, шестима пациенти са били на възраст между 3 месеца и 1 година, 15 деца са били на възраст между 1 и под 2 години и 79 са били на възраст между 2 и 12 години. Медианата на продължителност на лечение е била 71,8 седмици (диапазон 0,4–258 седмици).

Профилът на безопасност при този сборен анализ на неконтролирани педиатрични проучвания е подобен на този, наблюдаван при основните изпитвания при възрастни пациенти с БАХ, с изключение на инфекциите, които са съобщени по-често, отколкото при възрастните (69,0% спрямо 41,3%). Разликата в честотата на инфекциите може отчасти да се дължи на по-голямата медиана на продължителност на експозицията в педиатричната група (медиана 71,8 седмици) в сравнение с възрастните (медиана 17,4 седмици). Най-честите нежелани събития са инфекции на горните дихателни пътища (25%), белодробна (артериална) хипертония (20%), назофарингит (17%), пирексия (15%), повръщане (13%), бронхит (10%), коремна болка (10%) и диария (10%). Няма значима разлика в честотата на нежеланите събития при пациентите над и под 2 годишна възраст; това обаче се базира само на 21 деца под 2 години, включително 6 пациенти между 3 месеца и 1 година. Нежелани събития на чернодробни нарушения и анемия/намален хемоглобин са настъпили съответно при 9% и 5% от пациентите.

При рандомизирано плацебо-контролирано проучване, проведено при пациенти с ПБХН (FUTURE-4), общо 13 новородени са били лекувани с диспергиращи се таблетки бозентан с доза 2 mg/kg два пъти дневно (8 пациенти са били на плацебо). Медианата на продължителност на лечение с бозетан и плацебо е била, съответно, 4,5 дни (диапазон 0,5–10,0 дни) и 4,0 дни (диапазон 2,5–6,5 дни). Най-честите нежелани събития при пациенти, лекувани с бозентан и плацебо, са били съответно анемия или намален хемоглобин (7 и 2 пациенти), генерализиран едем (3 и 0 пациенти) и повръщане (2 и 0 пациенти).



Лабораторни отклонения

Отклонения в чернодробните изследвания

По време на клиничната програма, дозозависимите повишения на чернодробните аминотрансфери като цяло са възниквали през първите 26 седмици от лечението, обикновено са се развивали постепенно и са били главно асимптомни. По време на пост-маркетинговия период са съобщени редки случаи на цирроза и чернодробна недостатъчност.

Механизмът на този страничен ефект е неясен. Тези повишения на аминотрансферазите могат да се преодолеят спонтанно при продължаване на лечението с поддържаща доза бозентан след намаляване на дозата, но може да се наложи прекъсване или спиране на лечението (вж. точка 4.4).

В 20-те обединени плацебо-контролирани проучвания, повишаване на чернодробните аминотрансфери ≥ 3 пъти горната граница на нормата (ГГН) е наблюдавано при 11,2% от приемащите бозентан пациенти, в сравнение с 2,4% от приемащите плацебо пациенти. Повишаване до $\geq 8 \times$ ГГН е наблюдавано при 3,6% от пациентите, лекувани с бозентан и 0,4% от приемащите плацебо пациенти. Повишаването на аминотрансферазите е било свързано с повишаване на билирубина ($\geq 2 \times$ ГГН) без данни за билиарна обструкция при 0,2% (5 пациенти) приемащи бозентан и 0,3% (6 пациенти) приемащи плацебо.

При сборния анализ на 100 деца с БАХ от неконтролираните педиатрични проучвания FUTURE 1/2 и FUTURE 3/Продължение са наблюдавани повишени чернодробни аминотрансфери $\geq 3 \times$ ГГН при 2% от пациентите.

При проучването FUTURE-4, включващо 13 новородени с ПБХН, лекувани с бозентан 2 mg/kg два пъти дневно за по-малко от 10 дни (диапазон 0,5–10,0 дни), няма случаи на чернодробни аминотрансфери $\geq 3 \times$ ГГН по време на лечението, но един случай на хепатит е настъпил 3 дни след края на лечението с бозентан.

Хемоглобин

При плацебо-контролирани проучвания при възрастни, понижаване на концентрацията на хемоглобина под 10 g/dl от началото на проучването е съобщено при 8,0% от приемащите бозентан пациенти и при 3,9% от приемащите плацебо пациенти (вж. точка 4.4).

При сборния анализ на 100 деца с БАХ от неконтролираните педиатрични проучвания FUTURE 1/2 и FUTURE 3/Продължение, е съобщено понижаване на концентрацията на хемоглобина на изходно ниво до под 10 g/dl при 10,0% от пациентите. Не е имало понижаване под 8 g/dl.

При проучването FUTURE-4, 6 от 13 лекувани с бозентан новородени с ПБХН са получили понижаване на хемоглобина от референтния диапазон на изходно ниво до под долната граница на нормата по време на лечението.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

Бозентан е прилаган в единична доза до 2400 mg при здрави индивиди и до 2000 mg на ден в продължение на 2 месеца при пациенти със заболяване, различно от белодробна хипертония. Най-честата нежелана лекарствена реакция е била главоболие с лека до умерена интензивност.

Голямото предозиране може да доведе до силно изразена хипотония, изискваща поддържащи мерки за сърдечносъдовата система. В постмаркетинговия период, се съобщава за един случай на предозиране с 10 000 mg бозентан, приет от един юноша. Той е имал симптоми на гадене, повръщане, хипотония, виене на свят, потене, замъглено виждане. Възстановил се е напълно след 24 часа с мерки за поддържане на кръвното налягане. Забележка: бозентан не се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антихипертензивни лекарства, АТС код: C02KX01

Механизъм на действие

Бозентан е двоен ендотелин рецепторен антагонист (ЕРА) с афинитет както към ендотелин А, така и към В (ЕТА и ЕТВ) рецепторите. Бозентан намалява както белодробното, така и системното съдово съпротивление, което води до повишен сърдечен дебит, без да се повишава сърдечната честота.

Неврохормонът ендотелин-1 (ЕТ-1) е един от най-мощните известни вазоконстриктори. Той може да доведе до фиброза, клетъчна пролиферация, сърдечна хипертрофия и ремоделиране, като може да причини и възпаление. Тези ефекти се осъществяват посредством свързването на ендотелина с ЕТА и ЕТВ рецепторите, разположени в клетките на ендотелиума и гладката мускулатура на съдовете. Концентрациите на ЕТ-1 в тъканите и плазмата се повишават при някои сърдечносъдови разстройства и заболявания на съединителната тъкан, в това число БАХ, склеродермия, остра и хронична сърдечна недостатъчност, исхемия на миокарда, системна хипертония и атеросклероза, което предполага патогенната роля на ЕТ-1 при тези заболявания. При БАХ и сърдечна недостатъчност, в отсъствието на ендотелин рецепторен антагонизъм, повишените концентрации на ЕТ-1 са силно свързани с тежестта и прогнозата на тези заболявания.

Бозентан се конкурира за свързването с ЕТ-1 и другите ЕТ пептиди, както за ЕТА, така и за ЕТВ рецепторите, с малко по-висок афинитет за ЕТА рецепторите ($K_i = 4,1-43$ наномола), отколкото за ЕТВ рецепторите ($K_i = 38-730$ наномола). Бозентан е специфичен антагонист на ЕТ рецепторите и не се свързва с други рецептори.

Ефикасност

Животински модели

В животински модели на белодробна хипертония, хроничното перорално приложение на бозентан намалява белодробното съдово съпротивление и дава обратен ход на хипертрофията на белодробните съдове и дясната камера на сърцето. В животински модели на белодробна фиброза, бозентан намалява отлагането на колаген в белите дробове.

Ефикасност при възрастни пациенти с белодробна артериална хипертония

Проведени са две рандомизирани, двойно-слепи, мултицентрови, плацебо контролирани проучвания с 32 (проучване AC-052-351) и 213 (проучване AC-052-352 [BREATHE-1]) възрастни пациенти с БАХ III-IV функционален клас по СЗО (първична белодробна хипертония или белодробна хипертония, вторична главно на склеродермия). След 4 седмици на бозентан 62,5 mg два пъти дневно, изследваната поддържаща доза при тези проучвания е 125 mg два пъти дневно при AC-052-351, 125 mg два пъти дневно и 250 mg два пъти дневно при AC-052-352.



Бозентан е добавен към текущата терапия на пациентите, която би могла да включва комбинация от антикоагуланти, вазодилататори (например, блокери на калциевите канали), диуретици, кислород и дигоксин, но не и епопростенол. Контролата е плацебо плюс текущата терапия.

Първичната крайна точка в края на всяко проучване е промяната в изминатото разстояние след 6-минутно ходене на 12-та седмица при първото проучване и на 16-та седмица при второто проучване. И при двете проучвания, лечението с бозентан води до значително повишаване на физическия капацитет. Плацебо-коригираното увеличаване на изминатото разстояние в сравнение с началото е съответно 76 метра ($p = 0,02$; t-тест) и 44 метра ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U тест) като първична крайна точка в края на всяко проучване. Разликите между двете групи, 125 mg два пъти на ден и 250 mg два пъти на ден, не са статистически значими, но има тенденция към подобряване на физическия капацитет в групата, приемаща 250 mg два пъти дневно.

Подобрението в изминатото разстояние се установява след 4 седмици лечение, става съвсем явно след 8 седмици лечение и се поддържа до 28-та седмица при двойно-сляпото лечение в една подгрупа от популацията на пациентите.

В ретроспективен анализ на респондентите, въз основа на промените в изминатото разстояние, функционалния клас по СЗО и диспнеята при 95 пациента, рандомизирани на бозентан 125 mg два пъти дневно в плацебо контролираните проучвания, е установено, че на 8-та седмица 66 пациенти са имали подобрене, 22 са били стабилизирани и 7 са се влошили. От 22-та пациенти, стабилизирани на 8-та седмица, 6 са имали подобрене на 12/16-та седмица и 4 са се влошили, в сравнение с началото. От 7 пациенти, които са били влошени на 8-та седмица, 3 са се подобрили на 12/16-та седмица и 4 са се влошили, в сравнение с началото.

Само в първото проучване е правена оценка на инвазивните хемодинамични параметри. Лечението с бозентан е довело до значително увеличаване на сърдечния индекс, свързано със значително намаляване на белодробното артериално налягане, белодробното съдово съпротивление и средното налягане в дясното предсърдие.

При лечението с бозентан е наблюдавана редукция в симптоматиката на БАХ. Изследването на диспнеята по време на тестовите с ходене показва подобрене при приемащите бозентан пациенти. В началото на проучване AC-052-352, 92% от 213 пациенти са с функционален клас III, според класификацията на СЗО и 8% са с функционален клас IV. Лечението с бозентан води до подобряване на функционалния клас по СЗО при 42,4% от пациентите (плацебо 30,4%). Като цяло, промените във функционалния клас по СЗО по време на двете проучвания са значително по-добри при приемащите бозентан пациенти, в сравнение с приемащите плацебо пациенти. Лечението с бозентан се свързва със значително намаляване степента на клиничното влошаване, в сравнение с плацебо, на 28-та седмица (10,7% срещу 37,1%, съответно; $p = 0,0015$).

При рандомизирано, двойно-сляпо, многоцентрово, плацебо контролирано проучване (AC-052-364 [EARLY]), 185 пациенти с белодробна артериална хипертония функционален клас II по СЗО (средно 435 метра, изминати за 6 минути на изходно ниво) са приемали бозентан 62,5 mg два пъти дневно в продължение на 4 седмици, след което са преминали на 125 mg два пъти дневно ($n = 93$) или плацебо ($n = 92$) в продължение на 6 месеца. Включените пациенти с белодробна артериална хипертония са били нелекувани ($n = 156$) или са били на постоянна доза силденафил ($n = 29$). Първичните съставни крайни точки са процентните промени от изходно ниво на белодробното съдово съпротивление (БСС) и промяната спрямо изходното ниво на изминатото разстояние за 6 минути на шестия месец, сравнени с плацебо. Таблицата по-долу илюстрира анализа на предварително определения протокол.

	БСС (dyn.sec/cm ⁵)		Ходене 6 минути, Разстояние (м)	
	Плацебо ($n = 88$)	Бозентан ($n = 80$)	Плацебо ($n = 91$)	Бозентан ($n = 86$)
Изходно ниво (BL); средно (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Промяна спрямо BL; средно SD	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Ефект от лечение	-22,6%		19	



95% доверителна граница	-34, -10	-4, 42
p-стойност	< 0,0001	0,0758

БСС= белодробно съдово съпротивление; SD = стандартно отклонение.

Лечението с бозентан се свързва с намаление на честотата на клинично влошаване, определено като съставено от прогресия на симптомите, хоспитализация поради БАХ и смърт, в сравнение с плацебо (пропорционално намаление на риска 77%, 95% доверителен интервал [ДИ] 20% - 94%, $p = 0,0114$). Ефектът от лечението е проследен чрез подобрене в компонентите на прогресия на симптомите. Наблюдавани са една хоспитализация, дължаща се на влошаване на БАХ в групата, лекувана с бозентан, и три хоспитализации в групата на плацебо. При всяка група на лечение е наблюдаван един случай на смърт през шестте месеца на двойно-слепия период на проучването, поради което не може да се направи заключение за преживяемостта.

Дългосрочни данни са събрани от всички 173 пациенти, които са лекувани с бозентан в контролираната фаза и/или са преминали от плацебо на бозентан по време на отвореното продължение на проучването EARLY. Средната продължителност на експозиция на лечение с бозентан е била $3,6 \pm 1,8$ години (до 6,1 години), като 73% от пациентите са лекувани най-малко 3 години и 62% - най-малко 4 години. Пациентите биха могли да получат допълнително лечение за БАХ, както се изисква в отвореното продължение на проучването. По-голямата част от пациентите са диагностицирани с идиопатична или наследствена БАХ (61%). Като цяло, 78% от пациентите са продължили с функционален клас II според класификацията на СЗО. Оценките на Kaplan-Meier за преживяемост са съответно 90% и 85% на 3^{та} и 4^{та} година от започване на лечението. В същите времеви точки, 88% и 79% от пациентите продължили без влошаване на БАХ (определено като смърт, по всякаква причина, трансплантация на бял дроб, атриална септостомия или започване на интравенозно или подкожно простаноидно лечение). Сравнителният принос на предхождащото лечение с плацебо в двойно-сляпата фаза и на други лекарства, започнати по време на фазата на отворено продължение на проучването, не е известен.

В проспективно, мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване (AC-052-405 [BREATHE-5]) пациентите с БАХ, функционален клас III по СЗО и физиология на Айзенменгер, свързана с вродено сърдечно заболяване, са приемали бозентан 62,5 mg два пъти дневно за 4 седмици, след което 125 mg два пъти дневно за още 12 седмици ($n = 37$, от които 31 са имали предимно дясно-ляв двупосочен шънт). Основната цел е да се докаже, че бозентан не влошава хипоксемията. След 16 седмици, в групата на бозентан средната кислородна сатурация се е повишила с 1,0% (95% CI - 0,7%- 2,8%), в сравнение с групата на плацебо ($n = 17$ пациенти), което показва, че бозентан не влошава хипоксемията. Средното белодробно съдово съпротивление е намалено значително в групата на бозентан (като преобладаващият ефект е наблюдаван в субгрупата от пациенти с двойно насочващ интракардиален шънт). След 16 седмици, средното плацебо-коригирано повишаване на изминатото разстояние с ходене за 6 минути е 53 метра ($p = 0,0079$), което показва подобряване на капацитета за упражнения. Двадесет и шест пациенти са продължили да получават бозентан по време на 24-седмичната фаза на отворено продължение (AC-052-409) на проучването BREATHE-5 (средна продължителност на лечението = $24,4 \pm 2,0$ седмици) и като цяло ефикасността е била поддържана.

Отворено, несравнително проучване (AC-052-362 [BREATHE-4]) е проведено при 16 пациенти с белодробна артериална хипертония, функционален клас III по СЗО, свързана с HIV инфекция. Пациентите са получавали бозентан 62,5 mg два пъти дневно за 4 седмици, след което 125 mg два пъти дневно още 12 седмици. След 16-седмично лечение е отчетено значително подобрене в капацитета за упражнения, в сравнение с началните стойности: средното повишаване при 6-минутния тест с ходене е 91,4 метра, в сравнение с 332,6 метра средни начални стойности ($p < 0,001$). Не могат да бъдат направени съществени изводи относно ефектите на бозентан върху ефективността на антиретровирусната терапия (вж. точка 4.4).

Няма проучвания, които да доказват благоприятни ефекти върху преживяемостта при лечение с бозентан. Въпреки това, дългосрочният витален статус е документиран при всичките 235 пациенти, лекувани с бозентан при двете основни плацебо контролирани проучвания (AC-052-351 и AC-052-352) и/или техните две неконтролирани, отворени продължения. Средната продължителност на



експозицията на бозентан е $1,9$ години $\pm 0,7$ години (мин.: $0,1$ година; макс.: $3,3$ години) и пациентите са наблюдавани средно $2,0 \pm 0,6$ години. Болшинството от пациентите са диагностицирани с първична белодробна хипертония (72%) и с III функционален клас по СЗО (84%). В тази обща популация, оценките на преживяемостта по Kaplan-Meier са 93% и 84%, съответно 1 и 2 години след започване на лечението с бозентан. Оценките на преживяемостта са по-ниски в подгрупата от пациенти с белодробна артериална хипертония, вторична на системна склероза. Оценките може да са повлияни от започването на лечение с епопростенол при 43/235 пациенти.

Проучвания, проведени при деца с белодробна артериална хипертония

BREATHE-3 (AC-052-356)

Филмираните таблетки бозентан са оценявани в отворено, неконтролирано проучване при 19 педиатрични пациента с БАХ на възраст от 3 до 15 години. Това проучване е създадено предимно като фармакокинетично проучване (вж. точка 5.2). Пациентите са имали първична белодробна хипертония (10 пациента) или БАХ, свързана с вродено сърдечно заболяване (9 пациенти) и функционален клас II, според класификацията на СЗО ($n = 15$ пациенти, 79%) или клас III ($n = 4$ пациенти, 21%) на изходното ниво. Пациентите са разделени на три групи, в зависимост от телесното тегло, и им е прилаган бозентан приблизително 2 mg/kg два пъти дневно, в продължение на 12 седмици. Половината от пациентите от всяка група вече са били лекувани интравенозно с епопростенол, като дозата на епопростенола не е променяна по време на проучването.

Хемодинамиката е изследвана при 17 пациента. Средното повишаване на сърдечния индекс от началото на проучването е $0,5 \text{ L/min./m}^2$, намаляването на средното белодробно артериално налягане е средно 8 mmHg , а намаляването на БСС е средно $389 \text{ dup} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-3}$. Тези подобрения на хемодинамиката от началото на проучването са сходни със или без едновременно прилагане на епопростенол. Промените в параметрите на теста с натоварване на 12-та седмица от началото на проучването са много несигурни и не са значими.

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

FUTURE 1 е отворено, неконтролирано проучване, проведено с разтворими таблетки бозентан, приложени с поддържаща доза 4 mg/kg два пъти дневно на 36 пациенти на възраст от 2 до 11 години. Това проучване е създадено предимно като фармакокинетично проучване (вж. точка 5.2). На изходното ниво, пациентите са имали идиопатична (31 пациенти [86%]) или фамилна (5 пациенти [14%]) БАХ и функционален клас II, според класификацията на СЗО ($n = 23$, 64%) или клас III ($n = 13$, 36%). При проучването FUTURE 1, медианата на експозиция на проучваното лечение е била 13,1 седмици (диапазон: 8,4 до 21,1). 33 от тези пациенти са получили продължително лечение с диспергиращи се таблетки бозентан с доза 4 mg/kg два пъти дневно по време на FUTURE 2 неконтролирана фаза на продължение с медиана на продължителност на цялостното лечение 2,3 години (диапазон: 0,2 до 5,0 години). На изходното ниво при FUTURE 1, 9 пациенти са приемали епопростенол. 9 пациенти са започнали за пръв път БАХ-специфично лечение по време на проучването. Оценката по Kaplan-Meier за влошаване на БАХ без събития (смърт, трансплантация на бял дроб или хоспитализация за влошаване на БАХ) след 2 години е 78,9%. Цялостната оценка за обща преживяемост по Kaplan-Meier на 2 години е 91,2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)

При това отворено, рандомизирано проучване с диспергиращи се таблетки бозентан 32 mg, 64 деца със стабилна БАХ на възраст от 3 месеца до 11 години са били рандомизирани на 24 седмици лечение с бозентан 2 mg/kg два пъти дневно ($n = 33$) или 2 mg/kg три пъти дневно ($n = 31$). 43 (67,2%) са били на възраст от ≥ 2 до 11 години, 15 (23,4%) са били между 1 и 2 години, и 6 (9,4%) са били между 3 месеца и 1 година. Проучването е създадено предимно като фармакокинетично проучване (вж. точка 5.2). и крайните точки на ефикасност са само експлораторни. Етиологията на БАХ, според класификацията Dana Point, включва идиопатична БАХ (46%), наследствена БАХ (3%), БАХ след корективна сърдечна интервенция (38%) и БАХ при вродено сърдечно заболяване, свързана със системно-пулмонални шънтове, включително синдрома на Eisenmenger (13%). Пациентите са с функционален клас I, според класификацията на СЗО ($n = 19$, 29%), клас II ($n = 27$, 42%) или клас III ($n = 18$, 28%) при започване на проучваната терапия. При започване на проучването, пациентите са лекувани с лекарства за БАХ (най-често само с инхибитор на фосфодиестераза тип 5 [силденафил] [35,9%], само с бозентан [10,9%] и



комбинация от бозентан, илопрост и силденафил [10,9%]) и са продължили терапията си за БАХ по време на проучването.

При започване на проучването, по-малко от половината участващи пациенти (45,3% = 29/64) са приемали само бозентан без да е комбиниран с друго лекарство за БАХ. 40,6% (26/64) са останали на монотерапия с бозентан по време на 24-те седмици на проучваното лечение без да получат влошаване на БАХ. Анализът включващ цялата популация (64 пациенти) показва, че по-голямата част са останали поне стабилни (т.е., без влошаване) въз основа на непедиатрично специфична оценка на функционален клас, според класификацията на СЗО (97% два пъти дневно, 100% три пъти дневно) и общата клинична оценка на лекарите (94% два пъти дневно, 93% три пъти дневно) по време на периода на лечение. Оценката по Kaplan-Meier за влошаване на БАХ без нежелани събития (смърт, трансплантация на бял дроб или хоспитализация заради влошаване на БАХ) след 24 седмици е съответно 96,9% и 96,7% в групите два пъти дневно и три пъти дневно.

Няма данни за клинична полза при прилагане на 2 mg/kg три пъти дневно в сравнение с 2 mg/kg два пъти дневно.

Проучване, проведено при новородени с персистираща белодробна хипертония на новороденото (ППХН):

FUTURE 4 (AC-052-391)

Това е двойнослепо, плацебо-контролирано, рандомизирано проучване при доносни и недоносни новородени (гестационна възраст 36-42 седмици) с ППХН. Пациентите със субоптимален отговор на инхалаторен азотен оксид (iNO), въпреки най-малко 4 часа продължително лечение, са лекувани с диспергиращи се таблетки бозентан 2 mg/kg два пъти дневно (N = 13) или плацебо (N = 8) посредством назогастрална сонда, като допълнителна терапия към iNO до пълното преустановяване на iNO или до неуспех на лечението (определено като необходимост от екстракорпорална мембранна оксигенация [ЕКМО] или започване на алтернативен пулмонален вазодилатор) и за не повече от 14 дни.

Медианата на експозиция на проучваното лечение е 4,5 дни (диапазон: 0,5-10,0) в групата с бозентан и 4,0 дни (диапазон: 2,5-6,5) в групата с плацебо.

Резултатите не показват допълнителна полза от бозентан при тази популация:

- Медианата на време до пълното преустановяване на iNO е 3,7 дни (95% доверителни граници [CLs] 1,17; 6,95) с бозентан и 2,9 дни (95% CLs 1,26; 4,23) с плацебо (p = 0,34).
- Средното време до пълното преустановяване на механичната вентилация е 10,8 дни (95% CLs 3,21; 12,21 дни) с бозентан и 8,6 дни (95% CLs 3,71; 9,66 дни) с плацебо (p = 0,24).
- Един пациент в групата с бозентан е имал неуспешно лечение (нужда от ЕКМО, определено по протокол), което е обявено на базата на повишаващите се стойности на индекса на оксигенация в рамките на 8 часа след първата доза от проучваното лекарство. Този пациент се е възстановил в рамките на 60-дневния период на проследяване.

Комбинация с епопростенол

Комбинацията на бозентан и епопростенол е изследвана в две проучвания: AC-052-355 (BREATHE-2) и AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 е мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно групово проучване на бозентан срещу плацебо при 33 пациенти с тежка БАХ, които са получавали съпътстваща терапия с епопростенол. AC-052-356 е отворено, неконтролирано проучване; 10 от 19-те педиатрични пациента са били на съпътстваща терапия с бозентан и епопростенол по време на 12-седмичното проучване. Профилът на безопасност за комбинацията не се е различавал от очаквания профил за всеки един от компонентите и комбинираната терапия е понасяна добре от децата и от възрастните. Клиничната полза от комбинацията не е доказана.

Системна склероза с дигитална язвена болест

Проведени са две рандомизирани, двойно слепи, мултицентрови, плацебо контролирани проучвания върху 122 души (проучване AC-052-401 [RAPIDS-1]) и върху 190 души (проучване AC-052-331 [RAPIDS-2]) в активна възраст, страдащи от системна склероза и дигитална язвена болест (или в хода на дигитална язвена болест, или с анамнеза за дигитална язвена болест през предходната година). В проучването AC-052-331, пациентите е трябвало да имат най-малко една новопоявила се дигитална язва, а сред двете проучвания общо 85% от пациентите дигитална язвена болест е била в ход.



изходния момент. След прилагане на бозентан по 62,5 mg два пъти дневно в продължение на 4 седмици, поддържащата доза, изследвана в рамките и на двете проучвания е била по 125 mg два пъти дневно. Продължителността на двойно-сляпото лечение е била 16 седмици при проучването AC-052-401 и 24 седмици при проучването AC-052-331.

Фоновото лечение на системната склероза и на дигиталните язви са били разрешени, ако са били постоянни в продължение на минимум 1 месец преди започване на лечението и през целия срок на двойно-слепите проучвания.

Броят на новите дигитални язви от изходния момент на проучването до края му е приет за основен критерий и при двете проучвания. Лечението с бозентан е довело до по-малко на брой новопоявили се дигитални язви през периода на прилагане на лечението в сравнение с плацебо групата. В проучването AC-052-401, в срока на 16-седмичното двойно-сляпо лечение, пациентите в групата, лекувана с бозентан, са развили средно 1,4 новопоявили се дигитални язви, спрямо 2,7 новопоявили се дигитални язви в плацебо групата ($p = 0,0042$). В проучването AC-052-331, в срока на 24-седмичното двойно-сляпо лечение, съответните стойности са 1,9 спрямо 2,7 новопоявили се дигитални язви, ($p = 0,0351$). И в двете проучвания при пациентите лекувани с бозентан е имало по-малка вероятност да се появят множествени новопоявили се дигитални язви в периода на проучванията, като времето, което е било необходимо за възникване на всяка следваща новопоявила се дигитална язва при такива пациенти е било по-дълго, в сравнение с времето изискващо се при лекуваните с плацебо. Ефектът на бозентан за намаляване на броя на новопоявилите се дигитални язви е бил по-силно проявен при пациенти с множествени дигитални язви.

При нито едно от двете проучвания не е наблюдавано влияние на бозентан върху времето за заздравяване на дигиталните язви.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на бозентан е документирана главно при здрави индивиди. Ограничените данни при пациентите показват, че експозицията на бозентан при възрастни пациенти с БАХ е приблизително 2 пъти по-голямо, отколкото при здрави възрастни индивиди.

При здрави индивиди, фармакокинетиката на бозентан е дозо- и времезависима. Клирънсът и обемът на разпределение намаляват с повишаване на интравенозните дози и нарастват с времето. След перорално приложение, системната експозиция е пропорционална на дозата до 500 mg. При по-високи орални дози, C_{max} и AUC се повишават по-слабо, а не пропорционално на дозата.

Абсорбция

При здрави индивиди, абсолютната бионаличност на бозентан е приблизително 50% и не се повлиява от храната. Максималните плазмени концентрации се достигат за 3–5 часа.

Разпределение

Бозентан се свързва във висока степен ($> 98\%$) с плазмените протеини, главно с албумина. Бозентан не прониква в еритроцитите.

След интравенозна доза от 250 mg е установен обем на разпределение (V_{ss}) от около 18 литра.

Биотрансформация и елиминиране

След единична интравенозна доза от 250 mg, освобождаването е 8,2 L/h. Терминалният полуживот на елиминиране ($t_{1/2}$) е 5,4 часа.

При многократно дозиране, плазмените концентрации на бозентан намаляват постепенно до 50–65% от тези, наблюдавани при прилагането на единична доза. Това намаляване вероятно се дължи на



автоиндукция на метаболизиращите чернодробни ензими. Стационарни плазмени нива се достигат в рамките на 3–5 дни.

Бозентан се елиминира посредством жлъчна екскреция, след метаболизиране в черния дроб от изоензимите на цитохром P450, CYP2C9 и CYP3A4. По-малко от 3% от приложената перорална доза се открива в урината.

Бозентан образува три метаболита, като само един от тях е фармакологично активен. Този метаболит се екскретира главно в непроменен вид през жлъчката. При възрастни пациенти, излагането на активния метаболит е по-голямо, отколкото при здрави индивиди. При пациенти с данни за наличие на холестаза, излагането на активния метаболит може да е повишено.

Бозентан е индуктор на CYP2C9 и CYP3A4, като е възможно да е индуктор също на CYP2C19 и на P-гликопротеина. *In vitro*, бозентан потиска експортната помпа на жлъчните соли в хепатоцитни култури.

Данните *in vitro* показват, че бозентан няма значим инхибиторен ефект върху изследваните изоензими на CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Поради това не се очаква бозентан да повишава плазмените концентрации на лекарствените продукти, метаболизирани от тези изоензими.

Фармакокинетика при специални популации

Въз основа на изследвания обхват на всяка променлива, при възрастната популация не се очаква фармакокинетиката на бозентан да бъде повлияна в значителна степен от пола, телесното тегло, расата или възрастта.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката е проучена при педиатрични пациенти в 4 клинични проучвания (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 и FUTURE-4, вж. точка 5.1). Поради ограничените данни при деца под 2-годишна възраст, фармакокинетиката остава недостатъчно характеризирана в тази възрастова категория.

Проучването AC-052-356 (BREATHE-3) оценява фармакокинетиката при еднократно и многократно перорално дозиране на филмираната таблетка бозентан при 19 деца на възраст от 3 до 15 години с БАХ, при които дозите са определяни въз основа на телесното тегло с 2 mg/kg два пъти дневно. При това проучване, експозицията на бозентан намалява с времето по начин, съответстващ на известните автоиндукционни свойства на бозентана. Средните стойности на AUC (CV%) за бозентан при педиатрични пациенти, лекувани с 31,25, 62,5 или 125 mg два пъти дневно, са съответно 3 496 (49), 5 428 (79), и 6 124 (27) ng·h/ml, и са по-ниски от стойността 8 149 (47) ng·h/ml, наблюдавана при възрастни пациенти с БАХ, получаващи 125 mg два пъти дневно. При стабилно плазмено ниво, системните експозиции при педиатрични пациенти, тежащи 10–20 kg, 20–40 kg и > 40 kg, е съответно 43%, 67% и 75% от системната експозиция при възрастни.

При проучване AC-052-365 (FUTURE 1) при 36 деца с БАХ на възраст 2–11 години са приложени диспергиращи се таблетки. Не е наблюдавана дозова пропорционалност, тъй като плазмените концентрации и AUC на бозентан в стационарно състояние са подобни при перорални дози от 2 и 4 mg/kg. (AUC: 3,577 ng·h/ml и 3,371 ng·h/ml съответно с 2 mg/kg два пъти дневно и с 4 mg/kg два пъти дневно). Средната експозиция на бозентан при тези педиатрични пациенти е около половината от експозицията при възрастни пациенти при поддържащата доза от 125 mg два пъти дневно (4 mg/kg два пъти дневно или 2 mg/kg три пъти дневно), но показва широко припокриване с експозицията при възрастни.

В проучването AC-052-373 [FUTURE 3] с използване на диспергиращи се таблетки, експозицията на бозентан при пациенти, лекувани с 2 mg/kg два пъти дневно е сравнима с тази при проучването FUTURE 1. При цялостната популация (n = 31), 2 mg/kg два пъти дневно са довели до дневна експозиция 8,535 ng·h/ml; AUC_τ е 4,268 ng·h/ml (CV: 61%). При пациенти на възраст между 3 месеца и 2 години, дневната експозиция е 7,879 ng·h/ml; AUC_τ е 3,939 ng·h/ml (CV: 72%). При пациенти на възраст между 3 месеца и 1 година (n=2), AUC_τ е 5,914 ng·h/ml (CV: 85%) и при пациенти на възраст



между 1 и 2 години ($n=7$), AUC_{0-12} е $3,507 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ (CV: 70%). При пациенти над 2 години ($n = 22$) дневната експозиция е $8,820 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$; AUC_{0-12} е $4,410 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ (CV: 58%). Прилагането на бозентан 2 mg/kg три пъти дневно не е повишило експозицията, дневната експозиция е $7,275 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ (CV: 83%, $n = 27$).

Въз основа на находките при проучванията BREATHE-3, FUTURE 1 и FUTURE 3, изглежда, че експозицията на бозентан достига плато при по-ниски дози при педиатрични пациенти, отколкото при възрастни и, че дози над 2 mg/kg два пъти дневно не водят до по-голяма експозиция на бозентан при педиатричните пациенти.

При проучването AC-052-391 [FUTURE 4], проведено при новородени, концентрациите на бозентан са се повишавали бавно и непрекъснато през първия дозов интервал, което е довело до ниска експозиция (AUC_{0-12} в цяла кръв: $164 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$, $n = 11$). В стационарното състояние AUC_{0-12} е $6,165 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ (CV: 133%, $n = 7$), което е подобно на експозицията, наблюдавана при възрастни пациенти с БАХ, които получават 125 mg два пъти дневно, като се вземе под внимание съотношението на разпределение кръв/плазма 0,6.

Не са известни последиците от тези находки по отношение на хепатотоксичността. Полът и едновременната употреба на интравенозен епопростенол не оказват значителен ефект върху фармакокинетиката на бозентана.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко увредена чернодробна функция (Child-Pugh клас A), не са наблюдавани значими промени във фармакокинетиката. Стационарното състояние на AUC за бозентан е с 9% по-високо и AUC за активния метаболит, Ro 48-5033, е с 33% по-високо при пациентите с леко чернодробно увреждане, отколкото при здрави доброволци.

Влиянието на умерено увредена чернодробна функция (Child-Pugh клас B) върху фармакокинетиката на бозентан и неговия първичен метаболит Ro 48-5033 е изследван при проучване, включващо 5 пациенти с белодробна хипертония, свързана с портална хипертония и Child-Pugh клас B чернодробно увреждане и 3 пациенти с БАХ, свързана с други причини и нормална чернодробна функция. При пациенти с Child-Pugh клас B чернодробно увреждане, средната (95% CI) AUC в стационарно състояние на бозентан е 360 (212 - 613) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$, т.е., 4,7 пъти по-висока и средната (95% CI) AUC на активния метаболит Ro 48-5033 е 106 ($58,4$ - 192) $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$, т.е., 12,4 пъти по-висока, отколкото при пациенти с нормална чернодробна функция (бозентан: средна стойност [95% CI] AUC : $76,1$ [$9,07$ - 638] $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$; Ro 48-5033: средна стойност [95% CI] AUC $8,57$ [$1,28$ - $57,2$] $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$). Въпреки ограничения брой на включените пациенти и високата вариабилност, тези данни показват подчертано повишена експозиция на бозентан и неговия първичен метаболит Ro 48-5033 при пациенти с умерено увредена чернодробна функция (Child-Pugh клас B).

Фармакокинетиката на бозентан не е проучена при пациенти с чернодробно увреждане от клас C по Child-Pugh. Бозентан е противопоказан при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, т.е. Child-Pugh клас B или C (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане

При пациентите с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15 - 30 ml/min.), плазмените концентрации на бозентан намаляват с приблизително 10%. Плазмените концентрации на метаболитите на бозентан се повишават около 2 пъти при тези пациенти, в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. При пациентите с бъбречно увреждане не се налага корекция на дозата. Няма специфичен клиничен опит при пациентите, подлежащи на диализа. Поради физикохимичните свойства и високата степен на свързване с протеините, не се очаква диализата да отстрани бозентана от кръвообращението в значителна степен (вж. точка 4.2).



5.3 Предклинични данни за безопасност

2-годишно проучване на карциногенността при мишки показва повишена честота на комбинирани хепатоцелуларни аденоми и карциноми при мъжки, но не и при женски мишки, при плазмени концентрации от около 2 до 4 пъти надвишаващи плазмените концентрации, достигани при терапевтични дози при хора. При плъхове, пероралното прилагане на бозентан за период от 2 години причинява малко, значимо повишаване на честотата на комбинираният фоликулоклетъчни аденоми и карциноми на щитовидната жлеза при мъжки, но не и при женски плъхове, при плазмени концентрации от около 9 до 14 пъти надвишаващи плазмените концентрации, достигани при терапевтични дози при хора. Тестовите за генотоксичност при бозентан са отрицателни. Има доказателства за лек дисбаланс на тиреоидните хормони, причинен от бозентана при плъхове. Но няма доказателства за повлияване функциите на щитовидната жлеза (тироксин, тиреоид-стимулиращ хормон) от бозентан при хора.

Не е известен ефектът на бозентан върху митохондриалната функция.

Доказано е, че бозентан е тератогенен при плъхове при плазмени нива, по-високи от 1,5 пъти плазмените концентрации, достигани при терапевтични дози при хора. Тератогенните ефекти, включващи малформации на главата и лицето, и на големите съдове, са дозозависими. Приликите във вида на малформациите, наблюдавани при другите ЕТ рецепторни антагонисти и мишките с дефицит на ЕТ, свидетелстват за ефект на класа медикаменти. При жени с детероден потенциал трябва да се вземат подходящи предпазни мерки (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.6).

Развитието на тестикуларна тубулна атрофия и нарушен фертилитет са били свързани с хронично приложение на ендотелин-рецепторни антагонисти при гризачи.

При проучвания на фертилитета при мъжки и женски плъхове, не са наблюдавани ефекти върху броя, подвижността и жизнеспособността на сперматозоидите или върху способността за чифтосване или фертилитета, при експозиции, надвишаващи съответно 21 и 43 пъти очакваното терапевтично ниво при хора, нито е имало и нежелани ефекти върху развитието на предимплантационния ембрион или имплантацията.

Леко повишена честота на тестикуларна тубулна атрофия е наблюдавана при плъхове, на които е прилаган перорално бозентан при ниска доза от 125 mg/kg/ден (около 4 пъти максималната препоръчителна доза при хора [МПДХ] и най-ниската изпитвана доза) в продължение на две години, но не и при висока доза от 1 500 mg/kg/ден (около 50 пъти МПДХ) в продължение на 6 месеца. При проучване за токсичност при ювенилни плъхове, където плъховете са лекувани от Ден 4 *post partum* до възрастни, е наблюдавано намалено абсолютно тегло на тестисите и епидидима и намален брой на сперматозоиди в епидидима след прекъсването. NOAEL е бил съответно 21 пъти (в Ден 21 *post partum*) и 2,3 пъти (Ден 69 *post partum*) терапевтичната експозиция при хора.

Въпреки това, не са установени ефекти върху общото развитие, растежа, сензорните, когнитивните функции и репродуктивните способности при 7 (мъжки животни) и 19 (женски животни) пъти терапевтичната експозиция при хора на Ден 21 *post partum*. При възрастни (Ден 69 *post partum*) не са установени никакви ефекти на бозентан при 1,3 (мъжки животни) и 2,6 (женски животни) пъти терапевтичната експозиция при деца с БАХ.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Царевично нишесте

Прежелатинизирано нишесте

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Повидон

Магнезиев стеарат



Филмово покритие:

Хипромелоза

Триацетин

Талк

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Блистери алуминий-алуминий:

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Блистери PVC/PE/PVDC-алуминий:

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери алуминий-алуминий и PVC/PE/PVDC-алуминий, съдържащи 14 филмирани таблетки.

Бозентан Акорд 62,5 mg филмирани таблетки се предлагат в картонена опаковка, съдържаща 14, 56 или 112 филмирани таблетки.

Бозентан Акорд 125 mg филмирани таблетки се предлагат в картонена опаковка, съдържаща 56 или 112 филмирани таблетки.

Блистери алуминий-алуминий и PVC/PE/PVDC-алуминий, съдържащи 10 филмирани таблетки.

Бозентан Акорд 125 mg филмирани таблетки се предлагат в картонена опаковка, съдържаща 120 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20150396
20150397

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 ноември 2015 г.
Дата на последно подновяване: 27 септември 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април 2024 г.

