

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. № ..... 20160216	
Разрешение № 62943 06-07-2023 на продукта BG/MAM/P	
Одобрение № ...../...../.....	

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бозентан SDZ 125 mg филмирани таблетки  
Bosentan SDZ 125 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 125 mg бозентан (*bosentan*), (съответстващ на 129,082 mg бозентанов моногидрат (*bosentan monohydrate*)).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Светлооранжеви, елипсовидни, двойноизпъкнали филмирани таблетки с размер 11 x 5 mm.

### 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) БАХ
- БАХ, вторична на склеродермия, без значимо интерстиционално белодробно заболяване
- БАХ, свързана с вродени системно-белодробни шънтова и физиология на Айзенменгер.

Доказано е и известно подобреие при пациенти с БАХ функционален клас II по СЗО (вж. точка 5.1).

Бозентан SDZ е показан също и за намаляване на броя на новопоявили се дигитални язви у пациенти със системна склероза, както и в хода на заболяването от дигитална язвена болест (вж. точка 5.1).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### 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 за пациента, която предоставя важна информация по безопасност, с която пациентите трябва да бъдат запознати преди и по време на лечение с Бозентан SDZ.

##### Възрастни

При възрастни пациенти лечението с Бозентан SDZ трябва да започва с доза от 62,5 mg два пъти дневно за 4 седмици, която след това се повишава до поддържаща доза от 125 mg два пъти дневно.



препоръки се отнасят за повторното включване на Бозентан SDZ след прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

#### Педиатрична популация

Педиатричните фармакокинетични данни показват, че плазмените концентрации на бозентан при педиатрични пациенти 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 SDZ 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 честотата на прилагане вероятно няма да доведе до допълнителна клинична полза.

Въз основа на тези фармакокинетични резултати, когато се използва при педиатрични пациенти с БАХ, на възраст от 1 година нагоре, препоръчителната начална и поддържаща доза е 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).

Дозировки на бозентан от 2 mg/kg не са възможни с този лекарствен продукт при деца с телесно тегло под 31 kg. При такива пациенти е необходимо приложението на бозентан таблетка с по-ниска концентрация.

#### *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 SDZ (таргетна доза най-малко 4 седмици), трябва да се мисли за алтернативна терапия. Въпреки това, някои пациенти, които не са показали отговор след 8-седмично лечение с Бозентан SDZ, могат да се повлият благоприятно след още 4 до 8 седмици лечение.

В случай на късно клинично влошаване, въпреки лечението с Бозентан SDZ (т.е., след няколко месечно лечение), трябва да се направи преоценка на лечението. Някои пациенти с нездадоволителен отговор на 125 mg Бозентан SDZ 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 съотношението полза/рисък, като се има предвид, че чернодробната токсичност е дозозависима (вж. точки 4.4 и 5.1).

#### *Прекъсване на лечението*

Опитът с рязкото спиране на Бозентан SDZ при пациенти с БАХ е ограничен. Не са наблюдавани доказателства за остръ ребаунд. Все пак, за да се избегне възможната поява на увреждащо клинично влошаване поради потенциалния ребаунд ефект, трябва да се има предвид постепенно намаляване на дозата (намаляване дозата наполовина за 3 до 7 дни). Препоръчва се интензивно проследяване през периода на спиране на лечението.

Ако е взето решение да се прекрати лечението с Бозентан SDZ, 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 притежаващ опит в лечението на системна склероза.



В опаковката е включена сигнална карта за пациента, която предоставя важна информация по безопасност, с която пациентите трябва да бъдат запознати преди и по време на лечение с Бозентан SDZ.

#### Възрастни

Лечението с Бозентан SDZ трябва да започне с доза от 62,5 mg два пъти дневно в продължение на 4 седмици, като след това дозата се увеличи до достигане на поддържаща доза от 125 mg два пъти дневно. Същите препоръки се отнасят за повторното включване на Бозентан SDZ 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).

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

#### Педиатрична популация

Няма информация за сигурността и безопасността при пациенти под 18-годишна възраст. Няма информация за фармакокинетиката на Бозентан SDZ при педиатрични пациенти с това заболяване.

#### Специални популации

##### *Чернодробно увреждане*

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

#### Начин на приложение

Таблетките се приемат перорално сутрин и вечер, със или без храна. Филмирани таблетки трябва да се погълнат с вода.

### **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. клас В или С по *Child-Pugh* (вж. точка 5.2)
- Основни стойности на чернодробните аминотрансферази, т.е. аспартат аминотрансфераза (ACAT) и/или аланин аминотрансфераза (АЛАТ), 3 пъти по-високи от горната граница на нормата (ГГН; вж. точка 4.4)
- Едновременна 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 SDZ при пациенти с тежка БАХ не е доказана. Ако клиничното състояние се влошава, трябва да се обсъди преминаване към терапия, препоръчвана за тежката фаза на заболяването (напр. епопростенол) (вж. точка 4.2).

Не е установен балансът полза/рисък на бозентан при пациенти с БАХ I функционален клас, според класификацията на CZO.

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

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

#### **Чернодробна функция**

Повишаването на чернодробните аминотрансферази, т.е., аспартат и аланин аминотрансферази (ACAT и/или АЛАТ), свързано с бозентан, е дозозависимо. Промените в чернодробните ензими обикновено възникват през първите 26 седмици от лечението, но могат да възникнат и по-късно по време на лечението (вж. точка 4.8). Това повишаване може да се дължи частично на конкурентното потискане на елиминирането на жълчните соли от хепатоцитите, но вероятно във възникването на чернодробната дисфункция са включени и други механизми, които не са напълно установени. Натрупването на бозентан в хепатоцитите, което води до цитолиза с възможно тежко увреждане на черния дроб, както и имунологичен механизъм не са изключени. Възможно е рисъкът от чернодробна дисфункция също да се повиши и при едновременното приемане на бозентан с лекарствени продукти, които са инхибитори на експортната помпа за жълчни соли, напр. рифампицин, глибенкламид и циклоспорин А (вж. точки 4.3 и 4.5), но данните за това са ограничени.

**Нивата на чернодробните аминотрансферази трябва да бъдат изследвани преди започване на лечението и след това на интервали от един месец по време на лечението с Бозентан SDZ. Освен това, нивата на чернодробните аминотрансферази трябва да бъдат изследвани 2 седмици след всяко повишаване на дозата.**

#### **Препоръки в случай на повишени АЛАТ/ACAT**

**Нива на ACAT/АЛАТ Препоръки за лечение и проследяване**



> 3 и ≤ 5 × ГГН Резултатът трябва да бъде потвърден с второ чернодробно изследване; ако е потвърдено, трябва да се реши, на индивидуална база, дали да се продължи по възможност с намалена доза Бозентан SDZ или да се спре прилагането на Бозентан SDZ (вж. точка 4.2).  
Проследяването на нивата на аминотрансферазите трябва да продължи най-малко на всеки 2 седмици. Ако нивата на аминотрансферазите се върнат до стойностите преди лечението, трябва да се обсъди продължаването или повторното включване на Бозентан SDZ, според описаните по-долу условия.  
> 5 и ≤ 8 × ГГН Резултатът трябва да бъде потвърден с второ чернодробно изследване; ако е потвърдено, лечението трябва да се спре и нивата на аминотрансферазите да се проследяват най-малко на всеки 2 седмици. Ако нивата на аминотрансферазите се върнат до стойностите преди лечението, трябва да се обсъди повторното включване на Бозентан SDZ, според описаните по-долу условия.  
> 8 × ГГН Лечението трябва да бъде спряно и да не се обсъжда повторно включване на Бозентан SDZ.

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

#### Повторно включване на лечението

Повторно включване на лечението с Бозентан SDZ трябва да се обсъжда, само ако потенциалните ползи от лечението с Бозентан SDZ надвишават възможните рискове и когато нивата на чернодробните аминотрансферази са в рамките на стойностите преди лечението. Препоръчително е мнението на хепатолог. Повторното включване трябва да следва указанията, изброени в точка 4.2. В такъв случай нивата на аминотрансферазите трябва да бъдат изследвани до 3 дни след повторното включване, след това отново след още 2 седмици и след това според горните препоръки.

ГГН = горна граница на нормата

#### Концентрация на хемоглобин

Лечението с бозентан е 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 е прогресирало, а се е стабилизирало след първите 4–12 седмици от лечението. Препоръчва се концентрацията на хемоглобина 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 концентрацията на хемоглобина, 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 налага вливане на червени кръвни клетки (вж. точка 4.8).

#### Жени с детероден потенциал

Тъй като Бозентан SDZ може да направи хормоналните контрацептиви неефективни, освен това съществува риск от влошаване на белодробната хипертония при бременност, както и тератогенните ефекти, наблюдавани при животни:

- лечението с Бозентан SDZ не трябва да бъде започвано при жени с детероден потенциал, освен ако не използват надеждна контрацепция и резултатът от теста за бременност пред лечението е отрицателен.



- хормоналните контрацептиви не могат да бъдат единствен метод за контрацепция по време на лечение с Бозентан SDZ.
- по време на лечение 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 вазодилататори (главно простациклини), прилагани при пациенти с белодробна венооклузивна болест. Следователно, ако при лечението с Бозентан SDZ на пациенти с БАХ се появят признаки на белодробен оток, трябва да се има предвид възможността за свързана венооклузивна болест. В периода след пускане на пазара е имало редки съобщения за белодробен оток при пациенти, лекувани с Бозентан SDZ, 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. Обаче 1 611 пациенти (804 лекувани с бозентан и 807 получавали плацебо) с тежка хронична сърдечна недостатъчност (ХСН) са лекувани със средна продължителност от 1,5 години в плацебо контролирано проучване (проучване AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). В това проучване има повишена честота на хоспитализациите, дължащи се на ХСН, през първите 4–8 седмици от лечението с бозентан, което може да е в резултат от задръжка на течности. В това проучване задръжката на течности се проявява с ранно наддаване на тегло, понижена концентрация на хемоглобина и по-честа поява на отоци по краката. В края на проучването не е установена разлика на хоспитализациите във връзка със сърдечната недостатъчност, нито в смъртността между пациентите, приемали бозентан или плацебо. Следователно, препоръчва се пациентите да бъдат проследявани за признаки за задръжка на течности (например наддаване на тегло), особено ако страдат от съпътстваща тежка систолна дисфункция. Ако такива признаки се появят, се препоръчва да се започне лечение с диуретици или да се повиши дозата на приеманите диуретици. При пациенти с данни за задръжка на течности, трябва да се обмисли лечение с диуретици преди започване на лечението с Бозентан SDZ.

#### Белодробна артериална хипертония, свързана с инфекция с HIV

Опитът от клиничните изпитвания с употреба на Бозентан SDZ при пациенти с БАХ, свързана с HIV инфекция, лекувани с антиретровирусни лекарствени средства, 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 SDZ при пациенти, които се нуждаят от ритонавир-активирани протеазни инхибитори, поносимостта на пациента към Бозентан SDZ трябва внимателно да се следи, като се обърне особено внимание, в началото на въвеждащата фаза, на риска от хипотония и на чернодробните функционални изследвания. Повишеният риск в дългосрочен план от чернодробна токсичност и хематологични странични ефекти не могат да бъдат изключени при комбинирана употреба на бозентан с антиретровирусни лекарства. Поради възможността за взаимодействия, свързани с индуцирация ефект на бозентан 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 проучвателно, неконтролирано 12-седмично проучване при 11 пациенти с белодробна хипертония вследствие на тежка ХОББ (III степен по класификацията GOLD). Повищена минутна вентилация и понижено кислородно насищане са наблюдавани, като най-честото нежелано събитие е била диспнея, която е отзукала след спирането на бозентан.

#### Едновременна употреба с други лекарствени средства

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

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

#### Бозентан съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е може да се каже, 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. *In vitro* данните предполагат и индукция на CYP2C19. Следователно, плазмените концентрации на веществата, които се метаболизират от тези изоензими, ще бъдат понижени при едновременното прилагане на Бозентан SDZ. 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 на лечението, промяна на дозата или спиране на съпътстващото лечение с Бозентан SDZ.

Бозентан се метаболизира от CYP2C9 и CYP3A4. Потискането на тези изоензими може да повиши плазмената концентрация на бозентан (вижте кетоконазол). Не е проучено влиянието на инхибиторите на CYP2C9 върху концентрациите на бозентан. Комбинацията трябва да бъде използвана с повищено 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 мощен инхибитор на CYP3A4 (като кетоконазол, итраконазол или ритонавир) и инхибитор на CYP2C9 (като вориконазол) с Бозентан SDZ.

#### *Циклоспорин A:*

Едновременното прилагане на Бозентан SDZ с циклоспорин А (инхибитор на калциневрин) е противопоказано (вж. точка 4.3). При едновременно прилагане, началните плазмени концентрации на бозентан при едновременното прилагане, 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. Механизъмът 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 индукция на CYP3A4 от страна на бозентан.



*Такролимус, сиролимус:*

Едновременното прилагане на такролимус или сиролимус с Бозентан SDZ не е изследвано при хора, но едновременното прилагане на такролимус или сиролимус с Бозентан SDZ може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на бозентан по аналогия с едновременното прилагане с циклоспорин А. Съществуващото лечение с Бозентан SDZ може да намали плазмените концентрации на такролимус и сиролимус. Поради това, едновременната употреба на Бозентан SDZ и такролимус или сиролимус не се препоръчва. Пациентите, при които комбинацията е наложителна, трябва да бъдат проследявани внимателно за нежелани реакции, свързани с Бозентан SDZ, 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 глибенкламид, така и бозентан потискат експортната помпа на жълчните соли, което би могло да обясни повишените аминотрансферази. Тази комбинация не трябва да се прилага. Няма налични данни за лекарствените взаимодействия с другите сулфанилурейни лекарствени средства.

*Рифампицин:*

Едновременното прилагане при 9 здрави пациенти 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 намаляване на ефекта на бозентан при едновременното му прилагане с рифампицин. Липсват данни за другите индуктори на CYP3A4, например карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин и жъlt кантарион, но се очаква тяхното едновременно прилагане да доведе до намаляване на системната експозиция на бозентан. Не може се изключи 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 SDZ 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 HIV терапията. Подобни ефекти могат да се очакват и при други ритонавир-подсилени протеазни инхибитори (вж. точка 4.4).

*Други антиретровирусни лекарствени продукти:*

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



#### **Хормонални контрацептиви:**

Едновременното прилагане на бозентан 125 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни с единична доза перорален контрацептив, съдържащ норетистерон 1 mg + етинил естрадиол 35 µg, намалява площта под кривата (AUC) на норетистерон и етинил естрадиол, съответно с 14% и 31%. 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:**

Едновременното 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 едновременното прилагане на бозентан и варфарин при пациенти с БАХ не е довел до клинично значими промени в стойностите на INR (International Normalized Ratio/ Международно нормализирано отношение) или в дозата на варфарина (изходно ниво спрямо края на клиничните изпитвания). 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 перорални антикоагулантни лекарствени продукти при започване на лечение с бозентан, но се препоръчва интензивно проследяване на INR, особено в началото на лечението и в периода на покачване на дозата.

#### **Симвастатин:**

Едновременното 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-хидрокси киселина, съответно с 34% и с 46%. Плазмените концентрации на бозентан не се повлияват от съществуващото лечение със симвастатин. Трябва да се има предвид проследяване на нивата на холестерола и последващо коригиране на дозата.

#### **Кетоконазол:**

Едновременното 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. Не се счита, че е необходимо да се коригира дозата на Бозентан SDZ. Въпреки че не е доказано при *in vivo* проучвания, подобно повишаване на плазмените концентрации на бозентан се очаква и с другите мощни инхибитори на CYP3A4 (като итраконазол или ритонавир). Въпреки че, когато се комбинира с инхибитор на CYP3A4, при пациенти „лоши“ метаболизатори на CYP2C9, има риск от повишаване на плазмените концентрации на бозентан в по-висока степен, което да доведе до възможни вредни нежелани реакции.

#### **Епопростенол:**

Ограниченните данни, получени от проучване (AC-052-356 [BREATHE-3]), при което 10 педиатрични пациенти са приемали комбинацията от бозентан и епопростенол показват, че както след прием на единична, така и на много дози, стойностите на максималната концентрация ( $C_{max}$ ) и на площта под кривата (AUC) на бозентан са подобни при пациентите със или без постоянно вливане на епопростенол (вж. точка 5.1).

#### **Силденафил:**

Едновременното прилагане на бозентан 125 mg два пъти дневно (стационарно плазмено ниво) и силденафил 80 mg три пъти дневно (при стационарно плазмено ниво), прилагани едновременно в продължение на 6 дни при здрави доброволци, води до 63% намаляване на площта под кривата (AUC)



при силденафил и 50% увеличение на площта под кривата (AUC) при бозентан. При едновременното им прилагане се препоръчва повищено внимание.

#### *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.

#### *Дигоксин:*

Едновременното прилагане в продължение на 7 дни на бозентан 500 mg два пъти дневно с дигоксин намалява площта под кривата (AUC), максималната ( $C_{max}$ ) и минималната ( $C_{min}$ ) концентрация на дигоксин, съответно до 12%, 9% и 23%. Механизмът на това взаимодействие е възможно да бъде индукция на Р-гликопротеина. Няма вероятност това взаимодействие да бъде от клинична значимост.

#### *Педиатрична популация:*

Проучвания за взаимодействията са проведени само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

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

#### Жени с детероден потенциал

Преди започване на лечение с Бозентан SDZ при жени със запазен детероден потенциал трябва да се провери, че не е налице бременност, трябва да се дадат подходящи съвети относно надеждни методи за контрацепция, като трябва да се започне и прилагането на подходяща контрацепция. Пациентите и лекарите, предписващи лечението, трябва да знайат, че поради възможни фармакокинетични взаимодействия, Бозентан SDZ може да направи неефективни хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.5). Поради това, жените с детероден потенциал не трябва да използват хормоналните 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 съществува съмнение какъв съвет да се даде на конкретен пациент, трябва да се препоръча консултация с гинеколог. Поради съществуващата вероятност от неуспех от прилагането на хормонална контрацепция по време на лечение с Бозентан SDZ и като се има предвид рисъкът от тежко влошаване на белодробната хипертония при бременност, по време на лечението с Бозентан SDZ се препоръчва да се правят ежемесечни тестове за бременност с цел ранно откриване на бременността.

#### Кърмене

Не е известно дали бозентан се отделя в кърмата при хора. Не се препоръчва кърмене по време на лечение с Бозентан SDZ.

#### Фертилитет

Проучванията при животни са показвали тестискуларни ефекти (вж. точка 5.3). При проучване, изследвано е ефектите на бозентан върху тестискуларната функция при пациенти от мъжки пол с ВАД, шест от 24.



индивида (25 %) са показвали намалена концентрация на сперматозоидите най-малко с 50%, в сравнение с изходното ниво след 6 месеца лечение с бозентан. Въз основа на тези находки и предклинични 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 прекия ефект на Бозентан SDZ върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, Бозентан SDZ може да причини хипотония, със симптоми на замаяност, замъглено зрение или синкоп, които биха могли да повлият способността за шофиране или работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

При 20 плацебо контролирани проучвания, проведени при различни терапевтични показания, общо 2 486 пациенти са приемали бозентан в дневна доза от 100 mg до 2 000 mg и 1 838 пациенти са приемали плацебо. Средната продължителност на лечението е била 45 седмици. Нежеланите лекарствени реакции се дефинират 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 при постмаркетинговия опит с бозентан са степенувани по честота като се използва 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 са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Не са наблюдавани клинично значими разлики в нежеланите лекарствени реакции между общите 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 налага преливане на червени кръвни клетки <sup>1</sup>
	Нечести	Тромбоцитопения <sup>1</sup>
	Нечести	Неутропения, левкопения <sup>1</sup>
Нарушения на имунната система	Чести	Реакции на свръхчувствителност (включващи дерматит, пруритус и обрив)



	Редки	Анафилаксия и/или ангионевротичен оток <sup>1</sup>
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие <sup>3</sup>
	Чести	Синкоп <sup>1, 4</sup>
Нарушения на очите	С неизвестна честота	Замъглено зрение
Сърдечни нарушения	Чести	Палпитации <sup>1, 4</sup>
Съдови нарушения	Чести	Зачеряване, хипотония <sup>1, 4</sup>
Респираторни, гръден и медиастинални нарушения	Чести	Назална конгестия <sup>1</sup>
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гастроезофагеална рефлуксна болест, диария
Хепатобилиарни нарушения	Много чести	Отклонения в изследванията на чернодробната функция (вж. точка 4.4)
	Нечести	Повишени аминотрансферази, свързани с хепатит (включително възможно обостряне на подлежащ хепатит) и/или жълтеница <sup>1</sup> (вж. точка 4.4)
	Редки	Цироза на черния дроб, чернодробна недостатъчност <sup>1</sup>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток, задръжка на течности <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Данни, получени в периода след пускане на пазара, честотите се основават на статистическото моделиране на плацебо-контролирани данни от клинично проучване.

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

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

<sup>4</sup> Тези видове реакции също може да са свързани с подлежащо заболяване.

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

По време на периода след пускане на пазара са съобщени редки случаи на необяснима цироза на черния дроб след продължително лечение с бозентан при пациенти с множество придружаващи заболявания и терапии с лекарствени средства. Има също редки съобщения за чернодробна недостатъчност. Тези съобщения подсилват значението на стриктното спазване на ежемесечното проследяване на чернодробната функция по време на лечението с Бозентан SDZ (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], открито проучване с 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 зачеряване (21%), главоболие и абнормни чернодробни функционални изследвания (всяко по 16%).

Сборен анализ на неконтролирани педиатрични проучвания, проведени при БАХ с бозентан 32 mg диспергиращи се таблетки (FUTURE ½, 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 пациенти 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 инфекции, 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 седмица). 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 пациента под 2 години, включително 6 пациенти между 3 месеца и 1 година. Нежелани събития на чернодробни нарушения и анемия/намален хемоглобин са настъпили съответно 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 бозентан и плацебо е била, съответно, 4,5 дни (диапазон 0,5–10,0 дни) и 4,0 дни 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, дозозависими повишавания на чернодробните аминотрансферази обикновено са възниквали през първите 26 седмици от лечението, като обикновено са се развивали постепенно и са били главно безсимптомни. По време на периода след пускане на пазара са съобщени редки случаи на цироза на черния дроб и чернодробна недостатъчност.

Механизмът на тази странична реакция не е ясен. Това повишаване на аминотрансферазите е възможно да се преодолее спонтанно докато продължава лечението с поддържаща доза Бозентан SDZ, или след намаляване на дозата, но може да бъде необходимо прекъсване или спиране на лечението (вж. точка 4.4).

При 20-те интегрирани плацебо контролирани проучвания, повишаването на чернодробните аминотрансферази  $\geq 3$  пъти горната граница на нормата (ГГН) е наблюдавано при 11,2% от приемащите бозентан пациенти, в сравнение с 2,4% от приемащите плацебо пациенти. Повишения до  $\geq 8 \times$  ГГН е наблюдавано при 3,6% от пациентите, лекувани с бозентан и 0,4% от приемащите плацебо пациенти. Повишенията на аминотрансферазите са били свързани с повишаване на билирубина ( $\geq 2 \times$  ГГН) без



данни за обструкция на жълчните пътища 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 аминотрансферази  $\geq 3 \times \text{ГГН}$  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 аминотрансферази  $\geq 3 \times \text{ГГН}$  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 проучване 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/рисък за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### **4.9 Предозиране**

Бозентан е прилаган в единична доза до 2 400 mg при здрави индивиди и до 2 000 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.

Високото предозиране може да доведе до силно изразена хипотония, изискваща активно поддържане на сърдечносъдовата система. В периода след пускане на пазара има съобщение за предозиране с 10 000 mg Бозентан SDZ, приет от един юноша. Той е имал симптоми на гадене, повръщане, хипотония, световъртеж, потене и замъглено виждане. Възстановил се е напълно за 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, ATC код: C02KX01

### Механизъм на действие

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

Неврохормонът ендотелин-1 ( $ET-1$ ) е един от най-мощните известни вазоконстриктори и може да предизвика фиброза, клетъчна пролиферация, сърдечна хипертрофия и ремоделиране, и може да причини възпаление. Тези ефекти се медиират от свързването на ендотелина с  $ET_A$  и  $ET_B$  рецепторите, разположени в клетките на ендотела и гладката мускулатура на съдовете. Концентрациите на  $ET-1$  в тъканите и плазмата се повишават при някои сърдечносъдovi заболявания и заболявания на съединителната тъкан, включително БАХ, склеродермия, остра и хронична сърдечна недостатъчност, исхемия на миокарда, системна хипертония и атеросклероза, което предполага патогенната роля на  $ET-1$  при тези заболявания. При БАХ и сърдечна недостатъчност, в отсъствието на ендотелин рецепторен антагонизъм, повишените концентрации на  $ET-1$  са силно свързани с тежестта и прогнозата на тези заболявания.

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

### Ефикасност

#### *Модели на животни*

Модели на животни на белодробна хипертония показват, че хроничното перорално приложение на бозентан намалява белодробното съдово съпротивление и обръща хипертрофията на белодробните съдове и дясната камера на сърцето. При модели на животни 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, многоцентрови, 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 лечение с 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. Контролната група 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. Коригираното с плацебо увеличаване на изминатото разстояние в сравнение с изходното ниво 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 дневно и 250 mg два пъти дневно



пъти дневно, не са статистически значими, но има тенденция към подобряване на физический 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 реагиращите на лечението пациенти, 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 подобреие, 22 са били стабилизириани и 7 са се влошили. От 22-та пациенти, стабилизириани на 8-та седмица, 6 са имали подобреие 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.

Инвазивните хемодинамични параметри са оценени само в първото проучване. 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 наблюдавано намаляване на симптомите на БАХ. Изследването на диспнеята по време на тестовете с ходене показва подобреие 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 на 28-та седмица (10,7% срещу 37,1%, съответно;  $p = 0,0015$ ) в сравнение с плацебо.

При рандомизирано, двойно-сляпо, многоцентрово, плацебо контролирано проучване (AC-052-364 [EARLY]), 185 пациенти с БАХ функционален клас II по СЗО (средно разстояние 435 метра, изминати за 6 минути на изходно ниво) са получавали бозентан 62,5 mg два пъти дневно в продължение на 4 седмици, след което са лекувани със 125 mg два пъти дневно ( $n = 93$ ) или плацебо ( $n = 92$ ) в продължение на 6 месеца. Включените пациенти с БАХ 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 изминато разстояние за 6 минути на шестия месец, сравнени с плацебо. Таблицата по-долу илюстрира анализа на предварително определения протокол.

	БСС/PVR (dyn/sec/cm <sup>5</sup> )		Ходене 6 минути, Разстояние (м)	
	Плацебо ( $n = 88$ )	Бозентан ( $n = 80$ )	Плацебо ( $n = 91$ )	Бозентан ( $n = 86$ )
Изходно ниво (Baseline (BL)); средно (mean (SD))	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Промяна спрямо BL; средно SD	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Ефекти от лечението	-22.6%			19



95% доверителни граници (CL)	-34, -10	-4, 42
р-стойност	< 0,0001	0,0758

CL = интервал на доверителност

БСС= белодробно съдово съпротивление

PVR = pulmonary vascular resistance

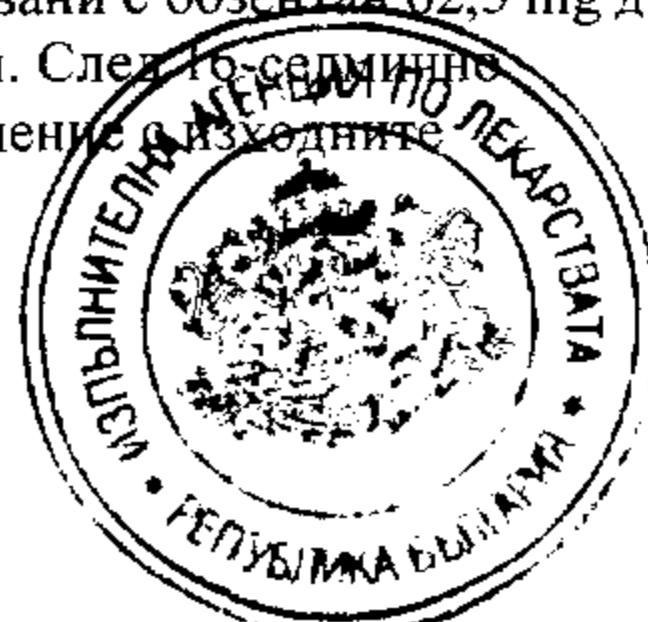
SD- стандартна девиация

Лечението с бозентан се свързва с намаление на честотата на клинично влошаване, определено като прогресия на симптомите, хоспитализация поради БАХ и смърт в сравнение с плацебо (пропорционално намаление на риска 77%, 95%, доверителен интервал [CI] 20% - 94%,  $p = 0,0114$ ). Ефектът от лечението е проследен чрез подобреие 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 плацебо групата. Само един смъртен случай е настъпил при всяка група през шест месечния период на двойно-сляпото проучване, поради което не може да се направи заключение за преживяемостта.

Данните за продължителен период от време са събрани от всичките 173 пациенти, които са лекувани с бозентан в контролираната фаза и/или са преминали от плацебо на бозентан по време на отвореното разширено проучване EARLY. Средната продължителност на експозицията на лечението 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 са могли да получат допълнително лечение за БАХ, както се изисква през отвореното продължение на проучването. По-голямата част от пациентите са диагностиирани с идиопатична или наследствена БАХ (61%). Като цяло, 78% от пациентите са останали с функционален клас II според класификацията на СЗО. Оценките на Kaplan-Meier за преживяемост са съответно 90% и 85% на 3-тата и 4-тата година от започване на лечението. В същите точки от време, 88% и 79% от пациентите са продължили без влошаване на БАХ (определен като смърт по всяка причина, трансплантация на бял дроб, атриална септостомия или започване на интравенозно или подкожно простаноидно лечение). Относителният принос на предхождащото лечение с плацебо по време на двойно-сляпата фаза и на други лекарства, чийто прием е започнат по време на продължението на проучването не е известен.

В проспективно, многоцентрово, 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 получавали 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 дясноляв, двойно насочващ шънт). Основната цел е била да се докаже, че бозентан не влошава хипоксемията. След 16 седмици, в групата на бозентан средното кислородно насищане се повишава с 1,0% (95%, доверителен интервал – 0,7%-2,8%), в сравнение с групата на плацебо ( $n = 17$ ), което показва, че бозентан не влошава хипоксемията. Средното белодробно съдово съпротивление е значително намалено в групата на бозентан (като преобладаващият ефект е наблюдаван в подгрупата 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 физическия капацитет. 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.

Проведено е отворено, несравнително проучване (AC-052-362 [BREATHE-4]) при 16 пациенти с БАХ, функционален клас III по СЗО, свързана с HIV инфекция. Пациентите са лекувани с бозентан 62,5 mg два пъти дневно за 4 седмици, след което 125 mg два пъти дневно още 12 седмици. След 16 седмици лечение е отчетено значително подобреие във физическия капацитет, в сравнение с изходните



стойности: средното повишаване на разстоянието при 6-минутния тест с ходене е 91,4 метра, в сравнение с 332,6 метра средни изходни стойности ( $p < 0,001$ ). Не могат да бъдат направени съществени изводи относно ефектите на бозентан върху ефективността на антиретровирусната терапия (вж. също точка 4.4).

Няма проучвания, които да доказват благоприятните ефекти от лечението с Бозентан SDZ върху преживяемостта. Обаче, 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 разширени проучвания. Средната продължителност на експозицията на бозентан е  $1,9 \text{ години} \pm 0,7 \text{ години}$ ; (минимум: 0,1 години; максимум: 3,3 години) и пациентите са наблюдавани средно  $2,0 \pm 0,6 \text{ години}$ . Повечето от пациентите са диагностицирани с първична белодробна хипертония (72%) и с III функционален клас по C3O (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 БАХ, вторична на системна склероза. Оценките може да са повлияни от започването на лечение с епопростенол при 43/235 пациенти.

#### *Проведени проучвания при педиатрична популация с белодробна артериална хипертония*

##### BREATHE-3 (AC-052-356)

Филмирани таблетки бозентан е оценявани в отворено, неконтролирано проучване при 19 педиатрични пациенти с БАХ от 3 до 15 години. Това проучване е създадено предимно като фармакокинетично проучване (вж. точка 5.2). Пациентите са имали първична белодробна хипертония (10 пациенти) или БАХ (9 пациенти) и функционален клас II, според класификацията на C3O ( $n = 15$ , 79%) или клас III ( $n = 4$ , 21%) на изходното ниво. Пациентите са разделени на три групи, в зависимост от телесното тегло, и им е прилаган бозентан приблизително  $2 \text{ mg/kg}$  два пъти дневно, в продължение на 12 седмици. Половината от пациентите от всяка група вече са били лекувани интравенозно с епопростенол, като дозата на епопростенол не е променяна по време на проучването.

Хемодинамиката е изследвана при 17 пациента. Средното повишаване на сърдечния индекс от изходното ниво на проучването е  $0,5 \text{ l/min/m}^2$ , намаляването на средното белодробно артериално налягане е средно  $8 \text{ mmHg}$ , а намаляването на БСС е средно  $389 \text{ dyn sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ . Тези подобрения на хемодинамиката от изходното ниво на проучването са сходни със или без едновременното прилагане на епопростенол. Промените в параметрите на теста с натоварване на 12-та седмица от началото на проучването са много променливи 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  $4 \text{ mg/kg}$  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 C3O ( $n = 23$ , 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  $4 \text{ mg/kg}$  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 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 общая преживяемост по Kaplan-Meier на 91,0% по лекарства.

##### FUTURE 3 (AC-052-373)



При това отворено, рандомизирано проучване с диспергиращи се таблетки бозентан 32 mg, 64 педиатрични пациенти 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  $\geq 2$  до 11 години, 15 (23,4%) са били между 1 и 2 години, и 6 (9,4%) са били между 3 месеца и 1 години. 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%), свързана с корективна сърдечна интервенция (38%) и БАХ- свързана с наследствено сърдечно заболяване, характеризиращо се със системно-пулмонални шънтovе, включително синдрома на Айзенменгер (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 фосфодиестеразен инхибитор тип-5 [сildenafil] [35,9%], само с бозентан [10,9%] и с комбинация от бозентан, илопрост и sildenafil при [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, трансплантиация на бял дроб или хоспитализация заради влошаване на БАХ) след 24 седмици е съответно 96,9% и 96,7% в групите с два пъти дневно и с 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 (ПБХН)*

#### FUTURE 4 (AC-052-391)

Това е двойносляло, плацебо-контролирани, рандомизирано проучване при доносени и недоносени новородени (гестационна възраст 36-42 седмица) с ПБХН. 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 (определен като необходимост от екстракорпорална мембрания оксигенация [ЕКМО] или започване на алтернативен пулмонален вазодилататор) 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% доверителен интервал [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 многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно групово проучване на бозентан в сравнение с плацебо при 33 пациенти с тежка БАХ, които са получавали съществаща терапия с епопростенол. AC-052-356 е отворено, неконтролирано проучване; като 10 от 19-те педиатрични пациенти са били на съществаща 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 педиатричната популация и от възрастните. Клиничната полза от комбинацията не е доказана.

### *Системна склероза с дигитална язвена болест*

Проведени са две рандомизирани, двойно-слепи, многоцентрови, 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 към 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 проучване AC-052-331, по време на 24-седмично двойно-сляпо лечение, съответно същите показатели са 1,9 спрямо 2,9 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 наблюдаван ефект на бозентан върху времето за заздравяване на дигиталните язви.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

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



При здрави индивиди, фармакокинетиката на бозентан е зависима от дозата и времето. Клирънсът и обемът на разпределение намаляват с повишаване на интравенозните дози и се увеличават с времето. След перорално приложение, системната експозиция е пропорционална на дозата до 500 mg. При по-високи перорални дози, максималната концентрация ( $C_{max}$ ) и площта под кривата (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 в голяма степен (> 98%) с плазмените протеини, главно с албумина. Бозентан не прониква в еритроцитите.

Установен е обем на разпределение ( $V_{ss}$ ) от около 18 литра след интравенозна доза от 250 mg.

### Биотрансформация и елиминиране

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

При многократно дозиране, плазмените концентрации на бозентан намаляват постепенно до 50%–65% от тези, наблюдавани след прилагане на единична доза. Това намаляване вероятно се дължи на автоиндукция на метаболизиращите чернодробни ензими. Стационарните плазмени нива се достигат в рамките на 3–5 дни.

Бозентан се елиминира посредством жълчна 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 жълчката. При възрастни пациенти, експозицията на активния метаболит е по-висока от тази при здрави индивиди. При пациенти с данни за наличие на холестаза, експозицията на активния метаболит може да е повищена.

Бозентан е индуктор на CYP2C9 и CYP3A4, като е възможно да е индуктор също на CYP2C19 и на Р-гликопротеина. *In vitro*, бозентан потиска експортната помпа на жълчните соли в хепатоцитни култури. *In vitro* данните 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 повиши 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 ограничните 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  $2 \text{ mg/kg}$  два пъти дневно. При това проучване, експозицията на бозентан намалява с времето по начин, съответстващ на известните автоиндуционни свойства на бозентан. 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)  $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$ , и са по-ниски от стойността 8 149 (47)  $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$ , наблюдавана при възрастни пациенти с БАХ, получаващи 125 mg два пъти дневно. При стабилно плазмено ниво, системната експозиция 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 педиатрични пациенти с БАХ на възраст от 2 до 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  $\text{mg/kg}$  ( $\text{AUC}_{\infty}$ : 3 577  $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$  и 3 371  $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$  съответно с  $2 \text{ mg/kg}$  два пъти дневно и  $4 \text{ mg/kg}$  два пъти дневно). Средната експозиция на бозентан при тези педиатрични пациенти е около половината от експозицията при възрастни пациенти при поддържаща доза от 125 mg два 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  $2 \text{ mg/kg}$  два пъти дневно е сравнима с тази при проучването FUTURE 1. При цялостната популация ( $n = 31$ ),  $2 \text{ mg/kg}$  два пъти дневно са довели до дневна експозиция 8 535  $\text{ng h/ml}$ ;  $\text{AUC}_{\infty}$  е 4 268  $\text{ng h/ml}$  (CV: 61%). При пациенти на възраст между 3 месеца и 2 години, дневната експозиция е 7 879  $\text{ng h/ml}$ ;  $\text{AUC}_{\infty}$  е 3 939  $\text{ng h/ml}$  (CV: 72%). При пациенти на възраст между 3 месеца и 1 година ( $n=2$ ),  $\text{AUC}_{\infty}$  е 5 914  $\text{ng h/ml}$  (CV: 85%) и при пациенти на възраст между 1 и 2 години ( $n=7$ ),  $\text{AUC}_{\infty}$  е 3 507  $\text{ng h/ml}$  (CV: 70%). При пациенти над 2 години ( $n = 22$ ) дневната експозиция е 8 820  $\text{ng h/ml}$ ;  $\text{AUC}_{\infty}$  е 4 410  $\text{ng h/ml}$  (CV: 58%). Прилагането на бозентан  $2 \text{ mg/kg}$  три пъти дневно не е повишило експозицията, дневната експозиция е 7 275  $\text{ng h/ml}$  (CV: 83%,  $n = 27$ ).

Въз основа на находките при проучванията BREATHE-3, FUTURE 1 и FUTURE 3, изглежда, че експозицията на бозентан достига плато на площта под кривата при по-ниски дози при педиатрични пациенти, отколкото при възрастни и че дози над  $2 \text{ mg/kg}$  два пъти дневно ( $4 \text{ mg/kg}$  два пъти дневно или  $2 \text{ mg/kg}$  три 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 повишили бавно и непрекъснато през първия дозов интервал, което е довело до ниска експозиция ( $\text{AUC}_{0-12}$  в цяла кръв: 164  $\text{ng h/ml}$ ,  $n = 7$ ). При стационарно състояние,  $\text{AUC}_{\infty}$  е било ,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 от 0,6.

Последствията от тези находки по отношение на хепатотоксичността не са известни. Полът и едновременното прилагане на интравенозен епопростенол не оказват значителен ефект върху фармакокинетиката на бозентан.

Чернодоброно увреждане



При пациенти с леко увреждане на чернодробната функция (клас А по *Child-Pugh*), 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.

Ефектът на умерено увредена чернодробна функция (*Child-Pugh* клас В) 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 В чернодробно увреждане и 3 пациенти с БАХ, свързана с други причини и нормална чернодробна функция. При пациенти с *Child-Pugh* клас В чернодробно увреждане, средната (95% CI) AUC в стационарно състояние на бозентан е била 360 (212-613) ng.h/mL, т.e. 4,7 пъти по-висока, а средната (95% CI) AUC на активния метаболит Ro 48-5033 е 106 (58,4-192) ng h/ml, т.e. 12,4 пъти по-висока, отколкото при пациенти с нормална чернодробна функция (бозентан: средна стойност [95% CI] AUC : 76,1 [9,07-638] ng h/ml; Ro 48-5033: средна стойност [95% CI] AUC 8,57 [1,28-57,2] ng 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 В).

Фармакокинетиката на бозентан не е проучвана при пациенти с чернодробно увреждане *Child-Pugh* клас С. Бозентан SDZ е противолоказан при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, т.e *Child-Pugh* клас В или С (вж. точка 4.3).

#### *Бъбречно увреждане*

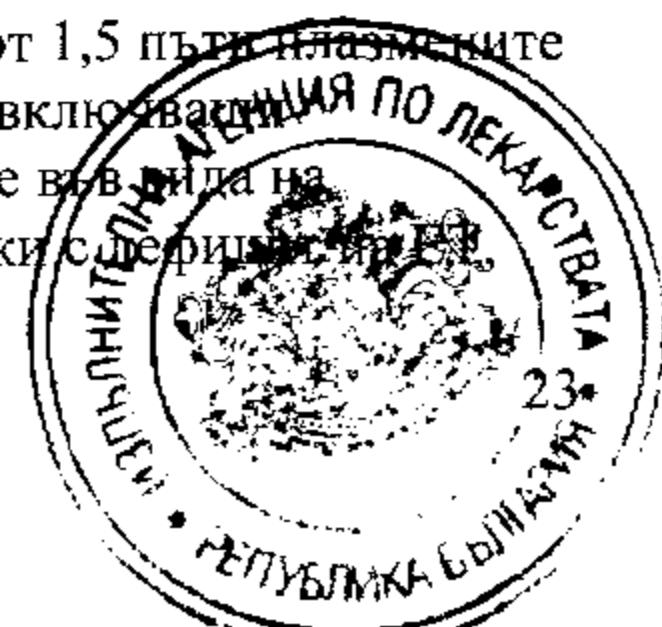
При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15–30 mL/min.), плазмените концентрации на бозентан намаляват с приблизително 10%. Плазмените концентрации на метаболитите на бозентан се повишават около 2 пъти при тези пациенти, в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Не се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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

2-годишно проучване на канцерогенността при мишки показва повишена честота на комбинирани случаи на хепатоцелуларни аденоци и карциноми при мъжки, но не и при женски мишки, при плазмени концентрации от около 2 до 4 пъти по-високи от плазмените концентрации, достигани при терапевтични дози при хора. При пълхове, пероралното прилагане на бозентан за период от 2 години причинява малко, значимо повишаване на честотата на комбинирани случаи на тиреоидни, фоликулоцелуларни аденоци и карциноми на щитовидната жлеза при мъжки, но не и при женски пълхове, при плазмени концентрации от около 9 до 14 пъти по-високи от плазмените концентрации, достигани при терапевтични дози при хора. Тестовете за генотоксичност при бозентан са отрицателни. Има доказателства за лек дисбаланс на тиреоидните хормони, причинен от бозентан при пълхове. Въпреки това няма доказателства за повлияване функциите на щитовидната жлеза (тироксин, тиреоид-стимулиращ хормон (TSH)) от бозентан при хора.

Не е известен ефектът на бозентан върху митохондриалната функция.

Доказано е, че бозентан е тератогенен при пълхове 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 големи съдове, са дозозависими. Приликите във вида на малформациите, наблюдавани при другите ET рецепторни антагонисти и при мишки слериди, са характерни за тератогените ефекти на бозентан.



свидетелства за ефект на класа лекарства. Трябва да се вземат подходящи предпазни мерки при жени с детероден потенциал (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, нито върху способността за чифтосване или фертилитет, при експозиции, надвишаващи съответно 21 и 43 пъти очакваното терапевтично ниво при хора, нито е имало и нежелани реакции върху развитието на предимплантационния ембрион или имплантацията.

Леко повищена 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 на 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 царевично нишесте

Натриев нишестен гликолат тип А

Повидон К30

Полоксамер 188

Силициев диоксид, колоиден безводен

Глицеролов дигексанат

Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие:

Опадри оранжево 21K23007:

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Етилцелулоза

Триацетин (E 1518)

Талк (E 553b)

Жъlt железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

Черен железен оксид (E172)



## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изиска специални условия на съхранение.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Филмирани таблетки са опаковани в PVC/PVDC/алуминиево фолио и поставени в картонена кутия.

Видове опаковки:

14, 56 или 112 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz d.d.  
Verovškova 57,  
1000 Ljubljana  
Словения

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. № 20160216

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

Дата на първо РУ: 28.06.2016

Дата на последно подновяване на РУ: 12.05.2021

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

09/2022

