ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20240158
Разрешение №
BG/MA/MP - 73213 / 21-10-2026
Одобрение № /

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бозентан Зентива 125 mg филмирани таблетки
Bosentan Zentiva 125 mg film-coated tablets

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа бозентан monohydrate (*bosentan monohydrate*), еквивалентен на 125 mg бозентан*(bosentan)* .

За пълен списък на помощните вещества, виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бозентан Зентива 125 mg: елипсовидни, двойноизпъкнали, светлооранжеви филмирани таблетки с дължина прибл. 11 mm и широчина прибл. 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. Ефективността е доказана 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

Наблюдавани са и някои подобрения при пациенти с белодробна артериална хипертония, функционален клас по СЗО II (вж. точка 5.1).

Бозентан Зентива е показен също за намаляване на броя на новопоявили се дигитални язви при пациенти със системна склероза, както и в хода на заболяването от дактилна язвена болест (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Белодробна артериална хипертония
Лечението трябва да бъде назначавано и проследявано единствено от лекар с опит в лечението на БАХ.
В опаковката е включен сигнална карта за пациента, предоставяща важна информация за безопасността, с която пациентите трябва да бъдат запознати преди и по време на лечението с Бозентан Зентива.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Педиатрична популация

Педиатричните фармакокинетични данни показват, че плазмените концентрации бозентан при деца с белодробна артериална хипертония на възраст от 1 години до 15 години са били средно по-ниски, отколкото при възрастни пациенти и не са се повишили с повишаване на дозата на Бозентан Зентива над 2 mg/kg телесно тегло или при увеличаване на честота на дозата от два пъти дневно до три пъти дневно (вж. точка 5.2). Повишаването на дозата или честотата на прием на дозата вероятно няма да доведе до допълнителни клинични ползи.

Въз основа на тези фармакокинетични резултати, когато се прилага при деца с белодробна артериална хипертония на възраст 1 година и по-големи, препоръчваната начална и поддържаща доза е 2 mg/kg сутрин и вечер.

При новородени с персистираща белодробна хипертония на новороденото (ПБХН), ефектът от бозентан не е доказан при стандартно полагане на медицински грижи. Не могат да се направят препоръки за дозировката (вж. точки 5.1 и 5.2).

Бозентан Зентива не трябва да се прилага при деца с телесно тегло под 31 kg и трябва да се използва алтернативен продукт, съдържащ бозентан.

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 Зентива (таргетна доза най-малко 4 седмици), трябва да се мисли за алтернативна терапия. Все пак, някои пациенти, които след 8-седмично лечение с Бозентан Зентива 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 Зентива (т.е., след няколко месечно лечение), трябва да се направи преоценка на лечението. Някои пациенти с незадоволителен отговор на 125 mg Бозентан Зентива 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).

Прекратяване на лечението

Опитът с рязкото спиране на Бозентан Зентива 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 Зентива, това трябва да стане постепенно, докато се въвежда алтернативната терапия.

Системна склероза при персистираща дактилна язвена болест

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

В опаковката е включена сигнална карта за пациента, предоставяща важна информация за безопасност, която пациентите трябва да знаят преди и по време на лечението с Бозентан Зентива.

Възрастни

Лечението с Бозентан Зентива трябва да се започне с доза от 62,5 mg два пъти дневно в продължение на 4 седмици и след това се увеличава до достигане на поддържаща доза от 125 mg два пъти дневно. Същите препоръки се отнасят за повторното включване на Бозентан Зентива 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 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 данни за безопасността и ефективността на лечението при пациенти на възраст под 18 години. Няма налични фармакокинетични данни за Бозентан Зентива при малки деца с това заболяване.

Специални популации
Чернодробно увреждане
Бозентан Зентива е противопоказан при пациенти с умерена до тежка чернодробна дисфункция (виж точки 4.3, 4.4 и 5.2). При пациенти с леко чернодробно увреждане (т.е. Child-Pugh клас А) 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 корекция на дозата при пациенти на възраст над 65 години.

Начин на приложение

Таблетките се приемат през устата сутрин и вечер, със или без храна. Филмираните 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. Child-Pugh клас В или С (вж. точка 5.2)
- Базови стойности на чернодробните аминотрансферази, т.е., аспартат аминотрансфераза (AST) и / или аланин аминотрансфераза (ALT), по-голямо от 3 х над горната нормална граница (ГГН; вж. точка 4.4)
- Едновременен прием на циклоспорин А (виж 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 прием

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.
Бозентан Зентива трябва да се приема само ако системното систолично кръвно налягане е по-високо от 85 mmHg.
Не е доказано, че бозентан има благоприятен оздравителен ефект върху съществуващи дактилни язви.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Чернодобрна функция

Свързаното с бозентан повишаване на чернодробните аминотрансферази, т.е., аспартат и аланин аминотрансферази (AST и/или ALT), е дозозависимо. Промените в чернодробните ензими обикновено възникват през първите 16 седмици от лечението (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 цитолиза с възможно тежко увреждане на черния дроб, както и имунологичен механизъм. Съобщавани са редки случаи на автоимунен хепатит с латентен период от няколко месеца до години. 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 трансаминази трябва да се измерват преди започване на лечението, а след това на всеки един месец, за срока на лечението с Бозентан Зентива. Освен това, нивата на чернодробните трансаминази трябва да се измерват 2 седмици след всяко увеличение на дозата.

Препоръки в случай на повишаване на ALT / ACAT

Нива на ALT/AST	**Препоръки за лечение и проследяване**
> 3 и ≤ 5 × ULN	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 Зентива или да се спре прилагането на Бозентан Зентива (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 Зентива, според описаните по-долу условия.
> 5 and ≤ 8 × ULN	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 Зентива, според описаните по-долу условия.
> 8 × ULN	Лечението трябва да бъде прекратено без да се обсъжда повторно включване на Бозентан Зентива.

В случай на свързана с лечението клинична симптоматика на чернодробно увреждане или автоимунен хепатит, 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 Зентива.**

Повторно включване на лечението

Повторно включване на лечението с Бозентан Зентива трябва да се обсъжда, само ако потенциалните ползи от 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 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 норма

Концентрации 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, 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 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 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 Зентива 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 Зентива.
- 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 вено-оклузивна болест
Има съобщения за случаи на белодробен оток при употребата на вазодилататори (главно простациклини) от пациенти с белодробна вено-оклузивна 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 вено-оклузивна болест. В постмаркетинговия период е имало редки съобщения за белодробен оток при пациенти, лекувани с бозентан, при които е имало съмнения за белодробна вено-оклузивна болест.

Пациенти с белодробна артериална хипертония със съпътстваща левокамерна недостатъчност
Не е провеждано специфично проучване при пациенти с белодробна хипертония и съпътстваща левокамерна дисфункция. Обаче 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 AC-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 хемоглобина и по-честата 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 или да 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 Зентива.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 Зентива при пациенти, които се нуждаят от ритонавир-активирани протеазни инхибитори, поносимостта на пациента към Бозентан Зентива трябва внимателно да се следи, като се обърне особено внимание, в началото на въвеждащата фаза, на риска от хипотония и на чернодробните функционални тестове. Повишеният риск от чернодробна 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 индуциращия 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 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 Зентива и циклоспорин А е противопоказана (вж. точки 4.3 и 4.5).
Едновременната употреба на Бозентан Зентива с глибенкламид, флуконазол и рифампицин не се препоръчва. За повече подробности виж точка 4.5.
Едновременното прилагане на Бозентан Зентива, както с инхибитор на CYP3A4, така и с инхибитор на CYP2C9 трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Помощни вещества
Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на единична доза таблетка, което означава по същество „без 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 *ин витро* предполагат и индукция на CYP2C19. Следователно, плазмените концентрации на веществата, които се метаболизират от тези изоензими, ще бъдат понижени при едновременното прилагане на Бозентан Зентива. 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 Зентива.
Бозентан се метаболизира от CYP2C9 и CYP3A4. Инхибирането на тези изоензими може да увеличи концентрацията на бозентан в плазмата (виж кетоконазол). Влиянието на CYP2C9 инхибитори върху концентрацията на бозентан не е проучено. Тази комбинация трябва да се използва 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 Зентива 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 Зентива с циклоспорин А (инхибитор на калциневрин) е противопоказано (вж. точка 4.3). При едновременното прилагане, началните плазмени

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 медиираното 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 Зентива 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 пациенти 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 Зентива не се препоръчва. Липсват данни за другите индуктори на CYP3A4, например карбамазепин, фенобарбитал, 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 усилени с ритонавир 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 медиираното 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 последващото понижаване на протеазните инхибитори не може да се изключи. Препоръчва се подходящо

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • ИЗПЪЛНИТЕЛНИ ДИРЕКТОРИ • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

проследяване на HIV 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
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 – 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
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 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 (в началото срещу края на клиничните 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 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 съпътстващото 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 Зентива. Въпреки, че не е доказано с проучвания *ин виво*, подобно повишаване на плазмените концентрации на бозентан се очаква и с другите мощни инхибитори на CYP3A4 (като итраконазол или ритонавир). Но когато се комбинира с инхибитор на CYP3A4, при пациентите, слаби 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
Ограничени данни, получени от проучване (AC-052-356 [BREATHE-3]), в което 19 педиатрични пациенти са получавали комбинацията от бозентан и епопростенол сочат, че след прием на единична, така и след многократни дози, стойностите Cmax и AUC на бозентан са сходни при пациенти на или без непрекъсната инфузия на епопростенол (вж. точка 5.1).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Силденафил
Едновременното прилагане на бозентан 125 mg два пъти дневно (без изменения) със силденафил 80 mg три пъти на ден (без изменения), в продължение на 6 дни, при здрави доброволци, води до намаление с 63% в AUC на силденафил и увеличаване с 50% в AUC на бозентан. Препоръчва се да се подхожда внимателно при назначаване на едновременен прием.

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 на бозентан 500 mg в продължение на 7 дни, два пъти дневно, заедно с дигоксин, намалява AUC, Cmax и Cmin на дигоксин съответно с 12%, 9% и 23%. Механизмът за това взаимодействие може да се дължи на индуцирането на P-гликопротеин. Това взаимодействие е слабо вероятно да има клинична значимост.

Педиатрична популация
Проучвания на взаимодействията са провеждано 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 Зентива е противопоказен при бременност (вж. точка 4.3).

Жени с детероден потенциал
Преди започване на лечение с Бозентан Зентива при жени със 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 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 хормоналните контрацептиви (в това число перорални, инжекционни, трансдермални или под формата на имплантати) като единствен метод на контрацепция, а да използват допълнителен или алтернативен надежден метод на контрацепция. Ако съществува съмнение относно това, какъв съвет да се даде на конкретен пациент, трябва да му се препоръча консултация с гинеколог. Поради съществуващата вероятност от неуспех от прилагането на хормонална контрацепция по време на лечение с Бозентан Зентива и като се има предвид рискът от тежко влошаване на белодробната хипертония при бременност, по време на лечението с Бозентан Зентива се препоръчва да се правят ежемесечни тестове за бременност с цел ранно откриване на бременността.

Кърмене
Данни от съобщение на случай описват наличие на бозентан в кърмата с ниска концентрация. Има недостатъчна информация за ефектите на бозентан при кърмачета. Не може да се изключи риск за кърмачетата. Не се препоръчва да се кърми по време на лечение с Бозентан Зентива.

Фертилитет
Проучванията при животни са показали тестикуларни ефекти (вж. точка 5.3). При клинично проучване, изследващо ефектите на бозентан върху тестикуларната функция при напреднали мъжки пол с БАХ, шест от 24-те субекта (25%) са показали намалена концентрация на сперматозоидите (поне 50%) в сравнение с изходното ниво след 6 месеца лечение с бозентан.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 прекия ефект на Бозентан Зентива върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, Бозентан Зентива 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

При 20 плацебо контролирани проучвания, проведени при различни терапевтични показания, общо 2486 пациенти са приемали бозентан в дневна доза от 100 mg до 2000 mg и 1838 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 (≥ 1/10); чести (≥1 / 100 до <1/10); нечести (≥ 1 / 1 000 до <1/100); редки (≥ 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	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Анемия, понижен хемоглобин (вж точка 4.4)
	Нечести	Тромбоцитопения[1] Неутропения, левкопения[1]
	С неизвестна честота	Анемия или понижаване на хемоглобина, което понякога налага преливане на червени кръвни клетки[1]
Нарушения на имунната система	Чести	Реакции на свръхчувствителност (включващи дерматит, сърбеж и обрив)[2]
	Редки	Анафилаксия и/или ангиоедем[1]
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие[3]
	Чести	Синкоп[1,4]
Нарушения на очите	С неизвестна честота	Замъглено зрение
Сърдечни нарушения	Чести	Сърцебиене[1,4]
Съдови нарушения	Чести	Зачервяване Хипотония[1,4]
Респираторни, гръдни и	Чести	Запушване на носа[1]

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

медиастинални нарушения		
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гастроезофагеална рефлуксна болест Диария
Хепато-билиарни нарушения	Много чести	Абнормни чернодробни функционални тестове (вж. точка 4.4)
	Нечести	Повишени аминотрансферази, свързани с хепатит (включително възможно обостряне на подлежащ хепатит) и/или жълтеница1 (вж. точка 4.4)
	Редки	Цироза на черния дроб, чернодробна недостатъчност[1], автоимунен хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Еритема
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток, задържане на течности[5]

[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.

По време на пост-маркетинговия период са съобщени редки случаи на необяснима цироза на черния дроб след продължително лечение с бозентан при пациенти с множество придружаващи заболавания и терапии с лекарствени средства. Има също редки съобщения за чернодробна недостатъчност и автоимунен хепатит с латентен период от няколко месеца до години. Тези съобщения подсилват значението на стриктното спазване на ежемесечното проследяване на чернодробните функции, докато трае лечението с Бозентан Зентива (вж. точка 4.4)

<u>Педиатрична популация</u>

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%

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 пациентите, 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).

<u>Лабораторни отклонения от нормата</u>
Отклонения в чернодробните изследвания
По време на клиничната програма, дозозависимите повишения на чернодробните аминотрансферази обикновено 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 цироза и недостатъчност на черния дроб.

Механизмът на този страничен ефект не е ясен. Това повишаване на аминотрансферазите може да се преодолее спонтанно, като лечението продължава с поддържаща доза бозентан, или след намаляване на дозата, но може да бъде необходимо прекъсване или спиране на лечението (вж. точка 4.4).

При 20-те обединени плацебо контролирани проучвания, повишаването на чернодробните аминотрансферази ≥ 3 x ГГН е наблюдавано при 11,2% от приемащите бозентан пациенти, в сравнение с 2,4% от приемащите плацебо пациенти. Повишаване до ≥ 8 x 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 (≥ 2 × 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 аминотрансферази ≥ 3 × 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 ≥ 3 × 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 от изходно ниво до под 10 g/dl при 10,0% от пациентите. Не е имало понижаване под 8 g/dl.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев" № 8, 1303 София, тел.: +359 28903417, уебсайт: 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.

Голямото предозиране може да доведе до силно изразена хипотония, изискваща активна подкрепа на сърдечносъдовата система. В периода след пускане на пазара, 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: бозентанът не се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антихипертензивни лекарства, АТХ код: C02KX01

Механизъм на действие
Бозентан е двоен ендотелин рецепторен антагонист (ERA) с афинитет както към ендотелин А, така и към В (ETA и ETB) 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 (ET-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 ETA и ETB рецепторите, разположени в клетките на ендотелиума и гладката мускулатура на съдовете. Концентрациите на ET-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 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 ET пептиди, както за ETA, така и за ETB рецепторите, с малко по-висок афинитет за ETA рецепторите (Ki = 4,1–43 наномола), отколкото за ETB рецепторите (Ki = 38-730 наномола). Бозентан е специфичен антагонист на ET рецепторите и не се свързва с други рецептори.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Ефикасност

Модели на животни

Модели на животни на белодробна хипертония показват, че хроничното перорално приложение на бозентан намалява белодробното съдово съпротивление и дава обратен ход на 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, 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. Контролът 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 подобрение, 22 са били стабилизирани и 7 са се влошили. От 22-та пациенти, стабилизирани на 8-та седмица, 6 са имали подобрение 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 белодробната артериална хипертония. Изследването на диспнеята по време на тестовете с ходене показва подобрение 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 БАХ функционален клас II по СЗО (средно 435 метра, изминати за 6 минути на изходно ниво) са получили 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 изминато разстояние за 6 минути на шестия месец, сравнени с плацебо. Таблицата по-долу илюстрира анализа на предварително определения протокол.

	БСС (dyn.sec/cm^5)		**Дистанция, измината пеша за 6**	
	Плацебо (n=88)	Бозентан (n=80)	Плацебо (n=91)	Бозентан (n=86)
База (BL); средно (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Промяна спрямо базата BL;	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Резултат от лечението	−22.6%		19	
95% CL	−34, −10		-4, 42	
P-стойност	< 0,0001		0,0758	

ДГ = доверителна граница: БСС = Белодробно съдово съпротивление ; SD = стандартно отклонение

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 [ДИ] 20 - 94%, p = 0,0114). Ефектът от лечението е проследен чрез подобрение 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.

Данни 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 продължение на проучването EARLY. Средната продължителност на експозиция на лечение с бозентан е била 3,6 ± 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 3тата и 4тата 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). Сравнителния принос на предхождащото лечение с плацебо в на 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 [illegible] физиология на Айзенменгер, свързана с вродено сърдечно заболяване, са получавали [illegible] 62,5 mg два пъти дневно за 4 седмици, след което 125 mg два пъти дневно за още 12 [illegible] (n = 37, от които 31 са имали предимно десено към ляво двупосочен шънт). Основната цел е да се

докаже, че бозентан не влошава хипоксемията. След 16 седмици, в групата на бозентан средната кислородна сатурация се повишава с 1,0% (95% CI – 0,7%- 2,8%), в сравнение с групата на плацебо (n = 17), 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 ± 2,0 седмици) и като цяло ефикасността е била поддържана.

Отворено, несравнително проучване (AC-052-362 [BREATHE-4]) е проведено при 16 пациенти сБАХ, 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 подобрение 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 благоприятните ефекти върху преживяемостта при лечение с Бозентан Зентива. Но 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 ± 0,7 години (мин.: 0,1 година; макс.: 3,3 години) и пациентите са наблюдавани средно 2,0 ± 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 БАХ, вторична на системна склероза. Оценките може да са повлияни от започването на лечение с епопростенол при 43/235 пациенти.

Проучвания, проведени при деца с БАХ
BREATHE-3 (AC-052-356)
Филмираните таблетки бозентан са оценявани в отворено, неконтролирано проучване при 19 педиатрични пациенти 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, 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 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 l/min./m^2, намаляването на средното белодробно артериално налягане е средно 8 mmHg, а намаляването на БСС е средно 389 dyn·sec·sm^{-5}. Тези подобрения на хемодинамиката от началото 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 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 месеца до 2 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 БАХпри 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 с комбинация от бозентан, илопрост и силденафил при 10,9% от пациентите) 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 двойносляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано проучване при доносени и недоносени новородени (гестационна възраст 36-42 седмици) с ППХН. Пациентите със субоптимален отговор на инхалаторен азотен оксид (inhaled Nitric Oxide, 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 вазодилататор) и за не повече от 14 дни.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 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 декубитални 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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. 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, Cmax 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 в голяма степен (> 98%) с плазмените протеини, главно с албумина. Бозентан не прониква в еритроцитите.

След интравенозна доза от 250 mg е установен обем на разпределение (Vss) от около 18 литра.

Биотрансформация и елиминация
След единична интравенозна доза от 250 mg, освобождаването е 8,2 l/h. Терминалният полуживот на елиминация (t1/2) 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. *Ин витро*, бозентан потиска експортната помпа на жлъчните соли в хепатоцитни култури.

Данните *ин витро* 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 (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 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 mg/kg. (AUCτ: 3,577 ng·h/ml и 3,371 ng·h/ml съответно с 2 mg/kg два пъти дневно и 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, 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; AUCτ 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; AUCτ е 3,939 ng·h/ml (CV: 72%). При пациенти на възраст между 3 месеца и 1 година (n=2), AUCτ е 5,914 ng·h/ml (CV: 85%) и при пациенти на възраст между 1 и 2 години (n=7), AUCτ е 3,507 ng·h/ml (CV: 70%). При пациенти над 2 години (n = 22) дневната експозиция е 8,820 ng·h/ml; AUCτ е 4,410 ng·h/ml (CV: 58%). Прилагането на бозентан 2 mg/kg три пъти дневно не е повишило експозицията, дневната експозиция е 7,275 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 при по-ниски дози при педиатрични пациенти, отколкото при при възрастни и, че дози над 2 mg/kg два пъти дневно (4 mg/kg два пъти дневно или 2 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 повишавали бавно и непрекъснато през първия дозов интервал, което е довело до ниска експозиция (AUC0-12 в цяла кръв: 164 ng·h/ml, n = 11). В стационарното състояние AUCτ е 6,165 ng·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 едновременна 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.

Ефектът 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) ng.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) ng.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] 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 B).

Фармакокинетиката на бозентан не е проучена при пациенти с чернодробно увреждане Child-Pugh клас. Бозентан Зентива 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 бозентана 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 комбинираните 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. Тестовете 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 бозентана при хора.

Не е известен ефектът на бозентана върху митохондриалната функция.

Доказано е, че бозентанът е тератогенен при плъхове при плазмени нива, по-високи от 1,5 пъти плазмените концентрации, достигани при терапевтични дози при хора. Тератогенните ефекти

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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, свидетелства 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 фертилитет, 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 1500 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 царевично нишесте
Натриев нишестен гликолат
Повидон
Глицерол дибехенат
Магнезиев стеарат

Филмиращо покритие:
Поливинил алкохол (E1203)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (E1521)
Талк (E553b)
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални мерки при съхранение

Не се изискват специални мерки.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачни или непрозрачни блистери от PVC/PE/PVDC/алуминий или алуминий/алуминий, хартиена сгъваема кутия, листовка.

Размер на опаковката:
Бозентан Зентива 125 mg: 14, 56, 112 и 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.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy
102 37, Prague 10
Чешка република

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20240138

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

Дата на първо разрешаване: 29.05.2024
Дата на подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

23.04.2026 г.