

UA/19783/01/01
UA/19783/01/02₁
leg 08.12.2022

Додаток I до повідомлення про затвердження зміни № 2020/04302-Z1B

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Бозентан Аккорд 62,5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
Бозентан Аккорд 125 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 62,5 мг бозентану (у вигляді моногідрату).

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 125 мг бозентану (у вигляді моногідрату).

Повний список допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою світлого оранжевого кольору, діаметром близько 6,20 мм з тисненням "IB1" на одній стороні і плоскі з іншого боку.

Таблетки овальної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою світлого оранжевого кольору, довжиною близько 11,00 мм та шириною 5,00 мм з тисненням "IB2" на одній стороні і плоскі з іншого боку.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтичні показання

Лікування легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) для підвищення здатності переносити фізичні навантаження та полегшення симптомів у пацієнтів з III функціональним класом за класифікацією ВООЗ. Ефективність була доведена при:

- Первинній (ідіопатичній і спадковій) легеневій артеріальній гіпертензії.
- Вторинній легеневій артеріальній гіпертензії на тлі склеродермії без значущого інтерстиційного захворювання легень.
- Легеневій артеріальній гіпертензії, пов'язаній з вродженими системно-легеневими шунтами і синдромом Ейзенменгера.

Деяке покращення стану також було показане у пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією II функціонального класу за класифікацією ВООЗ (див. розділ 5.1).

Бозентан також застосовується для зменшення кількості нових виразок пальців у пацієнтів із системним склерозом та активним виразковим ураженням пальців (див. розділ 5.1).

4.2 Спосіб застосування та дози

D. J. Polozhenko

leg

Спосіб застосування

Таблетки слід приймати перорально вранці і ввечері, під час вживання їжі або окремо. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, потрібно ковтати, запиваючи водою.

Дозування

Легенева артеріальна гіпертензія

Лікування препаратом повинен розпочинати та проводити тільки лікар, який має досвід лікування ЛАГ. Попереджувальна картка пацієнта, що містить важливу інформацію щодо безпеки, про яку повинні знати пацієнти, до та під час лікування таблетками Бозентан, надається разом із упаковкою.

Дорослі пацієнти

У дорослих пацієнтів лікування Бозентаном слід починати з дози 62,5 мг 2 рази на добу протягом 4 тижнів, а потім підвищувати до підтримуючої дози 125 мг 2 рази на добу. Такі ж рекомендації стосуються і повторного застосування Бозентану після припинення лікування (див. розділ 4.4).

Пацієнти дитячого віку

Дані фармакокінетичних досліджень у дітей показали, що концентрація бозентану в плазмі крові у дітей віком від 1 до 15 років із ЛАГ була в середньому нижче, ніж у дорослих пацієнтів, і не підвищувалася при збільшенні дози таблеток Бозентану вище 2 мг/кг маси тіла або при збільшенні частоти дозування з двох до трьох разів на добу (див. розділ 5.2). Збільшення частоти дозування, швидше за все, не призведе до додаткової клінічної користі.

Грунтуючись на даних фармакокінетичних досліджень, при застосуванні для дітей з ЛАГ віком від 1 року, рекомендована початкова і підтримуюча доза складає 2 мг/кг вранці і ввечері.

У новонароджених з персистуючою легеневою гіпертензією новонароджених (ПЛГН) не спостерігалось переваг від стандартного лікування бозентаном. Надання рекомендацій щодо дозування не можливе (див. розділи 5.1 і 5.2).

Застосування у випадку погіршення клінічного перебігу ЛАГ

У випадку погіршення клінічного перебігу (наприклад, зменшення пройденої відстані при тесті з 6-хвилинною ходьбою принаймні на 10 % порівняно з результатом перед лікуванням), незважаючи на лікування Бозентаном протягом принаймні 8 тижнів (цільова доза протягом принаймні 4 тижнів), слід розглянути можливість застосування альтернативних методів лікування. Проте у деяких пацієнтів, у яких не відзначалося відповіді після 8 тижнів лікування препаратом, може відзначатися позитивний ефект після додаткових 4-8 тижнів лікування.

У випадку погіршення клінічної картини, незважаючи на лікування Бозентаном (тобто після кількох місяців лікування), лікування слід переглянути. У деяких пацієнтів, які погано реагують на застосування препарату у дозуванні 125 мг 2 рази на добу, може відзначатися деяке підвищення здатності переносити фізичні навантаження при збільшенні дози препарату до 250 мг 2 рази на добу. Слід провести ретельну оцінку співвідношення користь/ризик, враховуючи те, що токсичний вплив на печінку є дозозалежним (див. розділи 4.4 і 5.1).

Д. І. Коломєсєнєв

Вез

Припинення лікування препаратом

Існує обмежений досвід раптового припинення прийому Бозентану у пацієнтів з ЛАГ. Жодних доказових даних щодо гострого ефекту рикошету немає. Однак, для уникнення можливого виникнення несприятливого погіршення клінічної картини внаслідок потенційного «ефекту рикошету», слід розглянути можливість поступового зменшення дози (зменшення дози вдвічі протягом 3-7 днів). Впродовж періоду припинення лікування препаратом рекомендується здійснювати інтенсивний моніторинг.

У випадку прийняття рішення про припинення лікування препаратом його потрібно здійснювати поступово, розпочинаючи в цей час альтернативну терапію.

Системний склероз з активним виразковим ураженням пальців

Лікування препаратом повинен розпочинати та проводити тільки лікар, який має досвід лікування системного склерозу.

Попереджувальна картка пацієнта, що містить важливу інформацію щодо безпеки, про яку повинні знати пацієнти, до та під час лікування таблетками Бозентан, надається разом із упаковкою.

Дорослі пацієнти

Лікування слід розпочинати з дози 62,5 мг двічі на добу протягом 4 тижнів із подальшим збільшенням дози до підтримувальної — 125 мг двічі на добу. Такі ж рекомендації стосуються і повторного застосування бозентану після припинення лікування (див. розділ 4.4)

Досвід з вивчення препарату при цьому показанні обмежений терміном до 6 місяців (див. розділ 5.1).

Необхідно періодично переоцінювати відповідь пацієнта на лікування та його потребу у продовженні терапії. Слід провести ретельну оцінку співвідношення користь/ризик, враховуючи токсичність бозентану для печінки (див. розділи 4.4 і 4.8).

Пацієнти дитячого віку

Немає даних щодо безпеки та ефективності бозентану у пацієнтів віком до 18 років.

Фармакокінетичні дані для бозентану у дітей раннього віку відсутні.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції печінки

У пацієнтів із печінковою недостатністю легкого ступеня (тобто клас А за шкалою Чайлд-П'ю) корекція дози не потрібна (див. розділ 5.2). Препарат протипоказаний пацієнтам із порушеннями функції печінки помірного та важкого ступеня (див. розділи 4.3, 4.4 та 5.2).

Пацієнти з порушенням функції нирок

У пацієнтів з порушенням функції нирок корекція дози не потрібна. У пацієнтів, які перебувають на діалізі, корекція дози не потрібна (див. розділ 5.2).

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів віком від 65 років корекція дози не потрібна.

4.3 Протипоказання

- Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин, що зазначені у розділі 6.1.

Д. І. Коломєска

Вез

- Печінкова недостатність помірного або тяжкого ступеня, тобто клас В або С за шкалою Чайлд-П'ю (див. розділ 5.2)
- Підвищення вихідних рівнів печінкових амінотрансфераз, тобто аспартатамінотрансферази (АСТ) та/або аланінамінотрансферази (АЛТ), більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми (ВМН) (див. розділ 4.4)
- Одночасне застосування циклоспорину А (див. розділ 4.5)
- Вагітність (див. розділи 4.4 та 4.6)
- Жінкам дітородного віку, які не використовують надійні засоби контрацепції (див. розділи 4.4, 4.5 і 4.6)

4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні

Ефективність бозентану не була встановлена у пацієнтів із тяжкою ЛАГ. При погіршенні клінічного стану слід розглянути доцільність переходу до терапії, яка рекомендована при тяжкому ступені захворювання (наприклад, епопростенол) (див. розділ 4.2).

Співвідношення користь/ризик бозентану для пацієнтів із ЛАГ I функціонального класу за класифікацією ВООЗ не встановлено. Бозентан слід призначати тільки в тому випадку, якщо системний систолічний артеріальний тиск перевищує 85 мм рт.ст.

Функція печінки

Асоційоване з бозентаном підвищення рівня печінкових амінотрансфераз, тобто аспартат - та аланінамінотрансфераз (АСТ та/або АЛТ), є дозозалежним. Зміни рівнів печінкових ферментів зазвичай відбуваються протягом перших 26 тижнів лікування, але можуть виникати і пізніше (див. розділ 4.8). Це підвищення може бути частково обумовлене конкурентним інгібуванням виведення солей жовчних кислот з гепатоцитів, проте в розвитку порушення функції печінки ймовірно залучені також інші механізми, які ще до кінця не з'ясовані. Не може бути виключено накопичення бозентану в гепатоцитах, що призводить до цитолізу з потенційно тяжким ураженням печінки, або наявність імунологічного механізму. Ризик дисфункції печінки також може підвищуватися при спільному застосуванні бозентану із лікарськими засобами, що є інгібіторами експортної помпи солей жовчних кислот, наприклад рифампіцином, глібенкламідом і циклоспорином А (див. розділи 4.3 і 4.5), однак дані щодо цього обмежені.

Рівні печінкових амінотрансфераз необхідно визначати перед початком лікування та в подальшому кожного місяця впродовж всього періоду лікування препаратом. Крім цього, рівні печінкових амінотрансфераз повинні визначатися через 2 тижні після будь-якого підвищення дози препарату.

Рекомендації у випадку підвищення АЛТ/АСТ

Рівні АЛТ/АСТ
 > 3 та $\leq 5 \times$ ВМН

Рекомендації щодо лікування та контролю

Результат повинен бути підтверджений повторним тестом на визначення печінкових ферментів; у випадку підтвердження слід приймати індивідуальне рішення щодо того, чи продовжувати застосування препарату, можливо в нижчій дозі, чи припинити його застосування (див. розділ 4.2). Моніторинг рівнів амінотрансфераз повинен продовжуватися принаймні кожні 2 тижні. Якщо рівні амінотрансфераз повертаються до показників, які були перед лікуванням, тоді потрібно розглянути можливість продовжити або відновити лікування препаратом відповідно до

І.Т.Толоженська

Вез

<p>> 5 та ≤ 8 × ВМН</p>	<p>умов, описаних нижче</p> <p>Результат повинен бути підтверджений повторним тестом на визначення печінкових ферментів; у випадку підтвердження потрібно припинити лікування препаратом та здійснювати моніторинг рівнів амінотрансфераз принаймні кожні 2 тижні. Якщо рівні амінотрансфераз повертаються до показників, які були перед лікуванням, тоді потрібно розглянути можливість відновити лікування препаратом відповідно до умов, описаних нижче.</p>
<p>> 8 × ВМН</p>	<p>Лікування слід припинити без розгляду можливості його відновлення.</p>
<p>У випадку супутніх клінічних симптомів ураження печінки, тобто нудоти, блювання, гарячки, болю у животі, жовтяниці, незвичної м'явості або втомлюваності, грипоподібного синдрому (артралгії, міалгії, підвищення температури тіла), лікування слід припинити без розгляду можливості його відновлення.</p>	
<p><u>Відновлення лікування препаратом</u></p> <p>Відновлення лікування препаратом потрібно розглядати тільки у випадку, якщо потенційна користь від лікування бозентаном переважає потенційні ризики і коли рівні амінотрансфераз печінки перебувають у межах, які були перед лікуванням. Рекомендується консультація гепатолога. Відновлення лікування потрібно здійснювати згідно з інструкціями, наведеними у розділі 4.2. Потім рівні амінотрансфераз необхідно перевіряти протягом 3 днів після відновлення лікування, потім ще через 2 тижні, а потім відповідно до наведених вище рекомендацій.</p>	

ВМН = верхня межа норми

Концентрація гемоглобіну

Лікування бозентаном супроводжувалося із дозозалежним зниженням концентрації гемоглобіну (див. розділ 4.8). Згідно з результатами плацебо контрольованих досліджень пов'язане із застосуванням бозентану зниження концентрації гемоглобіну не було прогресуючим і рівень гемоглобіну був стабілізований після перших 4–12 тижнів лікування. Рекомендується перевіряти концентрацію гемоглобіну до початку лікування та кожного місяця протягом перших 4 місяців і кожні 3 місяці – в подальшому. Якщо відбувається клінічно значуще зниження концентрації гемоглобіну, слід провести додаткову оцінку і обстеження для визначення причини і необхідності специфічного лікування. Впродовж післяреєстраційного періоду застосування препарату були повідомлення про випадки анемії, при якій необхідним було проведення трансфузії еритроцитарної маси (див. розділ 4.8).

Жінки дітородного віку

Оскільки бозентан може спричинювати неефективність гормональних контрацептивів, і зважаючи на ризик погіршення легеневої гіпертензії під час вагітності, а також тератогенні ефекти, що спостерігалися при дослідженнях на тваринах:

- лікування препаратом не слід проводити у жінок дітородного віку, за винятком випадків, якщо вони використовують надійні засоби контрацепції, а результат тесту на вагітність перед лікуванням є негативним.
- гормональні контрацептиви не можуть бути єдиним методом контрацепції при лікуванні Бозентаном.
- впродовж лікування препаратом тести на вагітність рекомендується виконувати щомісяця з метою раннього виявлення вагітності.

Д. Т. Голованюк

Вез

Додаткову інформацію див. у розділах 4.5 та 4.6.

Венооклюзивне захворювання легень

У пацієнтів з венооклюзивним захворюванням легень при застосуванні вазодилаторів (переважно простагліклінів) повідомляли про випадки набряку легень. В зв'язку з цим при появі ознак набряку легень при застосуванні бозентану в пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією потрібно розглянути ймовірність наявності асоційованого венооклюзивного захворювання. У післяреєстраційному періоді застосування препарату були рідкісні повідомлення про випадки набряку легень у пацієнтів, які застосовували бозентан та у яких була підозра на венооклюзивне захворювання легень.

Пацієнти із легеневою артеріальною гіпертензією та супутньою лівошлуночковою недостатністю

У пацієнтів з легеневою гіпертензією та супутньою дисфункцією лівого шлуночка специфічних досліджень не проводилося. Однак 1611 пацієнтів (804 пацієнта, які отримували бозентан і 807 пацієнтів, які отримували плацебо) з тяжкою хронічною серцевою недостатністю (ХСН) отримували лікування протягом 1,5 років у плацебо-контрольованому дослідженні (Дослідження АС-052 - 301/302 [1 і 2]). У цьому дослідженні спостерігалася підвищена частота госпіталізації з приводу ХСН протягом перших 4-8 тижнів лікування бозентаном, що могло бути спричинено затримкою рідини в організмі. У цьому дослідженні затримка рідини в організмі проявлялася швидким підвищенням маси тіла, зниженням концентрації гемоглобіну та підвищеною частотою набряків нижніх кінцівок. У кінці цього дослідження не відзначалося жодних відмінностей ні в загальній госпіталізації з приводу серцевої недостатності, ні в летальних випадках між пацієнтами, які отримували бозентан, та пацієнтами, які отримували плацебо. Таким чином, рекомендується здійснювати моніторинг пацієнтів на предмет наявності ознак затримки рідини в організмі (наприклад, набір маси тіла), особливо за наявності супутньої тяжкої систолічної дисфункції. У цьому випадку рекомендується розпочати лікування діуретиками або збільшити дозу діуретиків, які вже застосовують. У пацієнтів з наявністю ознак затримки рідини в організмі перед початком лікування препаратом потрібно розглянути можливість застосування діуретиків.

Легенева артеріальна гіпертензія, асоційована з ВІЛ-інфекцією

Наявний лише обмежений досвід застосування бозентану в рамках клінічних досліджень у пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією, асоційованою з ВІЛ-інфекцією, які отримують лікування антиретровірусними препаратами (див. розділ 5.1). Дані з дослідження взаємодії між бозентаном і комбінації лопінавір+ритонавір у здорових осіб показали підвищення концентрації бозентану в плазмі крові з досягненням максимального рівня впродовж перших 4 днів лікування (див. розділ 4.5). На початку лікування препаратом Бозентан у пацієнтів, яким необхідно застосовувати інгібітори протеази, підсилені ритонавіром, потрібно здійснювати ретельний моніторинг переносимості бозентану на початку ініціальної фази лікування з особливим акцентом на ризик розвитку артеріальної гіпотензії та результати функціональних печінкових тестів. При застосуванні Бозентану одночасно із антиретровірусними препаратами не можна виключати підвищений довгостроковий ризик розвитку гепатотоксичності та гематологічних побічних ефектів. Враховуючи можливість взаємодій, пов'язаних з індукуючим ефектом бозентану на СYP450 (див. розділ 4.5), що може вплинути на ефективність антиретровірусної терапії, у таких пацієнтів повинен також здійснюватися ретельний моніторинг перебігу ВІЛ-інфекції.

Д. І. Голоженська

Фез

Вторинна легенева артеріальна гіпертензія на тлі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ)

Безпека та переносимість бозентану досліджувались у рамках пошукового неконтрольованого 12-тижневого дослідження у 11 пацієнтів із вторинною легеневою артеріальною гіпертензією на тлі тяжкого ХОЗЛ (стадія III за класифікацією GOLD). При цьому спостерігалось збільшення хвилинного об'єму вентиляції легень та зменшення сатурації кисню, а найчастішим небажаним явищем була задишка, яка зникла після припинення лікування бозентаном.

Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами

Одночасне застосування бозентану та циклоспорину А протипоказане (див. розділи 4.3 та 4.5). Одночасне застосування бозентану з глібенкламідом, флуконазолом і рифампіцином не рекомендується.

Докладнішу інформацію див. у розділі 4.5.

Слід уникати одночасного застосування інгібіторів CYP3A4 та інгібіторів CYP2C9 із бозентаном (див. розділ 4.5).

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Бозентан є індуктором ізоферментів цитохрому P450 (CYP) CYP2C9 і CYP3A4. Дані досліджень в умовах *in vitro* свідчать також про індукцію CYP2C19. У зв'язку з цим плазмові концентрації речовин, що метаболізуються за участю цих ізоферментів, будуть знижені при одночасному застосуванні бозентану. При цьому потрібно враховувати ймовірність зниження ефективності лікарських засобів, що метаболізуються за участю цих ізоферментів. Після початку застосування, зміни дозування або припинення лікування препаратом може виникати необхідність у корекції дозування таких лікарських засобів.

Метаболізм бозентану відбувається за участю CYP2C9 і CYP3A4. Інгібування цих ізоферментів може збільшити концентрацію бозентану в плазмі крові (див. пункт про взаємодію із кетоконазолом). Вплив інгібіторів CYP2C9 на концентрацію бозентану не вивчався. Таку комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Флуконазол та інші інгібітори як CYP2C9, так і CYP3A4

Одночасне застосування з флуконазолом, який інгібує головним чином CYP2C9, але в деякій мірі CYP3A4, може призвести до значного підвищення концентрації бозентану в плазмі крові. Застосування такої комбінації не рекомендується. З цієї ж причини не рекомендується одночасне застосування як потужних інгібіторів CYP3A4 (наприклад, кетоконазолу, ітраконазолу або ритонавіру), так і інгібіторів CYP2C9 (наприклад, вориконазолу) із бозентаном.

Циклоспорин А

Одночасне застосування бозентану та циклоспорину А (інгібітора кальциневрину) протипоказане (див. розділ 4.3). При такому супутньому застосуванні початкові мінімальні концентрації бозентану були приблизно у 30 разів вищі порівняно з тими, що спостерігались після застосування лише бозентану. Рівноважні концентрації бозентану в плазмі крові були в 3-4 рази вищими в порівнянні з тими, що спостерігались після застосування одного бозентану. Механізм цієї взаємодії найбільш ймовірно пов'язаний із інгібуванням циклоспорином поглинання бозентану гепатоцитами за участю

Dr. T. Kozlovskiy

Без

транспортного білка. Концентрації циклоспорину А в крові (субстрату СYP3A4) знижуються приблизно на 50 %. Найбільш ймовірно це пов'язано з індукцією СYP3A4 бозентаном.

Такролімус, сиролімус

Одночасне застосування такролімусу або сиролімусу та бозентану у людини не вивчалось, але може призвести до підвищення концентрації бозентану в плазмі крові аналогічно, як і при одночасному застосуванні з циклоспорином А.

Одночасне застосування бозентану може знижувати концентрації в плазмі крові такролімусу і сиролімусу. Тому одночасне застосування бозентану і такролімусу або сиролімусу не рекомендується. У пацієнтів, у яких застосування такої комбінації є необхідним, повинен здійснюватися ретельний моніторинг на предмет небажаних явищ, пов'язаних із бозентаном, та концентрації в крові такролімусу і сиролімусу.

Глібенкламід

Одночасне застосування бозентану 125 мг 2 рази на добу протягом 5 днів знижувало концентрацію глібенкламиду в плазмі крові (субстрату СYP3A4) на 40 % з потенційним значущим зниженням гіпоглікемічного ефекту. Концентрація бозентану в плазмі також знижується на 29 %. Крім того, у пацієнтів, які отримували супутню терапію, відзначалися підвищені рівні амінотрансфераз. І глібенкламід, і бозентан інгібують експортну помпу солей жовчних кислот, чим можна пояснити підвищені рівні амінотрансфераз. Ця комбінація застосовуватися не повинна. Стосовно міжлікарської взаємодії з іншими похідними сульфонілсечовини даних немає.

Рифампіцин

Одночасне застосування 125 мг бозентану 2 рази на добу із з рифампіцином, потужним індуктором СYP2C9 та СYP3A4, протягом 7 днів 9 здоровим пацієнтам, знизило концентрацію бозентану в плазмі крові на 58 %, а в окремих випадках таке зниження концентрацій бозентану могло досягати майже 90 %. У результаті цього при одночасному застосуванні з рифампіцином очікується значне зниження ефекту бозентану. Одночасне застосування рифампіцину і Tracleer (бозентану) не рекомендується. Дані щодо застосування інших індукторів СYP3A4, наприклад карбамазепіну, фенобарбіталу, фенітоїну та препаратів звіробою звичайного відсутні, проте очікується, що одночасне застосування цих препаратів буде призводити до зниження системної експозиції бозентану. При цьому не можна виключати клінічно значуще зниження ефективності.

Лопінавір+ритонавір (та інші інгібітори протеази, підсилені ритонавіром)

Одночасне застосування 125 мг бозентану 2 рази на добу і комбінації лопінавір+ритонавір у дозі 400+100 мг 2 рази на добу протягом 9,5 днів у здорових добровольців призводило до того, що початкові мінімальні концентрації бозентану в плазмі крові були приблизно у 48 разів вищими порівняно з тими, що спостерігалися після застосування одного бозентану. На 9-й день концентрації бозентану в плазмі крові були приблизно в 5 разів вищими порівняно з тими, що спостерігалися при застосуванні лише бозентану. Найбільш ймовірно причиною такої взаємодії є інгібування ритонавіром захоплення бозентану гепатоцитами за участю транспортного білка та інгібування СYP3A4, внаслідок чого кліренс бозентану знижується. При одночасному застосуванні з комбінацією лопінавір+ритонавір або іншими інгібіторами протеази, дія яких підсилюється ритонавіром, слід здійснювати моніторинг переносимості бозентану пацієнтом.

Після одночасного застосування з бозентаном впродовж 9,5 днів експозиція лопінавіру та ритонавіру в плазмі крові була знижена до клінічного незначущого рівня (приблизно на 14 % та 17 % відповідно). Однак, повна індукція бозентаном могла бути не досягнена, і тому

Д. І. Тюлюк

Без

не можна виключати подальше зниження експозиції інгібіторів протеази. Рекомендується відповідний моніторинг терапії проти ВІЛ. Подібні ефекти очікуються і у випадку застосування інших інгібіторів протеази, підсиленими ритонавіром (див. розділ 4.4).

Інші антиретровірусні препарати

Стосовно інших доступних антиретровірусних препаратів не можна дати специфічних рекомендацій у зв'язку з відсутністю даних. Враховуючи виражену гепатотоксичність невірапіну, а також токсичний вплив на печінку бозентану, застосування такої комбінації не рекомендується.

Гормональні контрацептиви

Одночасне застосування 125 мг бозентану 2 рази на добу протягом 7 днів одночасно з одноразовим прийомом орального контрацептиву, що містить норетистерон 1 мг + етинілестрадіол 35 мкг, знижувало АUC норетистерону і етинілестрадіолу на 14 % і 31 % відповідно. Однак, в окремих осіб експозиція знижувалася на 56 % та 66 % відповідно. У зв'язку з цим застосування тільки гормональних контрацептивів, незалежно від способу застосування (оральних, ін'єкційних, трансдермальних або імплантаційних форм), не вважається надійним методом контрацепції (див. розділи 4.4 і 4.6).

Варфарин

Одночасне застосування 500 мг бозентану 2 рази на добу протягом 6 днів знижувало плазмові концентрації як S-варфарину (субстрату CYP2C9), так і R-варфарину (субстрату CYP3A4) на 29 % і 38 % відповідно. На основі клінічного досвіду одночасне застосування бозентану із варфарином у пацієнтів з ЛАГ не призводило до клінічно значущих змін міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) або до необхідності корекції дози варфарину (порівнювали дані на вихідному рівні та наприкінці клінічних досліджень). Крім того, частота корекцій дозування варфарину під час досліджень та у зв'язку зі змінами МНВ або небажані явища були подібними серед пацієнтів, які отримували бозентан, та серед пацієнтів, які отримували плацебо. При застосуванні бозентану немає необхідності у корекції дозування варфарину і подібних пероральних антикоагулянтів, але рекомендується посилений моніторинг МНВ, особливо під час застосування бозентану і в період підвищення дози.

Симвастатин

Одночасне застосування бозентану у дозі 125 мг 2 рази на добу протягом 5 днів знижувало плазмові концентрації симвастатину (субстрату CYP3A4) і його активного метаболіту Р-гідроксикислоти на 34 % і 46 % відповідно. Одночасне застосування симвастатину не впливало на концентрацію бозентану в плазмі крові. Доцільність моніторингу рівнів холестерину та відповідної корекції дозування повинна бути розглянута.

Кетоконазол

Одночасне застосування бозентану у дозі 62,5 мг 2 рази на добу протягом 6 днів та кетоконазолу, потужного інгібітора CYP3A4, збільшило концентрацію бозентану в плазмі крові приблизно в 2 рази. Вважається, що необхідності в корекції дозування бозентану немає. Хоча це і не було продемонстровано дослідженнями в умовах *in vivo*, при застосуванні інших потужних інгібіторів CYP3A4 (таких як ітраконазол чи ритонавір) передбачається подібне підвищення концентрації бозентану в плазмі крові. Однак, у випадку комбінованого застосування з інгібітором CYP3A4 у пацієнтів, у яких метаболізм за участю CYP2C9 є слабким, відзначається ризик більш вираженого підвищення концентрації бозентану в плазмі крові, що може призвести до потенційного розвитку небезпечних побічних явищ.

Д. / Т. Коломєска

Без

Епопростенол

Обмежені дані, отримані в дослідженні AC-052-356 [BREATHE-3], у рамках якого 10 педіатричних пацієнтів отримували комбінацію бозентану та епопростенолу, свідчать, що як після одноразового, так і після багаторазового застосування показники C_{\max} та AUC бозентану були подібними у пацієнтів, яким здійснювали та яким не здійснювали безперервну інфузію епопростенолу (див. розділ 5.1).

Силденафіл

Одночасне застосування бозентану у дозі 125 мг 2 рази на добу (рівноважний стан) із силденафілом у дозі 80 мг 3 рази на добу (рівноважний стан) протягом 6 днів у здорових добровольців призводило до зниження AUC силденафілу на 63 % і збільшення AUC бозентану на 50 %. Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні цих препаратів.

Тадалафіл

Застосування бозентану у дозі 125 мг 2 рази на добу призводило до зменшення системного впливу тадалафілу у дозі 40 мг 1 раз на добу на 42 % і C_{\max} на 27 % після одночасного застосування багаторазових доз. Тадалафіл не впливав на експозицію (AUC і C_{\max}) бозентану або його метаболітів.

Дигоксин

Одночасне застосування бозентану у дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 7 днів із дигоксином призводило до зниження показників AUC, C_{\max} та C_{\min} дигоксину на 12 %, 9 % та 23 % відповідно. Механізмом даної взаємодії може бути індукція Р-глікопротеїну. Малоімовірно, що дана взаємодія є клінічно значущою.

Пацієнти дитячого віку

Дослідження взаємодії проводили тільки у дорослих пацієнтів.

4.6 Фертильність, застосування під час вагітності та годування груддю.Вагітність

Дослідження, проведені на тваринах, свідчать про репродуктивну токсичність (тератогенну, ембріотоксичну, див. розділ 5.3). Відсутні достовірні дані щодо застосування бозентану вагітним жінкам. Потенційний ризик для людини дотепер не встановлено. Бозентан протипоказаний у період вагітності (див. розділ 4.3).

Застосування жінкам дітородного віку

Перед початком лікування препаратом Бозентан у жінок дітородного віку повинна бути підтверджена відсутність вагітності, повинна бути проведена належна консультація щодо надійних методів контрацепції та повинно бути розпочате користування надійними методами контрацепції. Пацієнтки та лікарі, які призначають цей препарат, повинні враховувати те, що у зв'язку із потенційною фармакокінетичною взаємодією бозентан може спричиняти неефективність гормональних контрацептивів (див. розділ 4.5). Тому жінки дітородного віку не повинні застосовувати гормональні контрацептиви (у тому числі оральні, ін'єкційні, трансдермальні або імплантаційні форми) в якості єдиного методу контрацепції, а повинні використовувати додаткові або альтернативні надійні методи контрацепції. У випадку виникнення будь-якого сумніву щодо того, яка порада щодо методу контрацепції повинна бути дана окремій пацієнтці, для консультації рекомендується

Д. І. Колодзеська

Без

залучення гінеколога. Враховуючи можливу неефективність гормональних контрацептивів під час лікування препаратом, а також ризик того, що перебіг легеневої артеріальної гіпертензії значною мірою погіршується під час вагітності, рекомендується щомісяця проводити тести на вагітність упродовж лікування препаратом з метою раннього виявлення вагітності.

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає бозентан у грудне молоко у людини. Годування груддю під час лікування препаратом не рекомендується.

Фертильність

Результати досліджень на тваринах показали вплив на яєчка (див. розділ 5.3). Результати дослідження, в якому вивчали ефекти бозентану на функцію яєчок у чоловіків з легеневою артеріальною гіпертензією, показали, що у 8 з 24 пацієнтів відзначалася знижена концентрація сперми принаймні на 42 % порівняно із вихідним рівнем після 3 або 6 місяців лікування бозентаном. На підставі цих даних, а також даних доклінічних досліджень не можна виключати, що бозентан може мати негативний вплив на сперматогенез у чоловіків. У дітей чоловічої статі після лікування бозентаном не може бути виключений його віддалений вплив на фертильність.

4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спеціальних досліджень з вивченням безпосереднього впливу лікарського засобу на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами не проводилось. Однак, при лікуванні препаратом може виникати артеріальна гіпотензія з такими симптомами як запаморочення, нечіткість зору або синкопе, що може впливати на здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами.

4.8 Побічні реакції.

У рамках 20 плацебо-контрольованих досліджень, проведених при різних терапевтичних показаннях, загалом 2486 пацієнтів отримували лікування бозентаном у добових дозах в діапазоні 100–2000 мг та 1838 пацієнтів отримували плацебо. Середня тривалість лікування становила 45 тижнів. Небажані реакції визначались як явища, які виникали принаймні в 1 % пацієнтів, які застосовували бозентан, та частота яких була принаймні на 0,5 % більшою порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо.

Найчастішими небажаними реакціями є головний біль (11,5 %), набряки/затримка рідини в організмі (13,2 %), відхилення від норми результатів печінкових функціональних тестів (10,9 %) та анемія/зниження рівнів гемоглобіну (9,9 %).

Лікування бозентаном супроводжувалося дозозалежним підвищенням рівнів печінкових амінотрансфераз та зниженням концентрації гемоглобіну (див. розділ 4.4).

Побічні реакції, що спостерігалися у процесі 20 плацебо-контрольованих досліджень і при післяреєстраційному застосуванні бозентану, наведені відповідно до частоти їхнього виникнення з використанням наступної класифікації: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$

Д. І. Головоносенко

Вез

до < 1/10); нечасто (від $\geq 1/1000$ до < 1/100); рідко (від $\geq 1/10\ 000$ до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10 000); частота невідома (не може бути оцінена на основі наявних даних)

У кожній з груп за частотою небажані реакції представлені у порядку зменшення ступеня їхньої серйозності. Клінічно значущих відмінностей між небажаними реакціями в загальній вибірці та при схвалених показаннях не відзначалось.

Система-Орган-Клас	Частота	Побічна реакція
З боку крові та лімфатичної системи	Часто	Анемія, зниження рівня гемоглобіну (див. розділ 4.4)
	Нечасто	Тромбоцитопенія ¹
	Нечасто	Нейтропенія, лейкопенія ¹
	Частота невідома	Анемія або зниження рівня гемоглобіну, що вимагає трансфузії еритроцитарної маси ¹
З боку імунної системи	Часто	Реакції гіперчутливості (включаючи дерматит, свербіж та висипання) ²
	Рідко	Анафілаксія та/або ангіоневротичний набряк ¹
З боку нервової системи	Дуже часто	Головний біль ³
	Часто	Синкопе ^{1,4}
З боку серця	Часто	Посилене серцебиття ^{1,4}
З боку судин	Часто	Гіперемія, артеріальна гіпотензія ^{1,4}
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Часто	Закладеність носа
З боку шлунково-кишкового тракту	Часто	Гастрозофагеальна рефлюксна хвороба Діарея
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Дуже часто	Відхилення від норми результатів печінкових функціональних тестів (див. розділ 4.4)
	Нечасто	Підвищення рівнів амінотрансфераз, асоційоване з гепатитом (включаючи можливе загострення перебігу фонового гепатиту) та/або жовтяниця ¹ (див. розділ 4.4)
	Рідко	Цироз печінки, печінкова недостатність ¹
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто	Еритема
Загальні розлади та реакції в місці введення препарату	Дуже часто	Набряки, затримка рідини в організмі ⁵

Dr J. Palomares

Bez

З боку органів зору	Частота невідома	Нечіткість зору
---------------------	------------------	-----------------

- ¹ Дані, отримані при післяреєстраційному застосуванні препарату, визначення частоти базується на статистичному моделюванні даних, отриманих у рамках плацебо-контрольованих клінічних досліджень.
- ² Про реакції гіперчутливості повідомляли у 9,9 % пацієнтів, які застосовували бозентан, та у 9,1 % пацієнтів, які отримували плацебо.
- ³ Про головний біль повідомляли у 11,5 % пацієнтів, які застосовували бозентан, та у 9,8 % пацієнтів, які отримували плацебо.
- ⁴ Ці типи реакцій можуть бути також пов'язані із фоновим захворюванням.
- ⁵ Про набряки або затримку рідини в організмі повідомляли у 13,2 % пацієнтів, які застосовували бозентан, та у 10,9 % пацієнтів, які отримували плацебо.

У період післяреєстраційного застосування препарату повідомляли про випадки цирозу печінки нез'ясованої етіології після тривалої терапії бозентаном у пацієнтів, у яких було декілька супутніх захворювань та які отримували терапію різними лікарськими засобами. Також були рідкісні повідомлення про розвиток печінкової недостатності. Тому необхідно строго дотримуватися місячного графіка для моніторингу функції печінки на час лікування бозентаном. (див. розділ 4.4).

Пацієнти дитячого віку

Неконтрольовані клінічні дослідження у пацієнтів дитячого віку

Профіль безпеки у першому педіатричному неконтрольованому дослідженні, проведеному із застосуванням таблеток, вкритих плівковою оболонкою (BREATHE-3: n = 19, середній вік 10 років [діапазон 3–15 років], відкрита доза бозентану 2 мг/кг двічі на добу; тривалість лікування 12 тижнів) був аналогічний тому, що спостерігався у ключових дослідженнях у дорослих пацієнтів із ЛАГ. У BREATHE-3 найчастішими небажаними реакціями були гіперемія (21 %), головний біль, і відхилення від норми результатів печінкових функціональних тестів (частота кожної з цих небажаних реакцій – по 16 %).

Об'єднаний аналіз неконтрольованих педіатричних досліджень, проведених при ЛАГ із застосуванням диспергованих таблеток бозентану 32 мг (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Extension), включав загалом 100 дітей, які отримували бозентан 2 мг/кг двічі на добу (n = 33), 2 мг/кг тричі на добу (n = 31) або 4 мг/кг двічі на добу (n = 36). Під час зарахування до дослідження шість пацієнтів були у віці від 3 місяців до 1 року, 15 дітей – від 1 до 2 років і 79 мали від 2 до 12 років. Середня тривалість лікування становила 71,8 тижня (діапазон 0,4–258 тижнів).

Профіль безпеки в цьому об'єднаному аналізі неконтрольованих педіатричних досліджень був аналогічним тому, що спостерігався в основних дослідженнях у дорослих пацієнтів з ЛАГ, за винятком інфекцій, про які повідомлялося частіше, ніж у дорослих (69,0% проти 41,3%). Ця різниця в частоті інфікування частково може бути пов'язана з більш тривалим середнім впливом лікування в педіатричній групі (медіана 71,8 тижня) порівняно з дорослою групою (медіана 17,4 тижні). Найчастішими побічними явищами були: інфекції верхніх дихальних шляхів (25%), легенева (артеріальна) гіпертензія (20%), назофарингіт (17%), пірексія (15%), блювання (13%), бронхіт (10%), абдомінальний біль (10%) і діарея (10%). Не було відповідної різниці в частоті побічних явищ між пацієнтами віком від 2 років; однак це базується на даних лише 21 дитини віком до 2 років, у тому числі 6 пацієнтів у віці від 3 місяців до 1 року. Побічні явища у вигляді аномалій печінки та анемії/зниження

Д. І. Столяренко

Феду

гемоглобіну виникли у 9% та 5% пацієнтів відповідно.

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному за участю пацієнтів з ПЛГН (FUTURE-4), загалом 13 новонароджених отримували дисперговані таблетки бозентану в дозі 2 мг/кг двічі на добу (8 пацієнтів отримували плацебо). Середня тривалість лікування бозентаном і плацебо становила, відповідно, 4,5 днів (діапазон 0,5-10,0 днів) та 4,0 дні (діапазон 2,5-6,5 днів). Найчастішими побічними явищами у пацієнтів, які отримували бозентан і плацебо, були відповідно анемія або зниження гемоглобіну (7 і 2 пацієнтів), генералізований набряк (3 і 0 пацієнтів) і блювання (2 і 0 пацієнтів).

Відхилення лабораторних показників від норми

Відхилення печінкової проби

У клінічній програмі дозозалежне підвищення печінкових трансаміназ зазвичай відбувалося протягом перших 26 тижнів лікування, як правило розвивалося поступово і в основному мало безсимптомний перебіг. Після закінчення прийому препарату зафіксовано рідкісні випадки цирозу печінки і печінкової недостатності.

Механізм цього несприятливого ефекту є неясним. Такі підвищення рівнів амінотрансфераз можуть минати самостійно при продовженні лікування бозентаном у підтримуючій дозі або після зниження його дози, проте може виникати необхідність у перериванні або припиненні застосування препарату (див. розділ 4.4).

У рамках 20 інтегрованих плацебо-контрольованих досліджень підвищення рівнів печінкових амінотрансфераз у ≥ 3 рази від ВМН спостерігалось у 11,2 % пацієнтів, які отримували бозентан, порівняно із 2,4 % пацієнтів, які отримували плацебо. Випадки підвищення до $\geq 8 \times$ ВМН спостерігалися у 3,6 % пацієнтів, які застосовували бозентан, та у 0,4 % пацієнтів, які отримували плацебо. Підвищення рівнів амінотрансфераз було пов'язано із підвищенням рівня білірубину ($\geq 2 \times$ ВМН) без ознак біліарної обструкції у 0,2 % (5 пацієнтів), які отримували бозентан і 0,3 % (6 пацієнтів), які отримували плацебо.

В об'єднаному аналізі 100 дітей з ЛАГ у неконтрольованих педіатричних дослідженнях FUTURE 1/2 та FUTURE 3/Extension підвищення рівня печінкових амінотрансфераз у $\geq 3 \times$ ВМН спостерігалось у 2 % пацієнтів.

У дослідженні FUTURE-4, що включало 13 новонароджених з ПЛГН, які отримували бозентан 2 мг/кг двічі на добу протягом менше 10 днів (діапазон 0,5-10,0 днів), не було випадків підвищення рівня амінотрансфераз печінки $\geq 3 \times$ ВМН під час лікування, але один випадок гепатиту виник через 3 дні після закінчення лікування бозентаном.

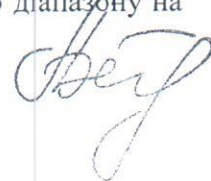
Гемоглобін

У рамках плацебо-контрольованих досліджень серед дорослих пацієнтів про зниження концентрації гемоглобіну до рівня нижче 10 г/дл від вихідного рівня повідомляли у 8,0 % пацієнтів, які застосовували бозентан, та у 3,9 % пацієнтів, які отримували плацебо (див. розділ 4.4).

При сукупному аналізі 100 дітей із легеневою артеріальною гіпертензією з неконтрольованих педіатричних досліджень FUTURE 1/2 та FUTURE 3/Extension зниження концентрації гемоглобіну до рівня нижче 10 г/дл від вихідного рівня було зафіксовано у 10,0 % пацієнтів. Випадків зниження концентрації гемоглобіну нижче 8 г/дл не було.

У рамках дослідження FUTURE-4 у 6 із 13 новонароджених з ПЛГН, які застосовували бозентан, відзначалося зниження концентрації гемоглобіну від нормального діапазону на

Д. І. Коложеска



вихідному рівні до концентрації, нижчої від нижньої межі норми, впродовж лікування препаратом.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Вони дозволяють проводити безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик щодо препарату. Медичні працівники повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції до національного центру рапортування, вказаного у додатку V.

4.9 Передозування

Бозентан застосовували у вигляді одноразової дози до 2400 мг у здорових осіб та в дозі 2000 мг/добу впродовж 2 місяців у пацієнтів із захворюванням, яке не було легеневою артеріальною гіпертензією. Найчастішою небажаною реакцією був головний біль легкої та помірної інтенсивності.

Надмірне передозування може призвести до вираженої артеріальної гіпотензії, що вимагає активної підтримки функції серцево-судинної системи. Впродовж періоду післяреєстраційного застосування препарату повідомляли про один випадок передозування, де підлітком чоловічої статі було прийнято 10 000 мг бозентану. У нього були наявні симптоми нудоти, блювання, артеріальної гіпотензії, запаморочення, підвищеної пітливості і нечіткості зору. Його стан повністю нормалізувався через 24 години з підтриманням належних рівнів артеріального тиску. Примітка: бозентан не виводиться при діалізі.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинаміка

Фармакотерапевтична група: Інші антигіпертензивні засоби, код АТХ: C02KX01

Механізм дії

Бозентан – це подвійний антагоніст рецепторів до ендотеліну з афінністю до обох типів рецепторів до ендотеліну – А і В (ET_A і ET_B). Бозентан знижує як легеневий, так і системний судинний опір, що призводить до збільшення серцевого викиду без збільшення частоти серцевих скорочень.

Нейрогормон ендотелін-1 (ET-1) є одним з найпотужніших відомих вазоконстрикторів, якому також притаманна здатність спричиняти фіброз, проліферацію клітин, гіпертрофію та ремоделювання міокарда, а також прозапальна дія. Ці ефекти опосередковані зв'язуванням ендотеліну із рецепторами ET_A і ET_B, розташованими в ендотелії і клітинах гладких м'язів судин. Концентрація ET-1 у тканинах і плазмі крові підвищується при деяких серцево-судинних захворюваннях і патології сполучної тканини, у тому числі ЛАГ, склеродермії, гострій і хронічній серцевій недостатності, ішемії міокарда, системній гіпертензії та атеросклерозі, що свідчить про патогенетичну роль ET-1 при цих захворюваннях. При ЛАГ та серцевій недостатності за відсутності антагонізму рецепторів до ендотеліну існує сильний кореляційний зв'язок між підвищеною концентрацією ET-1 та тяжкістю і прогнозом цих захворювань.

Д. І. Колодесник

Фед

Бозентан конкурує з ET-1 та іншими ET-пептидами за зв'язування як з рецепторами ET_A, так і з рецепторами ET_B, із дещо вищою афінністю до рецепторів ET_A (K_i = 4,1–43 нМ) порівняно з афінністю до рецепторів ET_B (K_i = 38–730 нМ). Бозентан є специфічним антагоністом ET-рецепторів та не зв'язується з іншими рецепторами.

Ефективність

Моделі тварин

У тварин із легеневою гіпертензією тривале пероральне застосування бозентану призводило до зменшення легеневого судинного опору до регресії гіпертрофії легених судин та правого шлуночка. У моделях тварин із фіброзом легень бозентан призводив до зменшення накопичення колагену в легенях.

Ефективність у дорослих пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією

Було проведено два рандомізовані, подвійні сліпі, багатоцентрові плацебо-контрольовані дослідження за участю 32 (дослідження AC-052-351) і 213 (дослідження AC-052-352 [BREATHE-1]) дорослих пацієнтів із ЛАГ III-IV класу за функціональною класифікацією ВООЗ (первинна або вторинна легенева гіпертензія, головним чином склеродермія). Через 4 тижні прийому Бозентану у дозуванні 62,5 мг 2 рази на добу підтримуючі дози, що вивчалися у цих дослідженнях, становили 125 мг 2 рази на добу у дослідженні AC-052-351 та 125 мг 2 рази на добу і 250 мг 2 рази на добу у дослідженні AC-052-352.

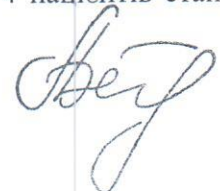
Бозентан застосовувався як додатковий препарат до терапії, яку пацієнти вже отримували, що могла включати комбінацію антикоагулянтів, вазодилаторів (наприклад, блокаторів кальцієвих каналів), діуретиків, оксигенотерапії та дигоксину, але не включала епопростенол. Контролем було плацебо разом із наявною терапією.

Первинною кінцевою точкою в кожному з досліджень була зміна пройденої відстані впродовж 6 хвилин через 12 тижнів в першому дослідженні і через 16 тижнів – в другому дослідженні. В обох дослідженнях лікування бозентаном призводило до значного збільшення здатності переносити фізичне навантаження. Плацебо-кориговані збільшення пройденої відстані порівняно з вихідним рівнем становили 76 метрів (p = 0,02; t-тест) та 44 метри (p = 0,0002; U-тест Манна-Уїтні) на первинній кінцевій точці для кожного дослідження відповідно. Відмінності між цими двома групами (125 мг 2 рази на добу і 250 мг 2 рази на добу) не були статистично значущими, але існує тенденція до поліпшення толерантності до фізичного навантаження у групі пацієнтів, які отримували бозентан у дозі 250 мг 2 рази на добу.

Збільшення пройденої відстані спостерігалось через 4 тижні лікування, було очевидним через 8 тижнів лікування та підтримувалося до 28 тижнів подвійного сліпого лікування в підкатегорії популяції пацієнтів.

При ретроспективному аналізі даних пацієнтів, які відповіли на лікування, що ґрунтувалося на змінах пройденої відстані, функціональному класі за класифікацією ВООЗ та наявності задишки, серед 95 пацієнтів, рандомізованих у групу, яка отримувала бозентан у дозі 125 мг два рази на добу в рамках плацебо-контрольованих досліджень, на 8 тижні у 66 пацієнтів було відзначено покращення стану, стан 22 пацієнтів залишався стабільним і у 7 пацієнтів відзначалося погіршення стану. Серед 22 пацієнтів, стан яких залишався стабільним на 8 тижні, у 6 пацієнтів відзначалося покращення стану на 12/16 тижні і в 4 пацієнтів стан погіршився порівняно із вихідним рівнем. Серед 7 пацієнтів, стан яких погіршився на 8 тижні, у 3 пацієнтів відзначалося покращення стану на 12/16 тижні і в 4 пацієнтів стан погіршився порівняно з вихідним рівнем.

Д. І. Головова-Сика



випадок госпіталізації, пов'язаний із погіршенням перебігу легеневої артеріальної гіпертензії, у групі плацебо – три випадки госпіталізації. У кожній із груп лікування впродовж 6 місяців подвійного сліпого дослідження було зафіксовано тільки по одному летальному випадку, у зв'язку з чим не можна зробити жодних висновків щодо виживаності.

Віддалені результати були сформовані від усіх 173 пацієнтів, які застосовували бозентан у контрольованій фазі і/або яким плацебо було замінено на бозентан у відкритій розширеній фазі дослідження EARLY. Середня тривалість лікування бозентаном становила $3,6 \pm 1,8$ року (до 6,1 року), причому 73 % пацієнтів отримували лікування не менше 3 років і 62 % - не менше 4 років. Пацієнти могли отримувати додаткове лікування з приводу легеневої артеріальної гіпертензії відповідно до необхідності у відкритій розширеній фазі дослідження.

У більшості пацієнтів була діагностована ідіопатична або спадкова ЛАГ (61 %). Загалом 78 % пацієнтів належали до II функціонального класу за класифікацією ВООЗ. Проаналізоване за Капланом–Майєром виживання становило 90 % та 85 % через 3 та 4 роки після початку лікування відповідно. На даних часових точках у 88 % та 79 % пацієнтів не відзначалось погіршення перебігу легеневої артеріальної гіпертензії (що визначалось як летальний наслідок із усіх причин, потреба у трансплантації легень, передсердній септостомії або внутрішньовенному чи підшкірному введенні протанодів). Про відносні переваги попереднього застосування плацебо у подвійно-сліпій фазі та інших препаратів, застосування яких розпочиналось у відкритій розширеній фазі дослідження, невідомо.

У проспективному багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (AC-052-405 [5]) пацієнти із ЛАГ III функціонального класу і синдромом Ейзенменгера, пов'язаним із вродженою вадою серця, отримували бозентан у дозі 62,5 мг 2 рази на добу протягом 4 тижнів, потім по 125 мг 2 рази на добу протягом наступних 12 тижнів ($n = 37$, з яких у 31 пацієнта був двобічний шунт із переважним скиданням крові справа наліво). Основною метою дослідження був доказ того, що бозентан не погіршує гіпоксемію. Через 16 тижнів середня насиченість киснем у групі бозентану збільшилася на 1,0 % (95% ДІ -0,7 %-2,8 %) порівняно з групою плацебо ($n = 17$), що свідчить про те, що бозентан не погіршував гіпоксемію. У групі бозентану відзначалось значуще зниження середнього легеневого судинного опору (при цьому ефект переважно спостерігався у підгрупі пацієнтів із двобічним внутрішньосерцевим шунтом). Через 16 тижнів середнє плацебо-кориговане збільшення пройденої відстані впродовж 6 хвилин становило 53 метри ($p = 0,0079$), що свідчить про підвищення здатності переносити фізичні навантаження. 26 пацієнтів продовжували отримувати бозентан у рамках 24-тижневої відкритої розширеної фази (AC-052-409) дослідження BREATHE-5 (середня тривалість лікування = $24,4 \pm 2,0$ тижні), зазвичай ефективність підтримувалась.

Відкрите неконтрольоване дослідження (AC-052-362[4]) було проведено у 16 пацієнтів із ЛАГ III функціонального класу за класифікацією ВООЗ, пов'язаною із ВІЛ-інфекцією. Пацієнти отримували бозентан у дозі 62,5 мг 2 рази на добу протягом 4 тижнів, а потім у дозі 125 мг 2 рази на добу протягом наступних 12 тижнів. Після 16 тижнів лікування спостерігалось значне поліпшення фізичної працездатності порівняно із вихідним рівнем: середнє збільшення пройденої відстані впродовж 6 хвилин становило 91,4 метра додатково до 332,6 метра, які в середньому відзначалися на вихідному рівні ($p < 0,001$). Не можна зробити жодних офіційних висновків щодо впливу бозентану на ефективність антиретровірусних препаратів (див. розділ 4.4).

Досліджень, які б свідчили про позитивний ефект лікування бозентаном на виживання, немає. Однак, віддалений життєвий статус був зареєстрований у всіх 235 пацієнтів, які

Д. І. Головова

Без

застосовували бозентан в рамках двох базових плацебо-контрольованих досліджень (АС-052-351 та АС-052-352) та/або в рамках їх двох неконтрольованих відкритих розширених фаз. Середня тривалість застосування бозентану становила $1,9 \pm 0,7$ року (мінімальна тривалість: 0,1 року; максимальна тривалість: 3,3 року), а середня тривалість спостереження за пацієнтами – $2,0 \pm 0,6$ року. Більшість пацієнтів мали діагноз - первинна легенева гіпертензія (72 %) та III функціональний клас за класифікацією ВООЗ (84 %). У цій загальній популяції проаналізоване за Капланом–Майером виживання становило 93 % та 8 % через 1 та 2 роки після початку лікування бозентаном відповідно. Оцінене виживання було нижчим у підгрупі пацієнтів із вторинною легеневою артеріальною гіпертензією на тлі системної склеродермії. На оцінку могла вплинути ініціація лікування епопростенолом у 43 з 235 пацієнтів.

Дослідження, проведені серед дітей із легеневою артеріальною гіпертензією BREATHE-3 (АС-052-356)

Бозентан був оцінений у відкритому неконтрольованому дослідженні у 19 пацієнтів дитячого віку із ЛАГ (віком від 3 до 15 років). Дане дослідження головним чином було спроектоване як фармакокінетичне дослідження (див. розділ 5.2). Пацієнти мали первинну легенева гіпертензію (10 пацієнтів) або ЛАГ, пов'язану із вродженими вадами серця (9 пацієнтів), та у них був визначений на вихідному рівні II ($n = 15, 79\%$) або III ($n = 4, 21\%$) функціональний клас за класифікацією ВООЗ. Пацієнти були поділені на три групи за масою тіла та отримували бозентан у дозі 2 мг/кг впродовж 12 тижнів. Половина пацієнтів у кожній групі вже отримували лікування епопростенолом внутрішньовенно, і доза епопростенолу залишалася стабільною впродовж періоду дослідження.

Гемодинамічні показники вимірювали у 17 пацієнтів. Середнє збільшення серцевого індексу порівняно з вихідним рівнем становило $0,5$ л/хв/м², середнє зниження середнього легеневого артеріального тиску – 8 мм рт. ст., а середнє зниження легеневого судинного опору – 389 дин.сек·см⁻⁵. Такі покращення гемодинамічних показників порівняно з вихідним рівнем були подібними між пацієнтами, незалежно від того, чи застосовували вони одночасно епопростенон. Зміни в результатах тестів із фізичним навантаженням на 12 тижні порівняно з вихідним рівнем були високо варіабельними, і жодна із змін не була значущою.

FUTURE 1/2 (АС-052-365/АС-052-367)

FUTURE 1 являло собою відкрите контрольоване дослідження, у рамках якого бозентан застосовували у формі диспергованих таблеток у підтримуючій дозі 4 мг/кг два рази на добу в 36 пацієнтів віком 2–11 років. Дане дослідження головним чином було спроектоване як фармакокінетичне дослідження (див. розділ 5.2). На вихідному рівні у пацієнтів була ідіопатична (31 пацієнт, 86 %) або сімейна (5 пацієнтів, 14 %) легенева артеріальна гіпертензія та був визначений II ($n = 23, 64\%$) або III ($n = 13, 36\%$) функціональний клас за класифікацією ВООЗ. У дослідженні FUTURE 1 медіана тривалості досліджуваного лікування становила 13,1 тижня (діапазон: 8,4–21,1). 33 з цих пацієнтів отримували безперервне лікування бозентаном у формі подрібнюваних таблеток у дозі 4 мг/кг два рази на добу в рамках неконтрольованої розширеної фази дослідження FUTURE 2 з медіаною загальної тривалості лікування 2,3 року (діапазон: 0,2–5,0 років). На вихідному рівні дослідження FUTURE 1 епопростенон приймали 9 пацієнтів. Впродовж дослідження у 9 пацієнтів була розпочата нова специфічна медикаментозна терапія з приводу легеневої артеріальної гіпертензії. Проаналізований за Капланом–Майером період перебігу легеневої артеріальної гіпертензії без погіршення клінічної картини (летальний наслідок, потреба в трансплантації легень або госпіталізація з приводу погіршення клінічної картини легеневої артеріальної гіпертензії) впродовж 2 років був відзначений у 78,9 %. Проаналізоване за Капланом–Майером загальне виживання впродовж 2 років було відзначене у 91,2 %

Dr. J. Pollock

Dr. J. Pollock

пацієнтів.

FUTURE 3 (AC-052-373)

У цьому відкритому рандомізованому дослідженні із застосуванням бозентану у формі диспергованих таблеток по 32 мг 64 дитини зі стабільною легеневою артеріальною гіпертензією віком від 3 місяців до 11 років були рандомізовані для лікування бозентаном впродовж 24 тижнів у дозі 2 мг/кг два рази на добу (n = 33) або в дозі 2 мг/кг три рази на добу (n = 31). 43 (67,2 %) дитини були віком від 2 до 11 років, 15 (23,4 %) дітей – від 1 до 2 років і 6 (9,4 %) дітей – від 3 місяців до 1 року. Дане дослідження головним чином було спроектоване як фармакокінетичне дослідження (див. Розділ 5.2), і кінцеві точки щодо ефективності були тільки пошуковими. За етіологією, відповідно до класифікації Дана Поїнт, легенева артеріальна гіпертензія була ідіопатичною (46 %), спадковою (3 %), асоційованою з корекційним хірургічним втручанням на серці (38 %) та асоційованою з вродженою вадою серця, з наявністю системно-легеневих шунтів, включаючи синдром Ейзенменгера (13 %). На початку лікування у рамках дослідження у пацієнтів був визначений I (n = 19 пацієнтів, 29 %), II (n = 27 пацієнтів, 42 %) або III (n = 18 пацієнтів, 28 %) функціональний клас за класифікацією ВООЗ. На момент включення у дослідження пацієнти отримували медикаментозну терапію з приводу легеневої артеріальної гіпертензії (найчастіше – інгібітор фосфодіестерази типу 5 (силденафіл) як монотерапію (35,9 %), бозентан як монотерапію (10,9 %) та комбінацію бозентану, ілопросту та силденафілу (10,9 %)), яку вони продовжували отримувати впродовж дослідження.

На початку дослідження менше половини включених у дослідження пацієнтів (45,3 % = 29/64) отримували тільки бозентан як монотерапію (без комбінації з іншими препаратами) для лікування легеневої артеріальної гіпертензії. 40,6 % (26/64) пацієнтів застосовували лише бозентан у вигляді монотерапії протягом 24 тижнів дослідження, не відчуваючи погіршення ЛАГ. Аналіз загальної популяції включених пацієнтів (64 пацієнти) показав, що у більшості пацієнтів стан залишався принаймні стабільним (тобто не відзначалося погіршення стану) на підставі оцінки неперіатричного специфічного функціонального класу за класифікацією ВООЗ (97 % у групі, яка отримувала препарат 2 рази на добу, 100 % у групі, яка отримувала препарат 3 рази на добу) та загальної клінічної лікарської оцінки (94 % у групі, яка отримувала препарат два рази на добу, 93 % у групі, яка отримувала препарат 3 рази на добу), які були проведені впродовж періоду лікування. Проаналізований за Капланом–Майером період перебігу легеневої артеріальної гіпертензії без погіршення клінічної картини (летальний наслідок, потреба в трансплантації легень або госпіталізація з приводу погіршення клінічної картини легеневої артеріальної гіпертензії) впродовж 24 тижнів був відзначений у 96,9 % та 96,7 % у групі, яка отримувала препарат 2 рази на добу, та у групі, яка отримувала препарат 3 рази на добу відповідно.

Доказових даних щодо будь-якої клінічної переваги дозування 2 мг/кг 3 рази на добу порівняно з дозуванням 2 мг/кг 2 рази на добу виявлено не було.

Дослідження, проведене серед новонароджених з персистуючою легеневою артеріальною гіпертензією (ПЛАГ) новонароджених:

FUTURE 4 (AC-052-391)

Це було подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження у недоношених або доношених новонароджених (гестаційний вік 36-42 тижні) із ПЛГН. Пацієнти, у яких відзначалась субоптимальна відповідь на інгаляційний оксид азоту, незважаючи на безперервне лікування принаймні впродовж 4 годин, отримували лікування бозентаном у формі диспергованих таблеток у дозі 2 мг/кг два рази на добу (n = 13) або плацебо (n = 8) через назогастральний зонд як додаткову терапію до інгаляційного оксиду азоту до повного відлучення від інгаляційного оксиду азоту або до констатації неефективності лікування (що визначалось як потреба в екстракорпоральній мембранній оксигенації [ЕСМО] або в ініціації застосування альтернативного легеневого

І.І. Коложеска

Dez

вазодилататора) та максимально впродовж 14 днів.

Медіана тривалості лікування у рамках дослідження становила 4,5 (діапазон: 0,5–10,0) дня у групі бозентану та 4,0 (діапазон: 2,5–6,5) дні – у групі плацебо.

Отримані результати не вказують на додаткову перевагу бозентану в цій групі пацієнтів:

- Медіана часу до повного відлучення від інгаляційного оксиду азоту становила 3,7 дня (95 % ДІ 1,17; 6,95) у групі бозентану та 2,9 дня (95 % ДІ 1,26; 4,23) у групі плацебо ($p = 0,34$).
- Медіана часу до повного відлучення від штучної вентиляції легенів становила 10,8 дня (95 % ДІ 3,21; 12,21) у пацієнтів, які отримували бозентан і 8,6 дня (95% ДІ 3,71; 9,66) у пацієнтів, які отримували плацебо ($p = 0,24$).
- В одного пацієнта із групи бозентану відзначено неефективність лікування (потреба в екстракорпоральній мембранній оксигенації, відповідно до визначення в протоколі), що була констатована на підставі збільшення значень індексу оксигенації впродовж 8 годин після першої дози досліджуваного препарату. Стан цього пацієнта нормалізувався впродовж 60-денного періоду контрольного спостереження.

Комбінація з епопростенолом

Застосування комбінації бозентану і епопростенолу вивчали у двох дослідженнях: AC-052-355 (BREATHE-2) та AC-052-356 (BREATHE-3). Дослідження AC-052-355 було багатоцентровим, рандомізованим, подвійним сліпим, у паралельних групах дослідженням бозентану порівняно з плацебо у 33 пацієнтів з тяжкою ЛАГ, які отримували супутню терапію епопростенолом.

Дослідження AC-052-356 було відкритим без контролю плацебо, неконтрольованим дослідженням; у якому 10 із 19 пацієнтів дитячого віку отримували комбіновану терапію бозентаном і епопростенолом протягом 12-тижнів. Профіль безпеки комбінації не відрізнявся від того, який очікувався від кожного компонента окремо, і дана комбінована терапія добре переносилась дітьми та дорослими. Клінічна перевага даної комбінації не була показана.

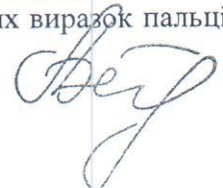
Системний склероз із виразковим ураженням пальців

Було проведено два рандомізовані, подвійні сліпі, багатоцентрові, плацебо-контрольовані дослідження за участю 122 (дослідження AC-052-401 [RAPIDS-1]) і 190 (дослідження AC-052-331 [RAPIDS-2]) дорослих пацієнтів із системним склерозом та виразковим ураженням пальців (або з активним виразковим ураженням пальців, або з виразками пальців в анамнезі протягом минулого року). У дослідженні AC-052-331 у пацієнтів було принаймні по одній виразці пальців, які виникли нещодавно, і в обох цих дослідженнях разом у 85 % пацієнтів було активне виразкове ураження пальців на початку дослідження. Після 4 тижнів застосування бозентану у дозі 62,5 мг двічі на добу в обох цих дослідженнях оцінювалася підтримувальна доза 125 мг двічі на добу. Тривалість подвійної сліпої терапії становила 16 тижнів у дослідженні AC-052-401 і 24 тижні – у дослідженні AC-052-331.

Базова терапія системного склерозу та виразок пальців була дозволена у тому випадку, якщо ці препарати приймали у стабільних дозах протягом принаймні 1 місяця до початку лікування та протягом усього періоду подвійного сліпого лікування.

Первинною кінцевою точкою в обох дослідженнях була кількість нових виразок пальців від початку до закінчення дослідження. Лікування бозентаном обумовлювало меншу кількість нових виразок пальців протягом періоду лікування порівняно з плацебо. У дослідженні AC-052-401 протягом 16 тижнів подвійного сліпого лікування в пацієнтів у групі прийому бозентану виникло в середньому по 1,4 нових виразок пальців порівняно з 2,7 нових виразок пальців у групі плацебо ($p = 0,0042$). У дослідженні AC-052-331 протягом 24 тижнів подвійного сліпого лікування відповідні цифри становили 1,9 і 2,7 нових виразок пальців

Dr. J. Kojouharova



($p = 0,0351$). В обох дослідженнях пацієнти, які отримували бозентан, мали менший ризик розвитку множинних нових виразок пальців протягом дослідження, і у них був триваліший період до виникнення кожної наступної нової виразки пальців, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. Ефект бозентану щодо зменшення кількості нових виразок пальців був більший у пацієнтів із множинними виразками пальців.

В жодному із досліджень не спостерігалось впливу бозентану на тривалість загоєння виразок пальців.

5.2 Фармакокінетика

Фармакокінетика бозентану в основному досліджувалася у здорових добровольців. Обмежені дані, отримані у пацієнтів, свідчать, що експозиція бозентану в дорослих пацієнтів із ЛАГ приблизно у 2 рази більша, ніж у здорових дорослих добровольців.

У здорових добровольців фармакокінетика бозентану залежить від дози і часу. Кліренс і об'єм розподілу знижуються зі збільшенням внутрішньовенної дози і зі збільшенням часу. Після перорального застосування препарату в дозах до 500 мг системна експозиція є пропорційною до дозування. При пероральному застосуванні вищих доз препарату показники максимальної концентрації в плазмі крові (C_{max}) та AUC збільшуються менш ніж пропорційно до дозування.

Всмоктування

У здорових добровольців абсолютна біодоступність бозентану становить приблизно 50 % і не залежить від вживання їжі. Максимальні концентрації в плазмі крові досягаються протягом 3-5 годин.

Розподіл

Зв'язування бозентану із білками плазми крові, головним чином з альбуміном, становить 98 %. Бозентан не проникає в еритроцити.

Об'єм розподілу (V_{ss}) на рівні приблизно 18 л був визначений після внутрішньовенного введення препарату в дозі 250 мг.

Метаболізм і виведення

Після одноразового внутрішньовенного введення дози 250 мг кліренс становив 8,2 л/год. Період напіввиведення ($t_{1/2}$) – 5,4 години.

При багаторазовому застосуванні концентрація бозентану в плазмі крові знижується поступово до 50–65 % порівняно з тією, що спостерігається після однократового застосування. Таке зниження концентрації можливо зумовлене автоіндукцією метаболізуючих печінкових ферментів. Рівноважний стан досягається через 3–5 днів.

Бозентан виводиться із жовчю після метаболізму в печінці за участю ізоферментів CYP2C9 та CYP3A4 цитохрому P450. Менш ніж 3 % прийнятої пероральної дози виявляється у сечі. Внаслідок метаболізму бозентану утворюються три метаболіти, тільки один з яких є фармакологічно активним. Цей метаболіт головним чином виводиться у незміненому вигляді із жовчю. У дорослих пацієнтів експозиція активного метаболіту є вищою порівняно зі здоровими дорослими добровольцями. У пацієнтів з наявністю холестазу експозиція активного метаболіту може збільшуватися.

Бозентан є індуктором CYP2C9 і CYP3A4 і, можливо, також CYP2C19 та P-глікопротеїну. Результати досліджень в умовах *in vitro* свідчать, що бозентану не притаманний інгібуючий ефект на досліджувані ізоферменти CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). У зв'язку з цим вважається, що бозентан не призводить до збільшення концентрації в плазмі крові лікарських засобів, які метаболізуються за участю цих ізоферментів

Фармакокінетичні дані в особливих категоріях пацієнтів

Dr. I. Stojanovska

Bej

бозентану збільшувалася повільно і безперервно протягом першого інтервалу дозування, що призводило до низької експозиції (AUC_{0-12} в цільній крові: 164 нг·год/мл, $n = 11$). У рівноважному стані AUC_t складала 6,165 нг·год/мл ($CV: 133 \%$, $n=7$), що аналогічно експозиції, що спостерігається у дорослих пацієнтів з ЛАГ, які отримували 125 мг 2 рази на добу, враховуючи коефіцієнт розподілу в крові/плазмі на рівні 0,6.

Наслідки даних результатів щодо токсичного впливу на печінку невідомі. Стать та супутнє внутрішньовенне застосування епопростенолу не мають значущого впливу на фармакокінетику бозентану.

Порушення функції печінки

У пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого ступеня (клас А за класифікацією Чайлда-П'ю) не спостерігалось значущих змін фармакокінетики. При рівноважному стані значення AUC бозентану було на 9 % вище, а значення AUC активного метаболіту Ro 48-5033 – на 33 % вище у пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого ступеня порівняно зі здоровими добровольцями.

Вплив порушення функції печінки помірного ступеня (клас В за класифікацією Чайлда - П'ю) на фармакокінетику бозентану і його первинного метаболіту Ro 48-5033 вивчався в дослідженні за участю 5 пацієнтів із ЛАГ, пов'язаною з портальною гіпертензією і печінковою недостатністю (клас В за класифікацією Чайлда - П'ю) і 3 пацієнтів з ЛАГ з інших причин і нормальною функцією печінки. У пацієнтів із порушеннями функції печінки класу В за класифікацією Чайлда-П'ю, середнє значення (95 % ДІ) AUC бозентану при рівноважному стані становило 360 (212–613) нг·год/мл, тобто було в 4,7 рази вищим, а середнє значення (95 % ДІ) AUC активного метаболіту Ro 48-5033 становило 106 (58,4–192) нг·год/мл, тобто було в 12,4 разів вище, ніж у пацієнтів з нормальною функцією печінки (бозентан: середнє значення [95% ДІ] AUC : 76,1 [9,07–638] нг·год/мл; Ro 48-5033: середнє значення [95 % ДІ] AUC – 8,57 [1,28–57,2] нг·год/мл). Хоча кількість пацієнтів, включених у дослідження, була обмежена і спостерігалася висока варіабельність, ці дані свідчать про виражене збільшення експозиції бозентану та його головного метаболіту Ro 48-5033 у пацієнтів із порушеннями функції печінки помірного ступеня (клас В за класифікацією Чайлда-П'ю).

Фармакокінетика бозентану в пацієнтів із порушенням функції печінки класу С за класифікацією Чайлда-П'ю не вивчалась. Бозентан протипоказаний пацієнтам із печінковою недостатністю помірного та тяжкого ступеня, тобто класу В або С за класифікацією Чайлда-П'ю (див. розділ 4.3).

Ниркова недостатність

У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 15-30 мл/хв) концентрація бозентану в плазмі крові знижувалася приблизно на 10 %. Концентрація метаболітів бозентану в плазмі крові у цих пацієнтів збільшилася приблизно в 2 рази порівняно з пацієнтами із нормальною функцією нирок. У пацієнтів з порушеннями функції нирок корекція дози не потрібна. Специфічного досвіду клінічного застосування у пацієнтів, яким проводиться діаліз, немає. Виходячи з фізико-хімічних властивостей і високого ступеня зв'язування з білками, передбачається, що бозентан не виводиться повністю із системного кровообігу при діалізі (див. розділ 4.2).

5.3 Доклінічних дані з безпеки

Дворічне вивчення канцерогенності у мишей показало підвищення загальної захворюваності гепатоцелюлярними аденомами і карциномами у чоловіків, але не у жінок, при концентраціях у плазмі крові приблизно у 2-4 рази вищими, ніж у осіб, які отримують терапевтичні дози. У щурів пероральне застосування бозентану протягом 2 років

Д. І. Колодєсник

Фей

призводило до невеликого, значного підвищення загальної захворюваності на аденоми і карциноми фолікулярних клітин щитоподібної залози у самців, але не у самок, при концентраціях у плазмі крові приблизно у 9-14 разів вищими, ніж у осіб, які отримують терапевтичні дози. Бозентан показав негативні результати у тестах на генотоксичність. У ході досліджень, проведених на щурах, зафіксовано незначний гормональний дисбаланс щитоподібної залози, спричинений прийомом бозентану. Однак не було жодних доказів впливу бозентану на функцію щитоподібної залози (тироксин, ТТГ) у людей.

Вплив бозентану на функцію мітохондрій невідомий.

Було показано, що бозентан є тератогенним у щурів при рівнях в плазмі крові, що перевищують в 1,5 рази концентрації в плазмі крові, що досягаються при застосуванні терапевтичних доз у людини. Тератогенні ефекти, включаючи вади розвитку голови та обличчя, а також великих судин, були дозозалежними. Подібності вад розвитку спостерігалися і при застосуванні інших антагоністів ЕТ-рецепторів, а також у мишей, у яких штучно заблоковані ЕТ-рецептори, що вказує на клас-специфічний ефект. Щодо жінок дітородного віку слід вжити відповідних запобіжних заходів (див. розділи 4.3, 4.4 і 4.6).

Розвиток атрофії каналців яєчок і порушення фертильності було пов'язано із хронічним застосуванням антагоністів рецепторів ендотеліну у гризунів.

У дослідженнях фертильності у самців і самок щурів не спостерігалось впливу бозентану на кількість сперматозоїдів, їх рухливість і життєздатність або на продуктивність спарювання чи фертильності при експозиції, що у 21 і 43 рази перевищували очікуваний терапевтичний рівень у людей; також не було виявлено жодного несприятливого впливу на розвиток ембріону до імплантації або на імплантацію.

Незначне збільшення кількості випадків тестикулярної трубчастої атрофії спостерігалось у тварин, які отримували бозентан перорально у дозах до 125 мг/кг/добу (приблизно в 4 рази вище максимальної рекомендованої дози людини [МРДЛ] і найнижча протестована доза) протягом 2 років, але в дозах не вище, ніж 1500 мг/кг/добу (приблизно у 50 разів вище МРДЛ) протягом 6 місяців. У дослідженні ювенільної токсичності на тваринах, де вони отримували лікування з 4-го дня після пологів до зрілого віку, спостерігалось зниження абсолютної ваги яєчок і придатків яєчок, а також зниження кількості сперми у придатках яєчок після припинення застосування. Максимальна доза, що не викликає виявленого шкідливого впливу на здоров'я людини була у 21 раз (на 21-у добу після пологів) і у 2,3 рази (на 69 добу після пологів) вищою порівняно із терапевтичним впливом на здоров'я людини відповідно.

Однак не було виявлено жодного впливу на загальний розвиток, ріст, сенсорні, когнітивні і репродуктивні функції при терапевтичному застосуванні у людини на 21-у добу після пологів у 7 випадках (чоловіки) і 19 випадках у жінок. У більш дорослому віці (69-а доба після пологів) не було виявлено жодного впливу бозентану при збільшенні лікувальної дії під час застосування у дітей з ЛАГ: у 1,3 рази (для чоловічої статі) та у 2,6 разів (для жіночої статі).

6. Фармацевтичні характеристики

6.1 Перелік допоміжних речовин

Ядро таблетки:

крохмаль кукурудзяний

Д. І. Положовська



крохмаль прежелатинізований (кукурудзяний)
натрію крохмальгліколят, тип А
повідон К-90
магнію стеарат

Плівкове покриття:

гіпромелоза
триацетат
тальк
титану діоксид (E171)
заліза оксид жовтий (E172)
заліза оксид червоний (E172)

6.2 Несумісність

Не застосовано.

6.3 Термін придатності

3 роки

6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Блістери алюмінієва фольга-алюмінієва фольга:
Цей препарат не вимагає особливих умов зберігання.

Блістери ПВХ/ПЕ/ПВДХ-алюмінієва фольга:
Зберігати при температурі не вище 30 °С.

6.5 Тип і вміст упаковки

Блістери: алюмінієва фольга-алюмінієва фольга та ПВХ/ПЕ/ПВДХ- алюмінієва фольга містять 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Таблетки Бозентан Аккорд 62,5 мг, вкриті плівковою оболонкою, випускаються у пачках, що містять 14, 56 або 112 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Таблетки Бозентан Аккорд 125 мг, вкриті плівковою оболонкою, випускаються у пачках, що містять 56 або 112 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

У продажу можуть бути доступні не всі розміри упаковки.

6.6 Особливі запобіжні заходи при поводженні з лікарським засобом і його утилізації.

Немає жодних особливих вимог до утилізації препарату.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ НА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з.о.о.
вулиця Тасмова, будинок 7
Варшава, 02-677

Dr J. Polowinski

Bez

Польща

8. НОМЕР(-И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО(-ИХ) ПОСВІДЧЕННЯ(-НЬ)

Бозентан Аккорд 62.5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою: 58/0064/15-S
Бозентан Аккорд 125 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою: 58/0065/15-S

9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ/ПЕРЕРЕЄСТРАЦІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Дата першої реєстрації: 9 березня 2015 р.

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

06/2021

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною

UA/19783/01/01
UA/19783/01/02
big 08.12.2022

Переклад
КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Бозентан Аккорд 62,5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
Бозентан Аккорд 125 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 62,5 мг бозентану (у вигляді моногідрату).

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 125 мг бозентану (у вигляді моногідрату).

Повний список допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою світлого оранжевого кольору, діаметром близько 6,20 мм з тисненням "IB1" на одній стороні і плоскі з іншого боку.

Таблетки овальної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою світлого оранжевого кольору, довжиною близько 11,00 мм та шириною 5,00 мм з тисненням "IB2" на одній стороні і плоскі з іншого боку.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтичні показання

Лікування легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) для підвищення здатності переносити фізичні навантаження та полегшення симптомів у пацієнтів з III функціональним класом за класифікацією ВООЗ. Ефективність була доведена при:

- Первинній (ідіопатичній і спадковій) легеневій артеріальній гіпертензії.
- Вторинній легеневій артеріальній гіпертензії на тлі склеродермії без значущого інтерстиційного захворювання легень.
- Легеневій артеріальній гіпертензії, пов'язаній з вродженими системно-легеневими шунтами і синдромом Ейзенменгера.

Деяке покращення стану також було показане у пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією II функціонального класу за класифікацією ВООЗ (див. розділ 5.1).

Бозентан також застосовується для зменшення кількості нових виразок пальців у пацієнтів із системним склерозом та активним виразковим ураженням пальців (див. розділ 5.1).

4.2 Спосіб застосування та дози

Спосіб застосування

Г. І. Положенська

Таблетки слід приймати перорально вранці і ввечері, під час вживання їжі або окремо. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, потрібно ковтати, запиваючи водою.

Дозування

Легенева артеріальна гіпертензія

Лікування препаратом повинен розпочинати та проводити тільки лікар, який має досвід лікування ЛАГ. Попереджувальна картка пацієнта, що містить важливу інформацію щодо безпеки, про яку повинні знати пацієнти, до та під час лікування таблетками Бозентан, надається разом із упаковкою.

Дорослі пацієнти

У дорослих пацієнтів лікування Бозентаном слід починати з дози 62,5 мг 2 рази на добу протягом 4 тижнів, а потім підвищувати до підтримуючої дози 125 мг 2 рази на добу. Такі ж рекомендації стосуються і повторного застосування Бозентану після припинення лікування (див. розділ 4.4).

Пацієнти дитячого віку

Дані фармакокінетичних досліджень у дітей показали, що концентрація бозентану в плазмі крові у дітей віком від 1 до 15 років із ЛАГ була в середньому нижче, ніж у дорослих пацієнтів, і не підвищувалася при збільшенні дози таблеток Бозентану вище 2 мг/кг маси тіла або при збільшенні частоти дозування з двох до трьох разів на добу (див. розділ 5.2). Збільшення частоти дозування, швидше за все, не призведе до додаткової клінічної користі.

Грунтуючись на даних фармакокінетичних досліджень, при застосуванні для дітей з ЛАГ віком від 1 року, рекомендована початкова і підтримуюча доза складає 2 мг/кг вранці і ввечері.

У новонароджених з персистуючою легеневою гіпертензією новонароджених (ПЛГН) не спостерігалось переваг від стандартного лікування бозентаном. Надання рекомендацій щодо дозування не можливе (див. розділи 5.1 і 5.2).

Застосування у випадку погіршення клінічного перебігу ЛАГ

У випадку погіршення клінічного перебігу (наприклад, зменшення пройденої відстані при тесті з 6-хвилинною ходьбою принаймні на 10 % порівняно з результатом перед лікуванням), незважаючи на лікування Бозентаном протягом принаймні 8 тижнів (цільова доза протягом принаймні 4 тижнів), слід розглянути можливість застосування альтернативних методів лікування. Проте у деяких пацієнтів, у яких не відзначалося відповіді після 8 тижнів лікування препаратом, може відзначатися позитивний ефект після додаткових 4-8 тижнів лікування.

У випадку погіршення клінічної картини, незважаючи на лікування Бозентаном (тобто після кількох місяців лікування), лікування слід переглянути. У деяких пацієнтів, які погано реагують на застосування препарату у дозуванні 125 мг 2 рази на добу, може відзначатися деяке підвищення здатності переносити фізичні навантаження при збільшенні дози препарату до 250 мг 2 рази на добу. Слід провести ретельну оцінку співвіношення користь/ризик, враховуючи те, що токсичний вплив на печінку є дозозалежним (див. розділи 4.4 і 5.1).

Припинення лікування препаратом

Д. І. Головатська

Вез

Існує обмежений досвід раптового припинення прийому Бозентану у пацієнтів з ЛАГ. Жодних доказових даних щодо гострого ефекту рикошету немає. Однак, для уникнення можливого виникнення несприятливого погіршення клінічної картини внаслідок потенційного «ефекту рикошету», слід розглянути можливість поступового зменшення дози (зменшення дози вдвічі протягом 3-7 днів). Впродовж періоду припинення лікування препаратом рекомендується здійснювати інтенсивний моніторинг.

У випадку прийняття рішення про припинення лікування препаратом його потрібно здійснювати поступово, розпочинаючи в цей час альтернативну терапію.

Системний склероз з активним виразковим ураженням пальців

Лікування препаратом повинен розпочинати та проводити тільки лікар, який має досвід лікування системного склерозу.

Попереджувальна картка пацієнта, що містить важливу інформацію щодо безпеки, про яку повинні знати пацієнти, до та під час лікування таблетками Бозентан, надається разом із упаковкою.

Дорослі пацієнти

Лікування слід розпочинати з дози 62,5 мг двічі на добу протягом 4 тижнів із подальшим збільшенням дози до підтримувальної — 125 мг двічі на добу. Такі ж рекомендації стосуються і повторного застосування бозентану після припинення лікування (див. розділ 4.4)

Досвід з вивчення препарату при цьому показанні обмежений терміном до 6 місяців (див. розділ 5.1).

Необхідно періодично переоцінювати відповідь пацієнта на лікування та його потребу у продовженні терапії. Слід провести ретельну оцінку співвідношення користь/ризик, враховуючи токсичність бозентану для печінки (див. розділи 4.4 і 4.8).

Пацієнти дитячого віку

Немає даних щодо безпеки та ефективності бозентану у пацієнтів віком до 18 років. Фармакокінетичні дані для бозентану у дітей раннього віку відсутні.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції печінки

У пацієнтів із печінковою недостатністю легкого ступеня (тобто клас А за шкалою Чайлд-П'ю) корекція дози не потрібна (див. розділ 5.2). Препарат протипоказаний пацієнтам із порушеннями функції печінки помірного та тяжкого ступеня (див. розділи 4.3, 4.4 та 5.2).

Пацієнти з порушенням функції нирок

У пацієнтів з порушенням функції нирок корекція дози не потрібна. У пацієнтів, які перебувають на діалізі, корекція дози не потрібна (див. розділ 5.2).

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів віком від 65 років корекція дози не потрібна.

4.3 Протипоказання

- Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин, що зазначені у розділі 6.1.
- Печінкова недостатність помірного або тяжкого ступеня, тобто клас В або С за

Д. І. Головатський

Без

- шкалою Чайлд-П'ю (див. розділ 5.2)
- Підвищення вихідних рівнів печінкових амінотрансфераз, тобто аспаратамінотрансферази (АСТ) та/або аланінамінотрансферази (АЛТ), більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми (ВМН) (див. розділ 4.4)
 - Одночасне застосування циклоспорину А (див. розділ 4.5)
 - Вагітність (див. розділи 4.4 та 4.6)
 - Жінкам дітородного віку, які не використовують надійні засоби контрацепції (див. розділи 4.4, 4.5 і 4.6)

4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні

Ефективність бозентану не була встановлена у пацієнтів із тяжкою ЛАГ. При погіршенні клінічного стану слід розглянути доцільність переходу до терапії, яка рекомендована при тяжкому ступені захворювання (наприклад, епопростенол) (див. розділ 4.2).

Співвідношення користь/ризик бозентану для пацієнтів із ЛАГ I функціонального класу за класифікацією ВООЗ не встановлено. Бозентан слід призначати тільки в тому випадку, якщо системний систолічний артеріальний тиск перевищує 85 мм рт.ст.

Функція печінки

Асоційоване з бозентаном підвищення рівня печінкових амінотрансфераз, тобто аспарат - та аланінамінотрансфераз (АСТ та/або АЛТ), є дозозалежним. Зміни рівнів печінкових ферментів зазвичай відбуваються протягом перших 26 тижнів лікування, але можуть виникати і пізніше (див. розділ 4.8). Це підвищення може бути частково обумовлене конкурентним інгібуванням виведення солей жовчних кислот з гепатоцитів, проте в розвитку порушення функції печінки ймовірно залучені також інші механізми, які ще до кінця не з'ясовані. Не може бути виключено накопичення бозентану в гепатоцитах, що призводить до цитолізу з потенційно тяжким ураженням печінки, або наявність імунологічного механізму. Ризик дисфункції печінки також може підвищуватися при спільному застосуванні бозентану із лікарськими засобами, що є інгібіторами експортної помпи солей жовчних кислот, наприклад рифампіцином, глібенкламідом і циклоспорином А (див. розділи 4.3 і 4.5), однак дані щодо цього обмежені.

Рівні печінкових амінотрансфераз необхідно визначати перед початком лікування та в подальшому кожного місяця впродовж всього періоду лікування препаратом. Крім цього, рівні печінкових амінотрансфераз повинні визначатися через 2 тижні після будь-якого підвищення дози препарату.

Рекомендації у випадку підвищення АЛТ/АСТ

**Рівні АЛТ/АСТ
> 3 та ≤ 5 × ВМН**

Рекомендації щодо лікування та контролю

Результат повинен бути підтверджений повторним тестом на визначення печінкових ферментів; у випадку підтвердження слід приймати індивідуальне рішення щодо того, чи продовжувати застосування препарату, можливо в нижчій дозі, чи припинити його застосування (див. розділ 4.2). Моніторинг рівнів амінотрансфераз повинен продовжуватися принаймні кожні 2 тижні. Якщо рівні амінотрансфераз повертаються до показників, які були перед лікуванням, тоді потрібно розглянути можливість продовжити або відновити лікування препаратом відповідно до умов, описаних нижче

Л.Т.Толожеска

Без

<p>> 5 та ≤ 8 × ВМН</p> <p>> 8 × ВМН</p>	<p>Результат повинен бути підтверджений повторним тестом на визначення печінкових ферментів; у випадку підтвердження потрібно припинити лікування препаратом та здійснювати моніторинг рівнів амінотрансфераз принаймні кожні 2 тижні. Якщо рівні амінотрансфераз повертаються до показників, які були перед лікуванням, тоді потрібно розглянути можливість відновити лікування препаратом відповідно до умов, описаних нижче.</p> <p>Лікування слід припинити без розгляду можливості його відновлення.</p>
--	---

У випадку супутніх клінічних симптомів ураження печінки, тобто нудоти, блювання, гарячки, болю у животі, жовтяниці, незвичної млявості або втомлюваності, грипоподібного синдрому (артралгії, міалгії, підвищення температури тіла), лікування слід припинити без розгляду можливості його відновлення.

Відновлення лікування препаратом

Відновлення лікування препаратом потрібно розглядати тільки у випадку, якщо потенційна користь від лікування бозентаном переважає потенційні ризики і коли рівні амінотрансфераз печінки перебувають у межах, які були перед лікуванням. Рекомендується консультація гепатолога. Відновлення лікування потрібно здійснювати згідно з інструкціями, наведеними у розділі 4.2. **Потім рівні амінотрансфераз необхідно перевіряти протягом 3 днів після відновлення лікування, потім ще через 2 тижні, а потім відповідно до наведених вище рекомендацій.**

ВМН = верхня межа норми

Концентрація гемоглобіну

Лікування бозентаном супроводжувалося із дозозалежним зниженням концентрації гемоглобіну (див. розділ 4.8). Згідно з результатами плацебо контрольованих досліджень пов'язане із застосуванням бозентану зниження концентрації гемоглобіну не було прогресуючим і рівень гемоглобіну був стабілізований після перших 4–12 тижнів лікування. Рекомендується перевіряти концентрацію гемоглобіну до початку лікування та кожного місяця протягом перших 4 місяців і кожні 3 місяці – в подальшому. Якщо відбувається клінічно значуще зниження концентрації гемоглобіну, слід провести додаткову оцінку і обстеження для визначення причини і необхідності специфічного лікування. Впродовж післярестраційного періоду застосування препарату були повідомлення про випадки анемії, при якій необхідним було проведення трансфузії еритроцитарної маси (див. розділ 4.8).

Жінки дітородного віку

Оскільки бозентан може спричинювати неефективність гормональних контрацептивів, і зважаючи на ризик погіршення легеневої гіпертензії під час вагітності, а також тератогенні ефекти, що спостерігалися при дослідженнях на тваринах:

- лікування препаратом не слід проводити у жінок дітородного віку, за винятком випадків, якщо вони використовують надійні засоби контрацепції, а результат тесту на вагітність перед лікуванням є негативним.
- гормональні контрацептиви не можуть бути єдиним методом контрацепції при лікуванні Бозентаном.
- впродовж лікування препаратом тести на вагітність рекомендується виконувати щомісяця з метою раннього виявлення вагітності.

Dr. I. Golovskiy



Додаткову інформацію див. у розділах 4.5 та 4.6.

Венооклюзивне захворювання легень

У пацієнтів з венооклюзивним захворюванням легень при застосуванні вазодилаторів (переважно простагліцинів) повідомляли про випадки набряку легень. В зв'язку з цим при появі ознак набряку легень при застосуванні бозентану в пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією потрібно розглянути ймовірність наявності асоційованого венооклюзивного захворювання. У післяреєстраційному періоді застосування препарату були рідкісні повідомлення про випадки набряку легень у пацієнтів, які застосовували бозентан та у яких була підозра на венооклюзивне захворювання легень.

Пацієнти із легеневою артеріальною гіпертензією та супутньою лівошлуночковою недостатністю

У пацієнтів з легеневою гіпертензією та супутньою дисфункцією лівого шлуночка специфічних досліджень не проводилося. Однак 1611 пацієнтів (804 пацієнта, які отримували бозентан і 807 пацієнтів, які отримували плацебо) з тяжкою хронічною серцевою недостатністю (ХСН) отримували лікування протягом 1,5 років у плацебо-контрольованому дослідженні (Дослідження АС-052 - 301/302 [1 і 2]). У цьому дослідженні спостерігалася підвищена частота госпіталізації з приводу ХСН протягом перших 4-8 тижнів лікування бозентаном, що могло бути спричинено затримкою рідини в організмі. У цьому дослідженні затримка рідини в організмі проявлялася швидким підвищенням маси тіла, зниженням концентрації гемоглобіну та підвищеною частотою набряків нижніх кінцівок. У кінці цього дослідження не відзначалося жодних відмінностей ні в загальній госпіталізації з приводу серцевої недостатності, ні в летальних випадках між пацієнтами, які отримували бозентан, та пацієнтами, які отримували плацебо. Таким чином, рекомендується здійснювати моніторинг пацієнтів на предмет наявності ознак затримки рідини в організмі (наприклад, набір маси тіла), особливо за наявності супутньої тяжкої систолічної дисфункції. У цьому випадку рекомендується розпочати лікування діуретиками або збільшити дозу діуретиків, які вже застосовують. У пацієнтів з наявністю ознак затримки рідини в організмі перед початком лікування препаратом потрібно розглянути можливість застосування діуретиків.

Легенева артеріальна гіпертензія, асоційована з ВІЛ-інфекцією

Наявний лише обмежений досвід застосування бозентану в рамках клінічних досліджень у пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією, асоційованою з ВІЛ-інфекцією, які отримують лікування антиретровірусними препаратами (див. розділ 5.1). Дані з дослідження взаємодії між бозентаном і комбінації лопінавір+ритонавір у здорових осіб показали підвищення концентрації бозентану в плазмі крові з досягненням максимального рівня впродовж перших 4 днів лікування (див. розділ 4.5). На початку лікування препаратом Бозентан у пацієнтів, яким необхідно застосовувати інгібітори протеази, підсилені ритонавіром, потрібно здійснювати ретельний моніторинг переносимості бозентану на початку ініціальної фази лікування з особливим акцентом на ризик розвитку артеріальної гіпотензії та результати функціональних печінкових тестів. При застосуванні Бозентану одночасно із антиретровірусними препаратами не можна виключати підвищений довгостроковий ризик розвитку гепатотоксичності та гематологічних побічних ефектів. Враховуючи можливість взаємодій, пов'язаних з індукуючим ефектом бозентану на СYP450 (див. розділ 4.5), що може вплинути на ефективність антиретровірусної терапії, у таких пацієнтів повинен також здійснюватися ретельний моніторинг перебігу ВІЛ-інфекції.

Д. І. Положенко

Без

Вторинна легенева артеріальна гіпертензія на тлі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ)

Безпека та переносимість бозентану досліджувались у рамках пошукового неконтрольованого 12-тижневого дослідження у 11 пацієнтів із вторинною легеневою артеріальною гіпертензією на тлі тяжкого ХОЗЛ (стадія III за класифікацією GOLD). При цьому спостерігалось збільшення хвилиного об'єму вентиляції легень та зменшення сатурації кисню, а найчастішим небажаним явищем була задишка, яка зникла після припинення лікування бозентаном.

Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами

Одночасне застосування бозентану та циклоспорину А протипоказане (див. розділи 4.3 та 4.5). Одночасне застосування бозентану з глібенкламідом, флуконазолом і рифампіцином не рекомендується.

Докладнішу інформацію див. у розділі 4.5.

Слід уникати одночасного застосування інгібіторів CYP3A4 та інгібіторів CYP2C9 із бозентаном (див. розділ 4.5).

Натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Бозентан є індуктором ізоферментів цитохрому P450 (CYP) CYP2C9 і CYP3A4. Дані досліджень в умовах *in vitro* свідчать також про індукцію CYP2C19. У зв'язку з цим плазмові концентрації речовин, що метаболізуються за участю цих ізоферментів, будуть знижені при одночасному застосуванні бозентану. При цьому потрібно враховувати ймовірність зниження ефективності лікарських засобів, що метаболізуються за участю цих ізоферментів. Після початку застосування, зміни дозування або припинення лікування препаратом може виникати необхідність у корекції дозування таких лікарських засобів.

Метаболізм бозентану відбувається за участю CYP2C9 і CYP3A4. Інгібування цих ізоферментів може збільшити концентрацію бозентану в плазмі крові (див. пункт про взаємодію із кетоконазолом). Вплив інгібіторів CYP2C9 на концентрацію бозентану не вивчався. Таку комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Флуконазол та інші інгібітори як CYP2C9, так і CYP3A4

Одночасне застосування з флуконазолом, який інгібує головним чином CYP2C9, але в деякій мірі CYP3A4, може призвести до значного підвищення концентрації бозентану в плазмі крові. Застосування такої комбінації не рекомендується. З цієї ж причини не рекомендується одночасне застосування як потужних інгібіторів CYP3A4 (наприклад, кетоконазолу, ітраконазолу або ритонавіру), так і інгібіторів CYP2C9 (наприклад, вориконазолу) із бозентаном.

Циклоспорин А

Одночасне застосування бозентану та циклоспорину А (інгібітора кальциневрину) протипоказане (див. розділ 4.3). При такому супутньому застосуванні початкові мінімальні концентрації бозентану були приблизно у 30 разів вищі порівняно з тими, що

Д. І. Голованець

Без

спостерігались після застосування лише бозентану. Рівноважні концентрації бозентану в плазмі крові були в 3-4 рази вищими в порівнянні з тими, що спостерігались після застосування одного бозентану. Механізм цієї взаємодії найбільш ймовірно пов'язаний із інгібуванням циклоспорином поглинання бозентану гепатоцитами за участю транспортного білка. Концентрації циклоспориноу А в крові (субстрату CYP3A4) знижуються приблизно на 50 %. Найбільш ймовірно це пов'язано з індукцією CYP3A4 бозентаном.

Такролімус, сиролімус

Одночасне застосування такролімусу або сиролімусу та бозентану у людини не вивчалось, але може призвести до підвищення концентрації бозентану в плазмі крові аналогічно, як і при одночасному застосуванні з циклоспорином А.

Одночасне застосування бозентану може знижувати концентрації в плазмі крові такролімусу і сиролімусу. Тому одночасне застосування бозентану і такролімусу або сиролімусу не рекомендується. У пацієнтів, у яких застосування такої комбінації є необхідним, повинен здійснюватися ретельний моніторинг на предмет небажаних явищ, пов'язаних із бозентаном, та концентрації в крові такролімусу і сиролімусу.

Глібенкламід

Одночасне застосування бозентану 125 мг 2 рази на добу протягом 5 днів знижувало концентрацію глібенкламід у плазмі крові (субстрату CYP3A4) на 40 % з потенційним значущим зниженням гіпоглікемічного ефекту. Концентрація бозентану в плазмі також знижується на 29 %. Крім того, у пацієнтів, які отримували супутню терапію, відзначалися підвищені рівні амінотрансфераз. І глібенкламід, і бозентан інгібують експортну помпу солей жовчних кислот, чим можна пояснити підвищені рівні амінотрансфераз. Ця комбінація застосовуватися не повинна. Стосовно міжлікарської взаємодії з іншими похідними сульфонілсечовини даних немає.

Рифампіцин

Одночасне застосування 125 мг бозентану 2 рази на добу із з рифампіцином, потужним індуктором CYP2C9 та CYP3A4, протягом 7 днів 9 здоровим пацієнтам, знизило концентрацію бозентану в плазмі крові на 58 %, а в окремих випадках таке зниження концентрацій бозентану могло досягати майже 90 %. У результаті цього при одночасному застосуванні з рифампіцином очікується значне зниження ефекту бозентану. Одночасне застосування рифампіцину і Tracleer (бозентану) не рекомендується. Дані щодо застосування інших індукторів CYP3A4, наприклад карбамазепіну, фенобарбіталу, фенітоїну та препаратів звіробою звичайного відсутні, проте очікується, що одночасне застосування цих препаратів буде призводити до зниження системної експозиції бозентану. При цьому не можна виключати клінічно значуще зниження ефективності.

Лопінавір+ритонавір (та інші інгібітори протеази, підсилені ритонавіром)

Одночасне застосування 125 мг бозентану 2 рази на добу і комбінації лопінавір+ритонавір у дозі 400+100 мг 2 рази на добу протягом 9,5 днів у здорових добровольців призводило до того, що початкові мінімальні концентрації бозентану в плазмі крові були приблизно у 48 разів вищими порівняно з тими, що спостерігалися після застосування одного бозентану. На 9-й день концентрації бозентану в плазмі крові були приблизно в 5 разів вищими порівняно з тими, що спостерігалися при застосуванні лише бозентану. Найбільш ймовірно причиною такої взаємодії є інгібування ритонавіром захоплення бозентану гепатоцитами за участю транспортного білка та інгібування CYP3A4, внаслідок чого кліренс бозентану знижується. При одночасному застосуванні з комбінацією лопінавір+ритонавір або іншими інгібіторами протеази, дія яких підсилюється ритонавіром, слід здійснювати моніторинг переносимості бозентану пацієнтом.

Д. І. Толочко

Вей

Після одночасного застосування з бозентаном впродовж 9,5 днів експозиція лопінавіру та ритонавіру в плазмі крові була знижена до клінічного незначущого рівня (приблизно на 14 % та 17 % відповідно). Однак, повна індукція бозентаном могла бути не досягнена, і тому не можна виключати подальше зниження експозиції інгібіторів протеази. Рекомендується відповідний моніторинг терапії проти ВІЛ. Подібні ефекти очікуються і у випадку застосування інших інгібіторів протеази, підсиленими ритонавіром (див. розділ 4.4).

Інші антиретровірусні препарати

Стосовно інших доступних антиретровірусних препаратів не можна дати специфічних рекомендацій у зв'язку з відсутністю даних. Враховуючи виражену гепатотоксичність невірапіну, а також токсичний вплив на печінку бозентану, застосування такої комбінації не рекомендується.

Гормональні контрацептиви

Одночасне застосування 125 мг бозентану 2 рази на добу протягом 7 днів одночасно з одноразовим прийомом орального контрацептиву, що містить норетистерон 1 мг + етинілестрадіол 35 мкг, знижувало АUC норетистерону і етинілестрадіолу на 14 % і 31 % відповідно. Однак, в окремих осіб експозиція знижувалася на 56 % та 66 % відповідно. У зв'язку з цим застосування тільки гормональних контрацептивів, незалежно від способу застосування (оральних, ін'єкційних, трансдермальних або імплантаційних форм), не вважається надійним методом контрацепції (див. розділи 4.4 і 4.6).

Варфарин

Одночасне застосування 500 мг бозентану 2 рази на добу протягом 6 днів знижувало плазмові концентрації як S-варфарину (субстрату CYP2C9), так і R-варфарину (субстрату CYP3A4) на 29 % і 38 % відповідно. На основі клінічного досвіду одночасне застосування бозентану із варфарином у пацієнтів з ЛАГ не призводило до клінічно значущих змін міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) або до необхідності корекції дози варфарину (порівнювали дані на вихідному рівні та наприкінці клінічних досліджень). Крім того, частота корекцій дозування варфарину під час досліджень та у зв'язку зі змінами МНВ або небажані явища були подібними серед пацієнтів, які отримували бозентан, та серед пацієнтів, які отримували плацебо. При застосуванні бозентану немає необхідності у корекції дозування варфарину і подібних пероральних антикоагулянтів, але рекомендується посилений моніторинг МНВ, особливо під час застосування бозентану і в період підвищення дози.

Симвастатин

Одночасне застосування бозентану у дозі 125 мг 2 рази на добу протягом 5 днів знижувало плазмові концентрації симвастатину (субстрату CYP3A4) і його активного метаболіту Р-гідроксикислоти на 34 % і 46 % відповідно. Одночасне застосування симвастатину не впливало на концентрацію бозентану в плазмі крові. Доцільність моніторингу рівнів холестерину та відповідної корекції дозування повинна бути розглянута.

Кетоконазол

Одночасне застосування бозентану у дозі 62,5 мг 2 рази на добу протягом 6 днів та кетоконазолу, потужного інгібітора CYP3A4, збільшило концентрацію бозентану в плазмі крові приблизно в 2 рази. Вважається, що необхідності в корекції дозування бозентану немає. Хоча це і не було продемонстровано дослідженнями в умовах *in vivo*, при застосуванні інших потужних інгібіторів CYP3A4 (таких як ітраконазол чи ритонавір) передбачається подібне підвищення концентрації бозентану в плазмі крові. Однак, у випадку комбінованого застосування з інгібітором CYP3A4 у пацієнтів, у яких метаболізм

Г. І. Головоусов

В. В. В. В.

за участю CYP2C9 є слабким, відзначається ризик більш вираженого підвищення концентрації бозентану в плазмі крові, що може призвести до потенційного розвитку небезпечних побічних явищ.

Епопростенол

Обмежені дані, отримані в дослідженні AC-052-356 [BREATHE-3], у рамках якого 10 педіатричних пацієнтів отримували комбінацію бозентану та епопростенолу, свідчать, що як після одноразового, так і після багаторазового застосування показники C_{max} та AUC бозентану були подібними у пацієнтів, яким здійснювали та яким не здійснювали безперервну інфузію епопростенолу (див. розділ 5.1).

Силденафіл

Одночасне застосування бозентану у дозі 125 мг 2 рази на добу (рівноважний стан) із силденафілом у дозі 80 мг 3 рази на добу (рівноважний стан) протягом 6 днів у здорових добровольців призводило до зниження AUC силденафілу на 63 % і збільшення AUC бозентану на 50 %. Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні цих препаратів.

Тадалафіл

Застосування бозентану у дозі 125 мг 2 рази на добу призводило до зменшення системного впливу тадалафілу у дозі 40 мг 1 раз на добу на 42 % і C_{max} на 27 % після одночасного застосування багаторазових доз. Тадалафіл не впливав на експозицію (AUC і C_{max}) бозентану або його метаболітів.

Дигоксин

Одночасне застосування бозентану у дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 7 днів із дигоксином призводило до зниження показників AUC, C_{max} та C_{min} дигоксину на 12 %, 9 % та 23 % відповідно. Механізмом даної взаємодії може бути індукція Р-глікопротеїну. Малоймовірно, що дана взаємодія є клінічно значущою.

Пацієнти дитячого віку

Дослідження взаємодії проводили тільки у дорослих пацієнтів.

4.6 Фертильність, застосування під час вагітності та годування груддю.

Вагітність

Дослідження, проведені на тваринах, свідчать про репродуктивну токсичність (тератогенну, ембріотоксичну, див. розділ 5.3). Відсутні достовірні дані щодо застосування бозентану вагітним жінкам. Потенційний ризик для людини дотепер не встановлено. Бозентан протипоказаний у період вагітності (див. розділ 4.3).

Застосування жінкам дітородного віку

Перед початком лікування препаратом Бозентан у жінок дітородного віку повинна бути підтверджена відсутність вагітності, повинна бути проведена належна консультація щодо надійних методів контрацепції та повинно бути розпочате користування надійними методами контрацепції. Пацієнтки та лікарі, які призначають цей препарат, повинні враховувати те, що у зв'язку із потенційною фармакокінетичною взаємодією бозентан може спричиняти неефективність гормональних контрацептивів (див. розділ 4.5). Тому жінки дітородного віку не повинні застосовувати гормональні контрацептиви (у тому числі

І.Т.Половська

Без

оральні, ін'єкційні, трансдермальні або імплантаційні форми) в якості єдиного методу контрацепції, а повинні використовувати додаткові або альтернативні надійні методи контрацепції. У випадку виникнення будь-якого сумніву щодо того, яка порада щодо методу контрацепції повинна бути дана окремій пацієнтці, для консультації рекомендується залучення гінеколога. Враховуючи можливу неефективність гормональних контрацептивів під час лікування препаратом, а також ризик того, що перебіг легеневої артеріальної гіпертензії значною мірою погіршується під час вагітності, рекомендується щомісяця проводити тести на вагітність упродовж лікування препаратом з метою раннього виявлення вагітності.

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає бозентан у грудне молоко у людини. Годування груддю під час лікування препаратом не рекомендується.

Фертильність

Результати досліджень на тваринах показали вплив на яєчка (див. розділ 5.3). Результати клінічного дослідження, в якому вивчали ефекти бозентану на функцію яєчок у чоловіків з легеневою артеріальною гіпертензією, показали, що у 6 з 24 пацієнтів (25 %) відзначалася знижена концентрація сперми принаймні на 50 % порівняно із вихідним рівнем після 6 місяців лікування бозентаном. На підставі цих даних, а також даних доклінічних досліджень не можна виключати, що бозентан може мати негативний вплив на сперматогенез у чоловіків. У дітей чоловічої статі після лікування бозентаном не може бути виключений його віддалений вплив на фертильність.

4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спеціальних досліджень з вивченням безпосереднього впливу лікарського засобу на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами не проводилось. Однак, при лікуванні препаратом може виникати артеріальна гіпотензія з такими симптомами як запаморочення, нечіткість зору або синкопе, що може впливати на здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами.

4.8 Побічні реакції.

У рамках 20 плацебо-контрольованих досліджень, проведених при різних терапевтичних показаннях, загалом 2486 пацієнтів отримували лікування бозентаном у добових дозах в діапазоні 100–2000 мг та 1838 пацієнтів отримували плацебо. Середня тривалість лікування становила 45 тижнів. Небажані реакції визначались як явища, які виникали принаймні в 1 % пацієнтів, які застосовували бозентан, та частота яких була принаймні на 0,5 % більшою порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо.

Найчастішими небажаними реакціями є головний біль (11,5 %), набряки/затримка рідини в організмі (13,2 %), відхилення від норми результатів печінкових функціональних тестів (10,9 %) та анемія/зниження рівнів гемоглобіну (9,9 %).

Лікування бозентаном супроводжувалося дозозалежним підвищенням рівнів печінкових амінотрансфераз та зниженням концентрації гемоглобіну (див. розділ 4.4).

Д. І. Толочевський

Без

Побічні реакції, що спостерігалися у процесі 20 плацебо-контрольованих досліджень і при післяреєстраційному застосуванні бозентану, наведені відповідно до частоти їхнього виникнення з використанням наступної класифікації: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$); частота невідома (не може бути оцінена на основі наявних даних)

У кожній з груп за частотою небажаних реакцій представлені у порядку зменшення ступеня їхньої серйозності. Клінічно значущих відмінностей між небажаними реакціями в загальній вибірці та при схвалених показаннях не відзначалось.

Система-Орган-Клас	Частота	Побічна реакція
З боку крові та лімфатичної системи	Часто	Анемія, зниження рівня гемоглобіну (див. розділ 4.4)
	Нечасто	Тромбоцитопенія ¹
	Нечасто	Нейтропенія, лейкопенія ¹
	Частота невідома	Анемія або зниження рівня гемоглобіну, що вимагає трансфузії еритроцитарної маси ¹
З боку імунної системи	Часто	Реакції гіперчутливості (включаючи дерматит, свербіж та висипання) ²
	Рідко	Анафілаксія та/або ангіоневротичний набряк ¹
З боку нервової системи	Дуже часто	Головний біль ³
	Часто	Синкопе ^{1,4}
З боку серця	Часто	Посилене серцебиття ^{1,4}
З боку судин	Часто	Гіперемія, артеріальна гіпотензія ^{1,4}
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Часто	Закладеність носа
З боку шлунково-кишкового тракту	Часто	Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба Діарея
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Дуже часто	Відхилення від норми результатів печінкових функціональних тестів (див. розділ 4.4)
	Нечасто	Підвищення рівнів амінотрансфераз, асоційоване з гепатитом (включаючи можливе загострення перебігу фонового гепатиту) та/або жовтяниця ¹ (див. розділ 4.4)
	Рідко	Цироз печінки, печінкова недостатність ¹
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто	Еритема

Д. І. Коловський

Вез

Загальні розлади та реакції в місці введення препарату	Дуже часто	Набряки, затримка рідини в організмі ⁵
З боку органів зору	Частота невідома	Нечіткість зору

¹ Дані, отримані при післяреєстраційному застосуванні препарату, визначення частоти базується на статистичному моделюванні даних, отриманих у рамках плацебо-контрольованих клінічних досліджень.

² Про реакції гіперчутливості повідомляли у 9,9 % пацієнтів, які застосовували бозентан, та у 9,1 % пацієнтів, які отримували плацебо.

³ Про головний біль повідомляли у 11,5 % пацієнтів, які застосовували бозентан, та у 9,8 % пацієнтів, які отримували плацебо.

⁴ Ці типи реакцій можуть бути також пов'язані із фоновим захворюванням.

⁵ Про набряки або затримку рідини в організмі повідомляли у 13,2 % пацієнтів, які застосовували бозентан, та у 10,9 % пацієнтів, які отримували плацебо.

У період післяреєстраційного застосування препарату повідомляли про випадки цирозу печінки нез'ясованої етіології після тривалої терапії бозентаном у пацієнтів, у яких було декілька супутніх захворювань та які отримували терапію різними лікарськими засобами. Також були рідкісні повідомлення про розвиток печінкової недостатності. Тому необхідно строго дотримуватися місячного графіка для моніторингу функції печінки на час лікування бозентаном. (див. розділ 4.4).

Пацієнти дитячого віку

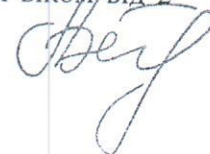
Неконтрольовані клінічні дослідження у пацієнтів дитячого віку

Профіль безпеки у першому педіатричному неконтрольованому дослідженні, проведеному із застосуванням таблеток, вкритих плівковою оболонкою (BREATHE-3: n = 19, середній вік 10 років [діапазон 3–15 років], відкрита доза бозентану 2 мг/кг двічі на добу; тривалість лікування 12 тижнів) був аналогічний тому, що спостерігався у ключових дослідженнях у дорослих пацієнтів із ЛАГ. У BREATHE-3 найчастішими небажаними реакціями були гіперемія (21 %), головний біль, і відхилення від норми результатів печінкових функціональних тестів (частота кожної з цих небажаних реакцій – по 16 %).

Об'єднаний аналіз неконтрольованих педіатричних досліджень, проведених при ЛАГ із застосуванням диспергованих таблеток бозентану 32 мг (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Extension), включав загалом 100 дітей, які отримували бозентан 2 мг/кг двічі на добу (n = 33), 2 мг/кг тричі на добу (n = 31) або 4 мг/кг двічі на добу (n = 36). Під час зарахування до дослідження шість пацієнтів були у віці від 3 місяців до 1 року, 15 дітей – від 1 до 2 років і 79 мали від 2 до 12 років. Середня тривалість лікування становила 71,8 тижня (діапазон 0,4–258 тижнів).

Профіль безпеки в цьому об'єднаному аналізі неконтрольованих педіатричних досліджень був аналогічним тому, що спостерігався в основних дослідженнях у дорослих пацієнтів з ЛАГ, за винятком інфекцій, про які повідомлялося частіше, ніж у дорослих (69,0% проти 41,3%). Ця різниця в частоті інфікування частково може бути пов'язана з більш тривалим середнім впливом лікування в педіатричній групі (медіана 71,8 тижня) порівняно з дорослою групою (медіана 17,4 тижні). Найчастішими побічними явищами були: інфекції верхніх дихальних шляхів (25%), легенева (артеріальна) гіпертензія (20%), назофарингіт (17%), пірексія (15%), блювання (13%), бронхіт (10%), абдомінальний біль (10%) і діарея (10%). Не було відповідної різниці в частоті побічних явищ між пацієнтами віком від 2

Д. І. Головова



років; однак це базується на даних лише 21 дитини віком до 2 років, у тому числі 6 пацієнтів у віці від 3 місяців до 1 року. Побічні явища у вигляді аномалій печінки та анемії/зниження гемоглобіну виникли у 9% та 5% пацієнтів відповідно.

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному за участю пацієнтів з ПЛГН (FUTURE-4), загалом 13 новонароджених отримували дисперговані таблетки бозентану в дозі 2 мг/кг двічі на добу (8 пацієнтів отримували плацебо). Середня тривалість лікування бозентаном і плацебо становила, відповідно, 4,5 дня (діапазон 0,5-10,0 днів) та 4,0 дні (діапазон 2,5-6,5 днів). Найчастішими побічними явищами у пацієнтів, які отримували бозентан і плацебо, були відповідно анемія або зниження гемоглобіну (7 і 2 пацієнтів), генералізований набряк (3 і 0 пацієнтів) і блювання (2 і 0 пацієнтів).

Відхилення лабораторних показників від норми

Відхилення печінкової проби

У клінічній програмі дозозалежне підвищення печінкових трансаміназ зазвичай відбувалося протягом перших 26 тижнів лікування, як правило розвивалося поступово і в основному мало безсимптомний перебіг. Після закінчення прийому препарату зафіксовано рідкісні випадки цирозу печінки і печінкової недостатності.

Механізм цього несприятливого ефекту є неясним. Такі підвищення рівнів амінотрансфераз можуть минати самостійно при продовженні лікування бозентаном у підтримуючій дозі або після зниження його дози, проте може виникати необхідність у перериванні або припиненні застосування препарату (див. розділ 4.4).

У рамках 20 інтегрованих плацебо-контрольованих досліджень підвищення рівнів печінкових амінотрансфераз у ≥ 3 рази від ВМН спостерігалось у 11,2 % пацієнтів, які отримували бозентан, порівняно із 2,4 % пацієнтів, які отримували плацебо. Випадки підвищення до $\geq 8 \times$ ВМН спостерігалися у 3,6 % пацієнтів, які застосовували бозентан, та у 0,4 % пацієнтів, які отримували плацебо. Підвищення рівнів амінотрансфераз було пов'язано із підвищенням рівня білірубіну ($\geq 2 \times$ ВМН) без ознак біліарної обструкції у 0,2 % (5 пацієнтів), які отримували бозентан і 0,3 % (6 пацієнтів), які отримували плацебо.

В об'єднаному аналізі 100 дітей з ЛАГ у неконтрольованих педіатричних дослідженнях FUTURE 1/2 та FUTURE 3/Extension підвищення рівня печінкових амінотрансфераз у $\geq 3 \times$ ВМН спостерігалось у 2 % пацієнтів.

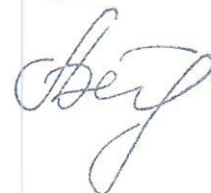
У дослідженні FUTURE-4, що включало 13 новонароджених з ПЛГН, які отримували бозентан 2 мг/кг двічі на добу протягом менше 10 днів (діапазон 0,5-10,0 днів), не було випадків підвищення рівня амінотрансфераз печінки $\geq 3 \times$ ВМН під час лікування, але один випадок гепатиту виник через 3 дні після закінчення лікування бозентаном.

Гемоглобін

У рамках плацебо-контрольованих досліджень серед дорослих пацієнтів про зниження концентрації гемоглобіну до рівня нижче 10 г/дл від вихідного рівня повідомляли у 8,0 % пацієнтів, які застосовували бозентан, та у 3,9 % пацієнтів, які отримували плацебо (див. розділ 4.4).

При сукупному аналізі 100 дітей із легеневою артеріальною гіпертензією з неконтрольованих педіатричних досліджень FUTURE 1/2 та FUTURE 3/Extension зниження концентрації гемоглобіну до рівня нижче 10 г/дл від вихідного рівня було зафіксовано у 10,0 % пацієнтів. Випадків зниження концентрації гемоглобіну нижче 8 г/дл не було.

Д. І. Толочески



У рамках дослідження FUTURE-4 у 6 із 13 новонароджених з ПЛГН, які застосовували бозентан, відзначалося зниження концентрації гемоглобіну від нормального діапазону на вихідному рівні до концентрації, нижчої від нижньої межі норми, впродовж лікування препаратом.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Вони дозволяють проводити безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик щодо препарату. Медичні працівники повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції до національного центру рапортування, вказаного у додатку V.

4.9 Передозування

Бозентан застосовували у вигляді одноразової дози до 2400 мг у здорових осіб та в дозі 2000 мг/добу впродовж 2 місяців у пацієнтів із захворюванням, яке не було легеневою артеріальною гіпертензією. Найчастішою небажаною реакцією був головний біль легкої та помірної інтенсивності.

Надмірне передозування може призвести до вираженої артеріальної гіпотензії, що вимагає активної підтримки функції серцево-судинної системи. Впродовж періоду післяреєстраційного застосування препарату повідомляли про один випадок передозування, де підлітком чоловічої статі було прийнято 10 000 мг бозентану. У нього були наявні симптоми нудоти, блювання, артеріальної гіпотензії, запаморочення, підвищеної пітливості і нечіткість зору. Його стан повністю нормалізувався через 24 години з підтриманням належних рівнів артеріального тиску. Примітка: бозентан не виводиться при діалізі.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинаміка

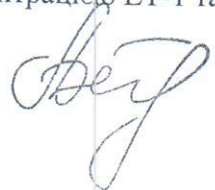
Фармакотерапевтична група: Інші антигіпертензивні засоби, код АТХ: C02KX01

Механізм дії

Бозентан – це подвійний антагоніст рецепторів до ендотеліну з афінністю до обох типів рецепторів до ендотеліну – А і В (ET_A і ET_B). Бозентан знижує як легеневий, так і системний судинний опір, що призводить до збільшення серцевого викиду без збільшення частоти серцевих скорочень.

Нейрогормон ендотелін-1 (ET-1) є одним з найпотужніших відомих вазоконстрикторів, якому також притаманна здатність спричиняти фіброз, проліферацію клітин, гіпертрофію та ремоделювання міокарда, а також прозапальна дія. Ці ефекти опосередковані зв'язуванням ендотеліну із рецепторами ET_A і ET_B, розташованими в ендотелії і клітинах гладких м'язів судин. Концентрація ET-1 у тканинах і плазмі крові підвищується при деяких серцево-судинних захворюваннях і патології сполучної тканини, у тому числі ЛАГ, склеродермії, гострій і хронічній серцевій недостатності, ішемії міокарда, системній гіпертензії та атеросклерозі, що свідчить про патогенетичну роль ET-1 при цих захворюваннях. При ЛАГ та серцевій недостатності за відсутності антагонізму рецепторів до ендотеліну існує сильний кореляційний зв'язок між підвищеною концентрацією ET-1 та тяжкістю і прогнозом цих захворювань.

Д. І. Коловассико



Бозентан конкурує з ET-1 та іншими ET-пептидами за зв'язування як з рецепторами ET_A, так і з рецепторами ET_B, із дещо вищою афінністю до рецепторів ET_A (K_i = 4,1–43 нМ) порівняно з афінністю до рецепторів ET_B (K_i = 38–730 нМ). Бозентан є специфічним антагоністом ET-рецепторів та не зв'язується з іншими рецепторами.

Ефективність

Моделі тварин

У тварин із легеневою гіпертензією тривале пероральне застосування бозентану призводило до зменшення легеневого судинного опору до регресії гіпертрофії легених судин та правого шлуночка. У моделях тварин із фіброзом легень бозентан призводив до зменшення накопичення колагену в легенях.

Ефективність у дорослих пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією

Було проведено два рандомізовані, подвійні сліпі, багатоцентрові плацебо-контрольовані дослідження за участю 32 (дослідження АС-052-351) і 213 (дослідження АС-052-352 [BREATHE-1]) дорослих пацієнтів із ЛАГ III-IV класу за функціональною класифікацією ВООЗ (первинна або вторинна легенева гіпертензія, головним чином склеродермія). Через 4 тижні прийому Бозентану у дозуванні 62,5 мг 2 рази на добу підтримуючі дози, що вивчалися у цих дослідженнях, становили 125 мг 2 рази на добу у дослідженні АС-052-351 та 125 мг 2 рази на добу і 250 мг 2 рази на добу у дослідженні АС-052-352.

Бозентан застосовувався як додатковий препарат до терапії, яку пацієнти вже отримували, що могла включати комбінацію антикоагулянтів, вазодилаторів (наприклад, блокаторів кальцієвих каналів), діуретиків, оксигенотерапії та дигоксину, але не включала епопростенол. Контролем було плацебо разом із наявною терапією.

Первинною кінцевою точкою в кожному з досліджень була зміна пройденої відстані впродовж 6 хвилин через 12 тижнів в першому дослідженні і через 16 тижнів – в другому дослідженні. В обох дослідженнях лікування бозентаном призводило до значного збільшення здатності переносити фізичне навантаження. Плацебо-кориговані збільшення пройденої відстані порівняно з вихідним рівнем становили 76 метрів (p = 0,02; t-тест) та 44 метри (p = 0,0002; U-тест Манна-Уїтні) на первинній кінцевій точці для кожного дослідження відповідно. Відмінності між цими двома групами (125 мг 2 рази на добу і 250 мг 2 рази на добу) не були статистично значущими, але існує тенденція до поліпшення толерантності до фізичного навантаження у групі пацієнтів, які отримували бозентан у дозі 250 мг 2 рази на добу.

Збільшення пройденої відстані спостерігалось через 4 тижні лікування, було очевидним через 8 тижнів лікування та підтримувалося до 28 тижнів подвійного сліпого лікування в підкатегорії популяції пацієнтів.

При ретроспективному аналізі даних пацієнтів, які відповіли на лікування, що ґрунтувалося на змінах пройденої відстані, функціональному класі за класифікацією ВООЗ та наявності задишки, серед 95 пацієнтів, рандомізованих у групу, яка отримувала бозентан у дозі 125 мг два рази на добу в рамках плацебо-контрольованих досліджень, на 8 тижні у 66 пацієнтів було відзначено покращення стану, стан 22 пацієнтів залишався стабільним і у 7 пацієнтів відзначалося погіршення стану. Серед 22 пацієнтів, стан яких залишався стабільним на 8 тижні, у 6 пацієнтів відзначалося покращення стану на 12/16 тижні і в 4 пацієнтів стан погіршився порівняно із вихідним рівнем. Серед 7 пацієнтів, стан яких погіршився на 8

А.І. Павловський

Без

тижні, у 3 пацієнтів відзначалося покращення стану на 12/16 тижні і в 4 пацієнтів стан погіршився порівняно з вихідним рівнем.

Інвазивні гемодинамічні показники оцінювалися тільки в першому дослідженні. Лікування бозентаном призводило до значущого збільшення серцевого індексу, асоційованого зі значущим зниженням легеневого артеріального тиску, легеневого судинного опору та середнього значення тиску в правому передсерді.

При лікуванні бозентаном спостерігалось зменшення вираженості симптомів ЛАГ. У пацієнтів, які отримували бозентан, спостерігалось покращення при визначенні ступеня задишки під час тестів із ходьбою. У рамках дослідження АС-052-352 на вихідному рівні 92 % з 213 пацієнтів були віднесені до III функціонального класу за класифікацією ВООЗ та 8 % – до IV функціонального класу. Лікування бозентаном сприяло покращенню щодо функціонального класу за класифікацією ВООЗ у 42,4 % пацієнтів (порівняно з 30,4 % у групі плацебо). Загальна зміна функціонального класу за класифікацією ВООЗ у рамках двох досліджень була значущо кращою серед пацієнтів, які отримували бозентан, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. Лікування бозентаном було асоційоване зі значущим зниженням рівня погіршення клінічної картини через 28 тижнів порівняно з плацебо (10,7 % порівняно з 37,1 % відповідно; $p = 0,0015$).

У рандомізованому подвійному сліпому багатоцентровому дослідженні з використанням плацебо (АС-052-364 [EARLY]) 185 пацієнтів із ЛАГ II функціонального класу за класифікацією ВООЗ (середня пройдена відстань при тесті з 6-хвилинною ходьбою на вихідному рівні становила 435 метрів) отримували бозентан у дозі 62,5 мг 2 рази на добу протягом 4 тижнів із подальшим прийомом 125 мг 2 рази на добу ($n = 93$) або плацебо ($n = 92$) протягом 6 місяців. Включені у дослідження пацієнти не отримували ніякого лікування з приводу легеневої артеріальної гіпертензії ($n = 156$) або отримували силденафіл у стабільному дозуванні ($n = 29$). Комбінованими первинними кінцевими точками були зміна у відсотках легеневого судинного опору (ЛСО) порівняно з вихідним рівнем та зміна пройдені відстані впродовж 6-хвилинної ходьби на 6 місяці порівняно з вихідним рівнем у порівнянні з плацебо. У таблиці нижче наведені результати аналізу, попередньо визначеного протоколом.

	ЛСО (дин.сек/см ⁵)		Пройдена відстань впродовж 6-хвилинної ходьби (м)	
	Плацебо (n=88)	Бозентан (n=80)	Плацебо (n=91)	Бозентан (n=86)
Вихідний рівень (BL); середнє значення (стандартне відхилення)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Зміна порівняно з вихідним рівнем; середнє значення (стандартне відхилення)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Ефект від лікування	-22.6%		19	
95% ДІ	-34, -10		-4, 42	
p-значення	< 0.0001		0,0758	

ДМ = довірча межа; ЛСО = легеневий судинний опір; СВ = стандартне відхилення

Лікування бозентаном було пов'язане зі зниженням рівня погіршення клінічної картини, що визначається як поєднання прогресування симптомів, госпіталізації з приводу легеневої артеріальної гіпертензії та летальних випадків, порівняно з плацебо (пропорційне зниження

І.Т.Толожескі

Без

ризиком на 77 %, 95 %, довірчий інтервал (ДІ) 20 %–94 %, $p = 0,0114$). Ефект від лікування був визначений покращенням такого компонента, як прогресування симптомів. У групі бозентану був один випадок госпіталізації, пов'язаний із погіршенням перебігу легеневої артеріальної гіпертензії, у групі плацебо – три випадки госпіталізації. У кожній із груп лікування впродовж 6 місяців подвійного сліпого дослідження було зафіксовано тільки по одному летальному випадку, у зв'язку з чим не можна зробити жодних висновків щодо виживаності.

Віддалені результати були сформовані від усіх 173 пацієнтів, які застосовували бозентан у контрольованій фазі і/або яким плацебо було замінено на бозентан у відкритій розширеній фазі дослідження EARLY. Середня тривалість лікування бозентаном становила $3,6 \pm 1,8$ року (до 6,1 року), причому 73 % пацієнтів отримували лікування не менше 3 років і 62 % - не менше 4 років. Пацієнти могли отримувати додаткове лікування з приводу легеневої артеріальної гіпертензії відповідно до необхідності у відкритій розширеній фазі дослідження.

У більшості пацієнтів була діагностована ідіопатична або спадкова ЛАГ (61 %). Загалом 78 % пацієнтів належали до II функціонального класу за класифікацією ВООЗ. Проаналізоване за Капланом–Майером виживання становило 90 % та 85 % через 3 та 4 роки після початку лікування відповідно. На даних часових точках у 88 % та 79 % пацієнтів не відзначалось погіршення перебігу легеневої артеріальної гіпертензії (що визначалось як летальний наслідок із усіх причин, потреба у трансплантації легень, передсердній септостомії або внутрішньовенному чи підшкірному введенні протаноліду). Про відносні переваги попереднього застосування плацебо у подвійно-сліпій фазі та інших препаратів, застосування яких розпочиналось у відкритій розширеній фазі дослідження, невідомо.

У проспективному багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (AC-052-405 [5]) пацієнти із ЛАГ III функціонального класу і синдромом Ейзенменгера, пов'язаним із вродженою вадою серця, отримували бозентан у дозі 62,5 мг 2 рази на добу протягом 4 тижнів, потім по 125 мг 2 рази на добу протягом наступних 12 тижнів ($n = 37$, з яких у 31 пацієнта був двобічний шунт із переважним скиданням крові справа наліво). Основною метою дослідження був доказ того, що бозентан не погіршує гіпоксемію. Через 16 тижнів середня насиченість киснем у групі бозентану збільшилася на 1,0 % (95% ДІ -0,7 %-2,8 %) порівняно з групою плацебо ($n = 17$), що свідчить про те, що бозентан не погіршував гіпоксемію. У групі бозентану відзначалось значуще зниження середнього легеневого судинного опору (при цьому ефект переважно спостерігався у підгрупі пацієнтів із двобічним внутрішньосерцевим шунтом). Через 16 тижнів середнє плацебо-кориговане збільшення пройденої відстані впродовж 6 хвилин становило 53 метри ($p = 0,0079$), що свідчить про підвищення здатності переносити фізичні навантаження. 26 пацієнтів продовжували отримувати бозентан у рамках 24-тижневої відкритої розширеної фази (AC-052-409) дослідження BREATHE-5 (середня тривалість лікування = $24,4 \pm 2,0$ тижні), зазвичай ефективність підтримувалась.

Відкрите неконтрольоване дослідження (AC-052-362[4]) було проведено у 16 пацієнтів із ЛАГ III функціонального класу за класифікацією ВООЗ, пов'язаною із ВІЛ-інфекцією. Пацієнти отримували бозентан у дозі 62,5 мг 2 рази на добу протягом 4 тижнів, а потім у дозі 125 мг 2 рази на добу протягом наступних 12 тижнів. Після 16 тижнів лікування спостерігалось значне поліпшення фізичної працездатності порівняно із вихідним рівнем: середнє збільшення пройденої відстані впродовж 6 хвилин становило 91,4 метра додатково до 332,6 метра, які в середньому відзначалися на вихідному рівні ($p < 0,001$). Не можна зробити жодних офіційних висновків щодо впливу бозентану на ефективність антиретровірусних препаратів (див. розділ 4.4).

Д.І.Толочевський



Досліджень, які б свідчили про позитивний ефект лікування бозентаном на виживання, немає. Однак, віддалений життєвий статус був зареєстрований у всіх 235 пацієнтів, які застосовували бозентан в рамках двох базових плацебо-контрольованих досліджень (АС-052-351 та АС-052-352) та/або в рамках їх двох неконтрольованих відкритих розширених фаз. Середня тривалість застосування бозентану становила $1,9 \pm 0,7$ року (мінімальна тривалість: 0,1 року; максимальна тривалість: 3,3 року), а середня тривалість спостереження за пацієнтами – $2,0 \pm 0,6$ року. Більшість пацієнтів мали діагноз - первинна легенева гіпертензія (72 %) та III функціональний клас за класифікацією ВООЗ (84 %). У цій загальній популяції проаналізоване за Капланом–Майером виживання становило 93 % та 8 % через 1 та 2 роки після початку лікування бозентаном відповідно. Оцінене виживання було нижчим у підгрупі пацієнтів із вторинною легеневою артеріальною гіпертензією на тлі системної склеродермії. На оцінку могла вплинути ініціація лікування епопростенолом у 43 з 235 пацієнтів.

Дослідження, проведені серед дітей із легеневою артеріальною гіпертензією BREATHE-3 (АС-052-356)

Бозентан був оцінений у відкритому неконтрольованому дослідженні у 19 пацієнтів дитячого віку із ЛАГ (віком від 3 до 15 років). Дане дослідження головним чином було спроектоване як фармакокінетичне дослідження (див. розділ 5.2). Пацієнти мали первинну легенева гіпертензію (10 пацієнтів) або ЛАГ, пов'язану із вродженими вадами серця (9 пацієнтів), та у них був визначений на вихідному рівні II ($n = 15, 79\%$) або III ($n = 4, 21\%$) функціональний клас за класифікацією ВООЗ. Пацієнти були поділені на три групи за масою тіла та отримували бозентан у дозі 2 мг/кг впродовж 12 тижнів. Половина пацієнтів у кожній групі вже отримували лікування епопростенолом внутрішньовенно, і доза епопростенолу залишалася стабільною впродовж періоду дослідження.

Гемодинамічні показники вимірювали у 17 пацієнтів. Середнє збільшення серцевого індексу порівняно з вихідним рівнем становило $0,5$ л/хв/м², середнє зниження середнього легеневого артеріального тиску – 8 мм рт. ст., а середнє зниження легеневого судинного опору – 389 дин.сек·см⁻⁵. Такі покращення гемодинамічних показників порівняно з вихідним рівнем були подібними між пацієнтами, незалежно від того, чи застосовували вони одночасно епопростенол. Зміни в результатах тестів із фізичним навантаженням на 12 тижні порівняно з вихідним рівнем були високо варіабельними, і жодна із змін не була значущою.

FUTURE 1/2 (АС-052-365/АС-052-367)

FUTURE 1 являло собою відкрите контрольоване дослідження, у рамках якого бозентан застосовували у формі диспергованих таблеток у підтримуючій дозі 4 мг/кг два рази на добу в 36 пацієнтів віком 2–11 років. Дане дослідження головним чином було спроектоване як фармакокінетичне дослідження (див. розділ 5.2). На вихідному рівні у пацієнтів була ідіопатична (31 пацієнт, 86 %) або сімейна (5 пацієнтів, 14 %) легенева артеріальна гіпертензія та був визначений II ($n = 23, 64\%$) або III ($n = 13, 36\%$) функціональний клас за класифікацією ВООЗ. У дослідженні FUTURE 1 медіана тривалості досліджуваного лікування становила 13,1 тижня (діапазон: 8,4–21,1). 33 з цих пацієнтів отримували безперервне лікування бозентаном у формі подрібнених таблеток у дозі 4 мг/кг два рази на добу в рамках неконтрольованої розширеної фази дослідження FUTURE 2 з медіаною загальної тривалості лікування 2,3 року (діапазон: 0,2–5,0 років). На вихідному рівні дослідження FUTURE 1 епопростенол приймали 9 пацієнтів. Впродовж дослідження у 9 пацієнтів була розпочата нова специфічна медикаментозна терапія з приводу легеневої артеріальної гіпертензії. Проаналізований за Капланом–Майером період перебігу легеневої артеріальної гіпертензії без погіршення клінічної картини (летальний наслідок, потреба в трансплантації легень або госпіталізація з приводу погіршення клінічної картини легеневої

Д. І. Павловський

Без

артеріальної гіпертензії) впродовж 2 років був відзначений у 78,9 %. Проаналізоване за Капланом–Майером загальне виживання впродовж 2 років було відзначене у 91,2 % пацієнтів.

FUTURE 3 (AC-052-373)

У цьому відкритому рандомізованому дослідженні із застосуванням бозентану у формі диспергованих таблеток по 32 мг 64 дитини зі стабільною легеневою артеріальною гіпертензією віком від 3 місяців до 11 років були рандомізовані для лікування бозентаном впродовж 24 тижнів у дозі 2 мг/кг два рази на добу (n = 33) або в дозі 2 мг/кг три рази на добу (n = 31). 43 (67,2 %) дитини були віком від 2 до 11 років, 15 (23,4 %) дітей – від 1 до 2 років і 6 (9,4 %) дітей – від 3 місяців до 1 року. Дане дослідження головним чином було спроектоване як фармакокінетичне дослідження (див. Розділ 5.2), і кінцеві точки щодо ефективності були тільки пошуковими. За етіологією, відповідно до класифікації Дана Поїнт, легенева артеріальна гіпертензія була ідіопатичною (46 %), спадковою (3 %), асоційованою з корекційним хірургічним втручанням на серці (38 %) та асоційованою з вродженою вадою серця, з наявністю системно-легеневих шунтів, включаючи синдром Ейзенменгера (13 %). На початку лікування у рамках дослідження у пацієнтів був визначений I (n = 19 пацієнтів, 29 %), II (n = 27 пацієнтів, 42 %) або III (n = 18 пацієнтів, 28 %) функціональний клас за класифікацією ВООЗ. На момент включення у дослідження пацієнти отримували медикаментозну терапію з приводу легеневої артеріальної гіпертензії (найчастіше – інгібітор фосфодіестерази типу 5 (силденафіл) як монотерапію (35,9 %), бозентан як монотерапію (10,9 %) та комбінацію бозентану, ілопросту та силденафілу (10,9 %)), яку вони продовжували отримувати впродовж дослідження.

На початку дослідження менше половини включених у дослідження пацієнтів (45,3 % = 29/64) отримували тільки бозентан як монотерапію (без комбінації з іншими препаратами) для лікування легеневої артеріальної гіпертензії. 40,6 % (26/64) пацієнтів застосовували лише бозентан у вигляді монотерапії протягом 24 тижнів дослідження, не відчувачи погіршення ЛАГ. Аналіз загальної популяції включених пацієнтів (64 пацієнти) показав, що у більшості пацієнтів стан залишався принаймні стабільним (тобто не відзначалося погіршення стану) на підставі оцінки непедіатричного специфічного функціонального класу за класифікацією ВООЗ (97 % у групі, яка отримувала препарат 2 рази на добу, 100 % у групі, яка отримувала препарат 3 рази на добу) та загальної клінічної лікарської оцінки (94 % у групі, яка отримувала препарат два рази на добу, 93 % у групі, яка отримувала препарат 3 рази на добу), які були проведені впродовж періоду лікування. Проаналізований за Капланом–Майером період перебігу легеневої артеріальної гіпертензії без погіршення клінічної картини (летальний наслідок, потреба в трансплантації легень або госпіталізація з приводу погіршення клінічної картини легеневої артеріальної гіпертензії) впродовж 24 тижнів був відзначений у 96,9 % та 96,7 % у групі, яка отримувала препарат 2 рази на добу, та у групі, яка отримувала препарат 3 рази на добу відповідно.

Доказових даних щодо будь-якої клінічної переваги дозування 2 мг/кг 3 рази на добу порівняно з дозуванням 2 мг/кг 2 рази на добу виявлено не було.

Дослідження, проведене серед новонароджених з персистуючою легеневою артеріальною гіпертензією (ПЛАГ) новонароджених:

FUTURE 4 (AC-052-391)

Це було подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження у недоношених або доношених новонароджених (гестаційний вік 36-42 тижні) із ПЛГН. Пацієнти, у яких відзначалась субоптимальна відповідь на інгаляційний оксид азоту, незважаючи на безперервне лікування принаймні впродовж 4 годин, отримували лікування бозентаном у формі диспергованих таблеток у дозі 2 мг/кг два рази на добу (n = 13) або плацебо (n = 8) через назогастральний зонд як додаткову терапію до інгаляційного оксиду азоту до повного відлучення від інгаляційного оксиду азоту або до констатації

Д. І. Голосовська

Без

неефективності лікування (що визначалось як потреба в екстракорпоральній мембранній оксигенації [ЕСМО] або в ініціації застосування альтернативного легеневого вазодилатора) та максимально впродовж 14 днів.

Медіана тривалості лікування у рамках дослідження становила 4,5 (діапазон: 0,5–10,0) дня у групі бозентану та 4,0 (діапазон: 2,5–6,5) дні – у групі плацебо.

Отримані результати не вказують на додаткову перевагу бозентану в цій групі пацієнтів:

- Медіана часу до повного відлучення від інгаляційного оксиду азоту становила 3,7 дня (95 % ДІ 1,17; 6,95) у групі бозентану та 2,9 дня (95 % ДІ 1,26; 4,23) у групі плацебо ($p = 0,34$).

- Медіана часу до повного відлучення від штучної вентиляції легенів становила 10,8 дня (95 % ДІ 3,21; 12,21) у пацієнтів, які отримували бозентан і 8,6 дня (95% ДІ 3,71; 9,66) у пацієнтів, які отримували плацебо ($p = 0,24$).

- В одного пацієнта із групи бозентану відзначено неефективність лікування (потреба в екстракорпоральній мембранній оксигенації, відповідно до визначення в протоколі), що була констатована на підставі збільшення значень індексу оксигенації впродовж 8 годин після першої дози досліджуваного препарату. Стан цього пацієнта нормалізувався впродовж 60-денного періоду контрольного спостереження.

Комбінація з епопростенолом

Застосування комбінації бозентану і епопростенолу вивчали у двох дослідженнях: AC-052-355 (BREATHE-2) та AC-052-356 (BREATHE-3). Дослідження AC-052-355 було багатоцентровим, рандомізованим, подвійним сліпим, у паралельних групах дослідженням бозентану порівняно з плацебо у 33 пацієнтів з тяжкою ЛАГ, які отримували супутню терапію епопростенолом.

Дослідження AC-052-356 було відкритим без контролю плацебо, неконтрольованим дослідженням; у якому 10 із 19 пацієнтів дитячого віку отримували комбіновану терапію бозентаном і епопростенолом протягом 12-тижнів. Профіль безпеки комбінації не відрізнявся від того, який очікувався від кожного компонента окремо, і дана комбінована терапія добре переносилась дітьми та дорослими. Клінічна перевага даної комбінації не була показана.

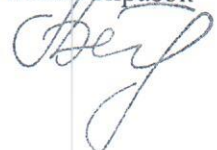
Системний склероз із виразковим ураженням пальців

Було проведено два рандомізовані, подвійні сліпі, багатоцентрові, плацебо-контрольовані дослідження за участю 122 (дослідження AC-052-401 [RAPIDS-1]) і 190 (дослідження AC-052-331 [RAPIDS-2]) дорослих пацієнтів із системним склерозом та виразковим ураженням пальців (або з активним виразковим ураженням пальців, або з виразками пальців в анамнезі протягом минулого року). У дослідженні AC-052-331 у пацієнтів було принаймні по одній виразці пальців, які виникли нещодавно, і в обох цих дослідженнях разом у 85 % пацієнтів було активне виразкове ураження пальців на початку дослідження. Після 4 тижнів застосування бозентану у дозі 62,5 мг двічі на добу в обох цих дослідженнях оцінювалася підтримувальна доза 125 мг двічі на добу. Тривалість подвійної сліпої терапії становила 16 тижнів у дослідженні AC-052-401 і 24 тижні – у дослідженні AC-052-331.

Базова терапія системного склерозу та виразок пальців була дозволена у тому випадку, якщо ці препарати приймали у стабільних дозах протягом принаймні 1 місяця до початку лікування та протягом усього періоду подвійного сліпого лікування.

Первинною кінцевою точкою в обох дослідженнях була кількість нових виразок пальців від початку до закінчення дослідження. Лікування бозентаном обумовлювало меншу кількість нових виразок пальців протягом періоду лікування порівняно з плацебо. У дослідженні AC-052-401 протягом 16 тижнів подвійного сліпого лікування в пацієнтів у групі прийому бозентану виникло в середньому по 1,4 нових виразок пальців порівняно з 2,7 нових виразок

Д. І. Коложескич



пальців у групі плацебо ($p = 0,0042$). У дослідженні АС-052-331 протягом 24 тижнів подвійного сліпого лікування відповідні цифри становили 1,9 і 2,7 нових виразок пальців ($p = 0,0351$). В обох дослідженнях пацієнти, які отримували бозентан, мали менший ризик розвитку множинних нових виразок пальців протягом дослідження, і у них був триваліший період до виникнення кожної наступної нової виразки пальців, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. Ефект бозентану щодо зменшення кількості нових виразок пальців був більший у пацієнтів із множинними виразками пальців.

В жодному із досліджень не спостерігалось впливу бозентану на тривалість загоєння виразок пальців.

5.2 Фармакокінетика

Фармакокінетика бозентану в основному досліджувалася у здорових добровольців. Обмежені дані, отримані у пацієнтів, свідчать, що експозиція бозентану в дорослих пацієнтів із ЛАГ приблизно у 2 рази більша, ніж у здорових дорослих добровольців.

У здорових добровольців фармакокінетика бозентану залежить від дози і часу. Кліренс і об'єм розподілу знижуються зі збільшенням внутрішньовенної дози і зі збільшенням часу. Після перорального застосування препарату в дозах до 500 мг системна експозиція є пропорційною до дозування. При пероральному застосуванні вищих доз препарату показники максимальної концентрації в плазмі крові (C_{max}) та АUC збільшуються менш ніж пропорційно до дозування.

Всмоктування

У здорових добровольців абсолютна біодоступність бозентану становить приблизно 50 % і не залежить від вживання їжі. Максимальні концентрації в плазмі крові досягаються протягом 3-5 годин.

Розподіл

Зв'язування бозентану із білками плазми крові, головним чином з альбуміном, становить 98 %. Бозентан не проникає в еритроцити.

Об'єм розподілу (V_{ss}) на рівні приблизно 18 л був визначений після внутрішньовенного введення препарату в дозі 250 мг.

Метаболізм і виведення

Після одноразового внутрішньовенного введення дози 250 мг кліренс становив 8,2 л/год. Період напіввиведення ($t_{1/2}$) – 5,4 години.

При багаторазовому застосуванні концентрація бозентану в плазмі крові знижується поступово до 50–65 % порівняно з тією, що спостерігається після однократового застосування. Таке зниження концентрації можливо зумовлене автоіндукцією метаболізуючих печінкових ферментів. Рівноважний стан досягається через 3–5 днів.

Бозентан виводиться із жовчю після метаболізму в печінці за участю ізоферментів СYP2C9 та СYP3A4 цитохрому Р450. Менш ніж 3 % прийнятої пероральної дози виявляється у сечі. Внаслідок метаболізму бозентану утворюються три метаболіти, тільки один з яких є фармакологічно активним. Цей метаболіт головним чином виводиться у незміненому вигляді із жовчю. У дорослих пацієнтів експозиція активного метаболіту є вищою порівняно зі здоровими дорослими добровольцями. У пацієнтів з наявністю холестазу експозиція активного метаболіту може збільшуватися.

Бозентан є індуктором СYP2C9 і СYP3A4 і, можливо, також СYP2C19 та Р-глікопротеїну. Результати досліджень в умовах *in vitro* свідчать, що бозентану не притаманний інгібуючий ефект на досліджувані ізоферменти СYP (СYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). У зв'язку з цим вважається, що бозентан не призводить до збільшення концентрації в плазмі крові лікарських засобів, які метаболізуються за участю цих ізоферментів

І.І. Колосовський

Вез

Фармакокінетичні дані в особливих категоріях пацієнтів

На підставі отриманих діапазонів значень для кожного параметру передбачається, що фармакокінетичні показники бозентану в дорослих значущо не залежать від статі, маси тіла, расової приналежності або віку.

Діти

Фармакокінетика вивчалася у пацієнтів дитячого віку у 4 клінічних дослідженнях (BREATH-3, FUTURE 1, FUTURE-3 та FUTURE-4 див. розділ 5.1). Враховуючи наявність лише обмежених даних у дітей віком до 2 років, фармакокінетика залишається недостатньо добре охарактеризованою у цій віковій категорії.

У дослідженні AC-052-356 (BREATH-3) оцінювали фармакокінетику одноразових та багаторазових пероральних доз препарату Бозентан у вигляді таблеток, вкритих плівковою оболонкою у 19 дітей віком від 3 до 15 років із ЛАГ, яким було призначено дозу з розрахунку маси тіла 2 мг/кг 2 рази на добу. У цьому дослідженні вплив бозентану зменшувався з часом відповідно до відомих властивостей аутоіндукції бозентану. Середнє значення AUC (CV%) бозентану у дітей, які отримували препарат у дозах 31,25, 62,5 або 125 мг 2 рази на добу, становило 3,496 (49) нг·год/мл, 5,428 (79) нг·год/мл і 6,124 (27) нг·год/мл відповідно, і було нижче, ніж значення 8,149 (47) нг·год/мл, що спостерігалось у дорослих пацієнтів з ЛАГ при дозуванні препарату 125 мг 2 рази на добу. У рівноважному стані системна експозиція у пацієнтів дитячого віку з масою тіла 10-20 кг, 20-40 кг і > 40 кг становила 43 %, 67 % і 75 % відповідно порівняно із системною експозицією у дорослих.

У дослідженні AC-052-365 (FUTURE1) брали участь 36 дітей із ЛАГ віком від 2 до 11 років, які отримували дисперговані таблетки.

Дозопропорційності відзначено не було, оскільки рівноважні концентрації бозентану в плазмі крові та значення AUC були подібними при пероральному застосуванні препарату в дозуваннях 2 мг/кг та 4 мг/кг (AUC_τ: 3577 нг·год/мл та 3371 нг·год/мл для дозувань 2 мг/кг два рази на добу та 4 мг/кг два рази на добу відповідно).

Середня експозиція бозентану в цих пацієнтів дитячого віку дорівнювала приблизно половині експозиції у дорослих пацієнтів при застосуванні препарату в підтримуючій дозі 125 мг два рази на добу, проте щодо експозицій у дорослих відзначалась значна подібність.

За результатами дослідження AC-052-373 [FUTURE 3], в рамках якого застосовувався препарат у формі диспергованих таблеток, експозиція бозентану в пацієнтів, які застосовували препарат у дозі 2 мг/кг 2 рази на добу, була подібною до експозиції, що відзначалася в дослідженні FUTURE 1. У загальній популяції (n=31) застосування препарату в дозі 2 мг/кг 2 рази на добу призводило до добової експозиції на рівні 8535 нг·год/мл; AUC_τ– 4268 нг·год/мл (CV–61 %). У пацієнтів віком від 3 місяців до 2 років добова експозиція становила 7879 нг·год/мл; AUC_τ– 3939 нг·год/мл (CV–72 %). У пацієнтів віком від 3 місяців до 1 року (n = 2) показник AUC_τ становив 5914 нг·год/мл (CV–85 %), а в пацієнтів віком від 1 до 2 років (n = 7) показник AUC_τ становив 3507 нг·год/мл (CV– 70 %). У пацієнтів віком від 2 років (n = 22) добова експозиція становила 8820 нг·год/мл; AUC_τ– 4410 нг·год/мл (CV–58 %). Застосування бозентану в дозі 2 мг/кг 3 рази на добу не збільшувало експозицію, добова експозиція становила 7275 нг·год/мл (CV–83 %, n=27).

На підставі результатів досліджень BREATHE-3, FUTURE-1 та FUTURE-3 можна зробити припущення, що експозиція бозентану в дітей досягає плато при нижчих дозах, ніж у дорослих, а застосування препарату в дозах, вищих ніж 2 мг/кг два рази на добу (4 мг/кг 2 рази на добу або 2 мг/кг 3 рази на добу), не призводить до більшої експозиції бозентану в пацієнтів дитячого віку.

Д. І. Толочески

Без

У дослідженні AC-052-391 [FUTURE 4], проведеному у новонароджених, концентрація бозентану збільшувалася повільно і безперервно протягом першого інтервалу дозування, що призводило до низької експозиції (AUC_{0-12} в цільній крові: 164 нг·год/мл, $n = 11$). У рівноважному стані AUC_t складала 6,165 нг·год/мл (CV: 133 %, $n=7$), що аналогічно експозиції, що спостерігається у дорослих пацієнтів з ЛАГ, які отримували 125 мг 2 рази на добу, враховуючи коефіцієнт розподілу в крові/плазмі на рівні 0,6.

Наслідки даних результатів щодо токсичного впливу на печінку невідомі. Стать та супутне внутрішньовенне застосування епопростенолу не мають значущого впливу на фармакокінетику бозентану.

Порушення функції печінки

У пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого ступеня (клас А за класифікацією Чайлда-П'ю) не спостерігалось значущих змін фармакокінетики. При рівноважному стані значення AUC бозентану було на 9 % вище, а значення AUC активного метаболіту Ro 48-5033 – на 33 % вище у пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого ступеня порівняно зі здоровими добровольцями.

Вплив порушення функції печінки помірного ступеня (клас В за класифікацією Чайлда - П'ю) на фармакокінетику бозентану і його первинного метаболіту Ro 48-5033 вивчався в дослідженні за участю 5 пацієнтів із ЛАГ, пов'язаною з портальною гіпертензією і печінковою недостатністю (клас В за класифікацією Чайлда - П'ю) і 3 пацієнтів з ЛАГ з інших причин і нормальною функцією печінки. У пацієнтів із порушеннями функції печінки класу В за класифікацією Чайлда-П'ю, середні значення (95 % ДІ) AUC бозентану при рівноважному стані становило 360 (212–613) нг·год/мл, тобто було в 4,7 рази вищим, а середні значення (95 % ДІ) AUC активного метаболіту Ro 48-5033 становило 106 (58,4–192) нг·год/мл, тобто було в 12,4 разів вище, ніж у пацієнтів з нормальною функцією печінки (бозентан: середні значення [95% ДІ] AUC : 76,1 [9,07–638] нг·год/мл; Ro 48-5033: середні значення [95 % ДІ] AUC – 8,57 [1,28–57,2] нг·год/мл). Хоча кількість пацієнтів, включених у дослідження, була обмежена і спостерігалась висока варіабельність, ці дані свідчать про виражене збільшення експозиції бозентану та його головного метаболіту Ro 48-5033 у пацієнтів із порушеннями функції печінки помірного ступеня (клас В за класифікацією Чайлда-П'ю).

Фармакокінетика бозентану в пацієнтів із порушенням функції печінки класу С за класифікацією Чайлда-П'ю не вивчалась. Бозентан протипоказаний пацієнтам із печінковою недостатністю помірного та тяжкого ступеня, тобто класу В або С за класифікацією Чайлда-П'ю (див. розділ 4.3).

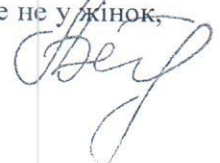
Ниркова недостатність

У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 15-30 мл/хв) концентрація бозентану в плазмі крові знижувалась приблизно на 10 %. Концентрація метаболітів бозентану в плазмі крові у цих пацієнтів збільшилась приблизно в 2 рази порівняно з пацієнтами із нормальною функцією нирок. У пацієнтів з порушеннями функції нирок корекція дози не потрібна. Специфічного досвіду клінічного застосування у пацієнтів, яким проводиться діаліз, немає. Виходячи з фізико-хімічних властивостей і високого ступеня зв'язування з білками, передбачається, що бозентан не виводиться повністю із системного кровообігу при діалізі (див. розділ 4.2).

5.3 Доклінічних дані з безпеки

Дворічне вивчення канцерогенності у мишей показало підвищення загальної захворюваності гепатоцелюлярними аденомами і карциномами у чоловіків, але не у жінок.

Д. І. Головоцький



при концентраціях у плазмі крові приблизно у 2-4 рази вищими, ніж у осіб, які отримують терапевтичні дози. У щурів пероральне застосування бозентану протягом 2 років призводило до невеликого, значного підвищення загальної захворюваності на аденоми і карциноми фолікулярних клітин щитоподібної залози у самців, але не у самок, при концентраціях у плазмі крові приблизно у 9-14 разів вищими, ніж у осіб, які отримують терапевтичні дози. Бозентан показав негативні результати у тестах на генотоксичність. У ході досліджень, проведених на щурах, зафіксовано незначний гормональний дисбаланс щитоподібної залози, спричинений прийомом бозентану. Однак не було жодних доказів впливу бозентану на функцію щитоподібної залози (тироксин, ТТГ) у людей.

Вплив бозентану на функцію мітохондрій невідомий.

Було показано, що бозентан є тератогенним у щурів при рівнях в плазмі крові, що перевищують в 1,5 рази концентрації в плазмі крові, що досягаються при застосуванні терапевтичних доз у людини. Тератогенні ефекти, включаючи вади розвитку голови та обличчя, а також великих судин, були дозозалежними. Подібності вад розвитку спостерігалися і при застосуванні інших антагоністів ЕТ-рецепторів, а також у мишей, у яких штучно заблоковані ЕТ-рецептори, що вказує на клас-специфічний ефект. Щодо жінок дітородного віку слід вжити відповідних запобіжних заходів (див. розділи 4.3, 4.4 і 4.6).

Розвиток атрофії каналців яєчок і порушення фертильності було пов'язано із хронічним застосуванням антагоністів рецепторів ендотеліну у гризунів.

У дослідженнях фертильності у самців і самок щурів не спостерігалось впливу бозентану на кількість сперматозоїдів, їх рухливість і життєздатність або на продуктивність спарювання чи фертильності при експозиції, що у 21 і 43 рази перевищували очікуваний терапевтичний рівень у людей; також не було виявлено жодного несприятливого впливу на розвиток ембріону до імплантації або на імплантацію.

Незначне збільшення кількості випадків тестикулярної трубчастої атрофії спостерігалось у тварин, які отримували бозентан перорально у дозах до 125 мг/кг/добу (приблизно в 4 рази вище максимальної рекомендованої дози людини [МРДЛ] і найнижча протестована доза) протягом 2 років, але в дозах не вище, ніж 1500 мг/кг/добу (приблизно у 50 разів вище МРДЛ) протягом 6 місяців. У дослідженні ювенільної токсичності на тваринах, де вони отримували лікування з 4-го дня після пологів до зрілого віку, спостерігалось зниження абсолютної ваги яєчок і придатків яєчок, а також зниження кількості сперми у придатках яєчок після припинення застосування. Максимальна доза, що не викликає виявленого шкідливого впливу на здоров'я людини була у 21 раз (на 21-у добу після пологів) і у 2,3 рази (на 69 добу після пологів) вищою порівняно із терапевтичним впливом на здоров'я людини відповідно.

Однак не було виявлено жодного впливу на загальний розвиток, ріст, сенсорні, когнітивні і репродуктивні функції при терапевтичному застосуванні у людини на 21-у добу після пологів у 7 випадках (чоловіки) і 19 випадках у жінок. У більш дорослому віці (69-а доба після пологів) не було виявлено жодного впливу бозентану при збільшенні лікувальної дії під час застосування у дітей з ЛАГ: у 1,3 рази (для чоловічої статі) та у 2,6 разів (для жіночої статі).

6. Фармацевтичні характеристики

6.1 Перелік допоміжних речовин

Д. І. Колодєцький

Вез

Ядро таблетки:

крохмаль кукурудзяний
 крохмаль прежелатинізований (кукурудзяний)
 натрію крохмальгліколят, тип А
 повідон К-90
 магнію стеарат

Плівкове покриття:

гіпромелоза
 триацетат
 тальк
 титану діоксид (E171)
 заліза оксид жовтий (E172)
 заліза оксид червоний (E172)

6.2 Несумісність

Не застосовано.

6.3 Термін придатності

3 роки

6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Блістери алюмінієва фольга-алюмінієва фольга:
 Цей препарат не вимагає особливих умов зберігання.

Блістери ПВХ/ПЕ/ПВДХ-алюмінієва фольга:
 Зберігати при температурі не вище 30 °С.

6.5 Тип і вміст упаковки

Блістери: алюмінієва фольга-алюмінієва фольга та ПВХ/ПЕ/ПВДХ- алюмінієва фольга містять 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Таблетки Бозентан Аккорд 62,5 мг, вкриті плівковою оболонкою, випускаються у пачках, що містять 14, 56 або 112 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Таблетки Бозентан Аккорд 125 мг, вкриті плівковою оболонкою, випускаються у пачках, що містять 56 або 112 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

У продажу можуть бути доступні не всі розміри упаковки.

6.6 Особливі запобіжні заходи при поводженні з лікарським засобом і його утилізації.

Немає жодних особливих вимог до утилізації препарату.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ НА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

Аккорд Хелскеа Б.В.

Dr. M. Golovatska

Вей

вул. Вінхонтлаан 200
3526 KB м. Утрехт
Нідерланди

8. НОМЕР(-И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО(-ИХ) ПОСВІДЧЕННЯ(-НЬ)

Бозентан Аккорд 62.5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою: RVG 114393
Бозентан Аккорд 125 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою: RVG 114397

9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ/ПЕРЕРЕЄСТРАЦІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Дата першої реєстрації: 12 лютого 2015 р.
Дата останнього поновлення: 3 вересня 2020 р

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Останнє внесення змін стосується розділів 4.4, 4.6 і 5.1: 14 квітня 2022

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною

UA / 19783 / 02 / 02
UA / 19783 / 02 / 02
big 08.12.2022

Переклад листка-вкладиша: Інформація для пацієнта
Аккорд

Листок-вкладиш, який додається до упаковки:
інформація для пацієнта

Бозентан Аккорд 62,5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
Бозентан Аккорд 125 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
бозентан

Уважно прочитайте цю інструкцію у повному обсязі, перш ніж почати приймати препарат, оскільки вона містить важливу для Вас інформацію.

- Зберігайте цю інструкцію. Можливо, Вам доведеться прочитати її ще раз.
- Якщо у Вас виникнуть будь-які додаткові запитання, зверніться до Вашого лікаря або фармацевта.
- Цей препарат було призначено лише Вам. Не передавайте його іншим особам. Це може зашкодити їм, навіть якщо симптоми їхньої хвороби є такими ж, як і у Вас.
- Якщо у Вас виникнуть будь-які побічні ефекти, зверніться до Вашого лікаря або фармацевта. До них належать також будь-які можливі побічні ефекти, не перераховані в цій інструкції.

Яка інформація міститься в цій інструкції:

1. Що таке Бозентан Аккорд і для чого він застосовується
2. Що Вам потрібно знати, перш ніж почати приймати Бозентан Аккорд
3. Як приймати Бозентан Аккорд
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати Бозентан Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Бозентан Аккорд і для чого він застосовується

Бозентан Аккорд містить бозентан, що блокує природний гормон ендотелін-1 (ЕТ-1), який викликає звуження кровососних судин. Тому Бозентан Аккорд викликає розширення кровососних судин і належить до класу лікарських засобів, так званих «антагоністів рецепторів ендотеліну».

Бозентан Аккорд застосовується для лікування:

- **Легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ):** ЛАГ – це захворювання з вираженим звуженням кровососних судин легень, що призводить до підвищення тиску в кровососних судинах (легеневих артеріях), які транспортують кров від серця до легень. Цей підвищений тиск знижує кількість кисню, який може потрапити в кров у легенях, що знижує здатність переносити фізичні навантаження. Бозентан Аккорд розширює легеневі артерії, дозволяючи серцю легше перекачувати по них кров. Це знижує тиск крові і полегшує симптоми.

Бозентан Аккорд застосовується для лікування пацієнтів із III класом ЛАГ для поліпшення фізичної працездатності (здатності здійснювати фізичну активність) і симптомів. «Клас» відображає тяжкість захворювання: «Клас III» передбачає помітне обмеження фізичної активності. Деякі покращення стану також спостерігалися у пацієнтів із ЛАГ II класу. «Клас II» передбачає незначне обмеження фізичної активності. ЛАГ, для якої показаний Бозентан Аккорд, може бути:

Д. І. Болошевський

Вез

- первинною (без визначеної причини або спадковою);
- викликаною склеродермією (також називається системним склерозом, захворюванням, при якому відбувається аномальний ріст сполучної тканини, що утримує шкіру та інші органи);
- викликаною внутрішніми (вродженими) вадами серця із шунтами (аномальними відгалуженнями судин), що викликають аномальний потік крові через серце і легені.
- **виразки кінцівок:** (пухирі на пальцях рук і ніг) у дорослих пацієнтів зі станом, який називається склеродермією. Бозентан Аккорд зменшує кількість нових виразок пальців рук і ніг.

2. Що Вам потрібно знати, перш ніж приймати Бозентан Аккорд

Не приймайте Бозентан Аккорд:

- якщо у Вас алергія на бозентан або будь-які інші компоненти цього препарату (перераховані в розділі 6)
- якщо у Вас є проблеми з печінкою (зверніться до свого лікаря)
- якщо Ви вагітні або можете завагітніти, оскільки не використовуєте надійні методи контрацепції. Будь ласка, ознайомтеся з інформацією в розділах «Контрацепція» та «Інші лікарські засоби і Бозентан Аккорд».
- якщо Ви приймаєте циклоспорин А (препарат, що застосовується після трансплантації або для лікування псоріазу).

Якщо будь-який пункт з перерахованих вище стосується Вас, повідомте про це свого лікаря.

Попередження та запобіжні заходи

Аналізи, які Ваш лікар повинен зробити перед початком лікування:

- аналіз крові для перевірки функції печінки
- аналіз крові для перевірки на анемію (низький рівень гемоглобіну)
- тест на вагітність, якщо Ви є жінкою дітородного віку.

Було встановлено, що деякі пацієнти, які приймали бозентан, мали аномальні функціональні проби печінки та анемію (низький рівень гемоглобіну).

Аналізи, які Ваш лікар повинен зробити під час лікування

Під час лікування препаратом Бозентан Аккорд Ваш лікар повинен організувати проведення регулярних аналізів крові для перевірки змін функції печінки та рівня гемоглобіну.

Стосовно цих аналізів, будь ласка, зверніться також до пам'ятки для пацієнта (всередині Вашої упаковки Бозентан Аккорд). Важливо, щоб Ви регулярно робили аналізи крові, поки приймаєте Бозентан Аккорд. Ми пропонуємо Вам записувати дату останнього аналізу, а також дату наступного аналізу (дізнайтеся дату у Вашого лікаря) у пам'ятці для пацієнта, щоб це допомогло Вам запам'ятати, коли повинен відбутися наступний аналіз.

Аналізи крові для перевірки функції печінки

Такі аналізи будуть проводитися щомісяця протягом усього періоду лікування препаратом Бозентан Аккорд. Після збільшення дози додатковий аналіз буде проведено через 2 тижні.

Аналізи крові на анемію

Вони будуть проводитися щомісяця протягом перших 4 місяців лікування, а потім кожні 3 місяці після цього, оскільки пацієнти, які застосовують Бозентан Аккорд, можуть мати анемію. Якщо результати цих аналізів є аномальними, Ваш лікар може прийняти рішення щодо зниження дози або припинення лікування препаратом Бозентан Аккорд та провести подальші

Д. І. Коломєвська

Без

аналізи для вивчення причини.

Діти й підлітки

Бозентан Аккорд не рекомендовано застосовувати пацієнтам дитячого віку із системним склерозом і активним виразковим ураженням пальців. Див. розділ 3 «Як приймати Бозентан Аккорд».

Інші лікарські засоби і Бозентан Аккорд

Повідомте свого лікаря або фармацевта, якщо Ви приймаєте, нещодавно приймали або могли б приймати будь-які інші лікарські засоби, в тому числі лікарські засоби, отримані без рецепта. Особливо важливо повідомити свого лікаря, якщо Ви приймаєте:

- циклоспорин А (препарат, що застосовується після трансплантації і для лікування псоріазу), який не можна застосовувати разом з Бозентан Аккорд;
- сиролімус або такролімус, які є лікарськими засобами, що застосовуються після трансплантації, оскільки вони не рекомендуються для застосування разом із препаратом Бозентан Аккорд;
- глібенкламід (засіб для лікування діабету), рифампіцин (засіб для лікування туберкульозу), флуконазол та кетоконазол (протигрибкові засоби), невірапін (засіб для лікування ВІЛ), оскільки ці лікарські засоби не рекомендується застосовувати разом із препаратом Бозентан Аккорд;
- інші лікарські засоби для лікування ВІЛ-інфекції, які можуть вимагати спеціального контролю при використанні разом із препаратом Бозентан Аккорд;
- гормональні контрацептиви, які є неефективними як єдиний метод контрацепції під час прийому препарату Бозентан Аккорд. Всередині упаковки Бозентан Аккорд Ви знайдете пам'ятку для пацієнта, яку Ви повинні уважно прочитати. Ваш лікар та/або гінеколог призначить методи контрацепції, які підходять саме Вам.
- інші препарати для лікування легеневої гіпертензії (підвищеного тиску в кровоносних судинах легень): силденафіл і тадалафіл;
- варфарин (засіб, що перешкоджає зсіданню крові);
- симвастатин (застосовується для лікування гіперхолестеринемії – високого рівня холестерину в крові).

Керування автотранспортом та робота з іншими механізмами

Бозентан Аккорд не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом і працювати з механізмами. Тим не менш, Бозентан Аккорд може викликати гіпотензію (зниження артеріального тиску), що може призвести до запаморочення, вплинути на Ваш зір і здатність керувати автотранспортом і працювати з механізмами. Тому, якщо Ви відчуваєте запаморочення або затуманення зору під час прийому препарату Бозентан Аккорд, не сідайте за кермо і не працюйте з будь-якими механізмами або інструментами.

Вагітність, період годування груддю і фертильність

Жінки репродуктивного віку:

НЕ ПРИЙМАЙТЕ Бозентан Аккорд, якщо Ви вагітні або плануєте завагітніти.

Тести на вагітність

Бозентан Аккорд може завдати шкоди плоду, зачатому до початку або під час лікування препаратом. Якщо Ви є жінкою, яка може завагітніти, перед початком прийому препарату Бозентан Аккорд лікар попросить Вас пройти тест на вагітність, і це слід робити регулярно протягом усього періоду лікування препаратом Бозентан Аккорд.

Контрацепція

Dr. I. Golovinskaya



Якщо існує ймовірність того, що Ви можете завагітніти, використовуйте надійний метод контрацепції, поки Ви приймаєте Бозентан Аккорд. Ваш лікар або гінеколог проконсультує Вас про надійні методи контрацепції на час прийому препарату Бозентан Аккорд. Оскільки Бозентан Аккорд може зробити гормональну контрацепцію (наприклад, пероральну, ін'єкційну, імплантаційну або нашкірну) неефективною, цей метод сам по собі є ненадійним. Тому, якщо Ви використовуєте гормональні контрацептиви, Ви також повинні використовувати бар'єрний метод (наприклад, жіночий презерватив, діафрагма, протизаплідна губка або Ваш партнер також повинен використовувати презерватив). Всередині упаковки Бозентан Аккорд Ви знайдете пам'ятку для пацієнта. Ви повинні заповнити цю пам'ятку і передати її своєму лікарю або гінекологу при наступному відвідуванні, щоб він міг оцінити, чи потрібні Вам додаткові або альтернативні надійні методи контрацепції. Якщо Ви є жінкою дітородного віку, то під час прийому препарату Бозентан Аккорд рекомендується проведення щомісячних тестів на вагітність.

Негайно повідомте Вашого лікаря, якщо під час лікування препаратом Бозентан Аккорд Ви завагітнієте або, можливо, плануєте в найближчому майбутньому народження дитини.

Годування груддю

Якщо Ви годусте дитину груддю, негайно повідомте про це свого лікаря. Вам рекомендовано припинити годування груддю, якщо лікар Вам призначив Бозентан Аккорд, тому що невідомо, чи потрапляє цей препарат у грудне молоко.

Фертильність

Якщо Ви чоловік, який приймає бозентан, можливо, що цей препарат може зменшити кількість сперматозоїдів. Не можна виключити, що це може вплинути на Вашу здатність стати батьком. Проконсультуйтеся з Вашим лікарем, якщо у Вас є будь-які запитання або сумніви з цього приводу.

3. Як приймати Бозентан Аккорд

Лікування препаратом Бозентан Аккорд має бути розпочато і контролюватися тільки лікарем, який має досвід лікування ЛАГ або системного склерозу. Завжди приймайте цей препарат згідно із рекомендаціями Вашого лікаря. Проконсультуйтеся зі своїм лікарем або фармацевтом у випадку виникнення сумнівів.

Прийом препарату Бозентан Аккорд з їжею та напоями

Бозентан Аккорд можна приймати під час прийому їжі або окремо.

Рекомендована доза

Дорослі

Лікування у дорослих пацієнтів зазвичай починається протягом перших 4 тижнів із 62,5 мг два рази на добу (вранці і ввечері). Надалі Ваш лікар, як правило, порадить Вам приймати таблетки 125 мг два рази на добу, в залежності від того, якою буде Ваша реакція на препарат Бозентан Аккорд.



Dr. I. Golovseva

Застосування у дітей та підлітків

Рекомендації щодо дозування стосуються лише дітей із ЛАГ. Для дітей віком від 2 років лікування препаратом Бозентан Аккорд зазвичай починається із 2 мг на кг маси тіла два рази на добу (вранці і ввечері). Ваш лікар повинен проконсультувати Вас щодо дозування.

Будь ласка, майте на увазі, що існують інші лікарські форми бозентану, які можуть полегшити дозування для дітей і пацієнтів із низькою масою тіла або труднощами із ковтанням таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Якщо Ви відчуваєте, що дія препарату Бозентан Аккорд є занадто сильною або занадто слабкою, проконсультуйтеся зі своїм лікарем, щоб дізнатися, чи потрібно змінити дозування препарату.

Як приймати Бозентан Аккорд

Таблетки слід приймати (вранці і ввечері), запиваючи водою. Таблетки можна приймати під час прийому їжі або окремо.

Якщо Ви прийняли більшу дозу Бозентан Аккорд, ніж повинні

Якщо Ви прийняли більше таблеток, ніж Вам було призначено, негайно зверніться до свого лікаря.

Якщо Ви забудете прийняти Бозентан Аккорд

Якщо Ви забудете прийняти Бозентан Аккорд, прийміть дозу, як тільки Ви згадаєте, а потім продовжуйте приймати таблетки в звичайний час. Не приймайте подвійну дозу, щоб компенсувати дозу, яку Ви забули прийняти.

Якщо Ви припините лікування препаратом Бозентан Аккорд

Раптове припинення лікування препаратом Бозентан Аккорд може призвести до погіршення симптомів захворювання. Не припиняйте застосування препарату Бозентан Аккорд, якщо Ваш лікар не радить Вам це робити. Ваш лікар може порадити зменшити дозу протягом декількох днів, перш ніж припинити прийом повністю.

Якщо у Вас виникнуть будь-які додаткові запитання щодо застосування цього препарату, зверніться до свого лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі препарати, цей лікарський засіб може викликати побічні ефекти, але виникають вони не у всіх.

Найтяжчими побічними ефектами від прийому Бозентан Аккорд є:

- аномальні (незвичайні) показники функціональних проб печінки, які можуть з'явитися більше ніж у 1 із 10 пацієнтів;
- анемія (малокрів'я), яка може з'явитися у 1 із 10 осіб. При анемії іноді може знадобитися переливання крові.

Ваші показники функціональних проб печінки та аналізу крові будуть контролюватися під час лікування препаратом Бозентан Аккорд (див. розділ 2). Важливо, щоб ці аналізи проводилися згідно із рекомендаціями Вашого лікаря.

Ознаки того, що Ваша печінка може працювати неналежним чином, включають в себе:

- нудота (позиви до блювання)
- блювання

Dr. J. Головова

Вей

- лихоманка (підвищена температура)
- біль у шлунку (животі)
- жовтяниця (пожовтіння Вашої шкіри або білків очей)
- сеча темного кольору
- свербіж шкіри
- млявість або втомлюваність (незвичайна втома або виснаження)
- грипоподібний синдром (біль у суглобах та м'язах із підвищенням температури тіла)

Якщо Ви помітили будь-яку з цих ознак, **негайно повідомте про це свого лікаря.**

Інші побічні ефекти Бозентан Аккорд

Дуже часто (можуть з'являтися **більш як у 1 із 10 осіб**):

- головний біль
- набряк (набряк ніг і щиколоток або інші ознаки затримки рідини)

Часто (можуть з'являтися **у 1 із 10 осіб**):

- почервоніння обличчя або шкіри
- реакції гіперчутливості (включаючи запалення шкіри, свербіж і висипання)
- гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (кислотний рефлюкс)
- діарея
- синкопе (непритомність)
- пальпітація (швидке серцебиття або аритмія)
- низький кров'яний тиск
- закладеність носа

Нечасто (можуть з'являтися **у 1 із 100 осіб**):

- тромбоцитопенія (низька кількість тромбоцитів у крові)
- нейтропенія/лейкопенія (низька кількість лейкоцитів)
- підвищені показники функціональних проб печінки при гепатиті (запалення печінки), включаючи можливе загострення вже існуючого гепатиту та/або жовтяниці (пожовтіння шкіри або білків очей)

Рідко (можуть з'являтися **у 1 із 1000 осіб**):

- анафілаксія (загальна алергічна реакція), ангіоневротичний набряк (набряк, найчастіше навколо очей, губ, язика або горла)
- цироз (рубцювання) печінки, печінкова недостатність (тяжке порушення функції печінки)

Також повідомлялося про нечіткість зору із невідомою частотою (частота не може бути оцінена на основі наявних даних).

Побічні ефекти у дітей та підлітків

Побічні ефекти, про які повідомляли у дітей та підлітків, які застосовували Бозентан Аккорд, були такими ж, як і у дорослих.

Повідомлення про побічні ефекти

Якщо у Вас з'являться будь-які побічні ефекти, проконсультуйтеся з Вашим лікарем або фармацевтом. До них належать також будь-які можливі побічні ефекти, не перераховані у цій інструкції.

Ви можете також повідомити про побічні ефекти безпосередньо Державний інститут з контролю за лікарськими засобами, Відділ клінічних випробувань лікарських засобів та фармаконагляду:

Д. І. Толовченко

Без

Вулиця Кветна, 11, SK-825 08 Братислава 26
 [Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26]
 Тел.: +421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Бланк для повідомлення про побічні ефекти можна знайти на сайті: www.sukl.sk в розділі Безпека лікарських засобів/Повідомлення про побічні ефекти.

Формуляр для повідомлення електронною поштою:

<http://portal.sukl.sk/eskadra/>

Повідомляючи про побічні ефекти, Ви можете допомогти надати додаткову інформацію про безпеку цього препарату.

5. Як зберігати Бозентан Аккорд

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Не застосовуйте цей препарат після закінчення терміну придатності, який вказаний на упаковці і на блістері після скорочення "EXP". Термін придатності визначається останнім днем даного місяця.

Блістери алюмінієва фольга-алюмінієва фольга:
 Цей препарат не вимагає особливих умов зберігання.

Блістери ПВХ/ПЕ/ПВДХ-алюмінієва фольга:
 Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Не викидайте препарат через стічні води або у побутові відходи. Невикористаний препарат поверніть до аптеки. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Який склад препарату Бозентан Аккорд:

- **Бозентан Аккорд 62,5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою:** діючою речовиною є бозентан у вигляді моногідрату. Кожна таблетка містить 62,5 мг бозентану (у вигляді моногідрату).
- **Бозентан Аккорд 125 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою:** діючою речовиною є бозентан у вигляді моногідрату. Кожна таблетка містить 125 мг бозентану (у вигляді моногідрату).
- **Іншими компонентами** ядра таблетки є крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований (кукурудзяний), натрію крохмальгліколят (тип А), повідон і магнію стеарат. **Плівкове покриття таблетки** містить гіпромелозу,

триацетат, тальк, титану діоксид (E171), заліза оксид жовтий (E172) і заліза оксид червоний (E172).

Як виглядає Бозентан Аккорд і вміст упаковки

Бозентан Аккорд 62,5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою – круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою світлого оранжевого кольору, діаметром близько 6,20 мм з тисненням "IВ1" на одній стороні і плоскі з іншого боку.

Бозентан Аккорд 125 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою – овальної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою світлого оранжевого кольору,

Dr J. Tolomejski

Без

довжиною близько 11,00 мм та шириною 5,00 мм з тисненням "B2" на одній стороні і плоскі з іншого боку.

Бозентан Аккорд 62,5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, упаковані в блістери: алюмінієва фольга-алюмінієва фольга та ПВХ/ПЕ/ПВДХ-алюмінієва фольга, що містять 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Упаковки містять 14, 56 або 112 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Бозентан Аккорд 125 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, упаковані в блістери: алюмінієва фольга-алюмінієва фольга та ПВХ/ПЕ/ПВДХ-алюмінієва фольга, що містять 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Упаковки містять 56 або 112 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

У продажу можуть бути доступні не всі розміри упаковки.

Власник реєстраційного посвідчення на лікарський засіб та виробники

Власник реєстраційного посвідчення на лікарський засіб:

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.
[Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.]
вулиця Тасмова, будинок 7, Варшава, 02-677, Польща
[Taśmowa 7, 02-677 Warszawa, Pol'sko]

Виробники:

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.
[Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.]
вул. Лутомерська 50, Паб'яніце, 95-200, Польща
[ul. Lutomińska 50, 95-200 Pabianice, Pol'sko]

Лікарський засіб схвалений у країнах-членах Європейського економічного простору (ЄЕП)

за такими назвами:

Країна-член	Запропонована назва лікарського засобу
Великобританія	Bosentan Accord 62.5/125 mg Film-coated Tablets
Австрія	Bosentan Accord 62,5/125 mg Filmtabletten
Бельгія	Bosentan Accord 62.5/125 mg filmomhulde tabletten
Болгарія	Bosentan Аккорд 62.5/125 мг филмирани таблетки
Кіпр	Bosentan Accord 62.5/125 mg Film-coated Tablets
Чеська Республіка	Bosentan Accord 62,5/125 mg potahované tablety
Німеччина	Bosentan Accord 62.5/125 mg filmtabletten
Данія	Bosentan Accord 62.5/125 mg filmovertrukne tabletter
Естонія	Bosentan Accord
Фінляндія	Bosentan Accord 62.5/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen

D. J. Golovinski

Bez

Франція	BOSENTAN ACCORD 62,5/125 mg comprimé pelliculé
Ісландія	Bosentan Accord 62.5/125 mg fímuhúðaðar töflur
Італія	Bosentan Accord
Литва	Bosentan Accord 62.5/125 mg plėvele dengtos tabletės
Мальта	Bosentan Accord 62.5/125 mg Film-coated Tablets
Нідерланди	Bosentan Accord 62,5/125 mg filmomhulde tabletten
Норвегія	Bosentan Accord
Португалія	Bosentan Accord
Швеція	Bosentan Accord 62.5/125 mg filmdragerad tablet
Словаччина	Bosentan Accord 62.5/125 mg filmom obalené tablety

Дата останнього перегляду цієї інструкції – червень 2021 року.

INP113
10 2365 3 6011039

(6011039) Дата: 13.09.2021 р., 18.09.2021 р.

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною




UA/19783/01/01
UA/19783/01/02⁹⁵
sig 08.12.2022

Переклад макету листка-вкладиша: Інформація для пацієнта Аккорд

Листок-вкладиш, який додається до упаковки:
інформація для пацієнта

Бозентан Аккорд 62,5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
Бозентан Аккорд 125 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
Бозентан

Уважно прочитайте цю інструкцію у повному обсязі, перш ніж почати приймати препарат, оскільки вона містить важливу для Вас інформацію.

- Зберігайте цю інструкцію. Можливо, Вам доведеться прочитати її ще раз.
- Якщо у Вас виникнуть будь-які додаткові запитання, зверніться до Вашого лікаря або фармацевта.
- Цей препарат було призначено лише Вам. Не передавайте його іншим особам. Це може зашкодити їм, навіть якщо симптоми їхньої хвороби є такими ж, як і у Вас.
- Якщо у Вас виникнуть будь-які побічні ефекти, зверніться до Вашого лікаря або фармацевта. До них належать також будь-які можливі побічні ефекти, не перераховані в цій інструкції.

Яка інформація міститься в цій інструкції:

1. Що таке Бозентан Аккорд і для чого він застосовується
2. Що Вам потрібно знати, перш ніж почати приймати Бозентан Аккорд
3. Як приймати Бозентан Аккорд
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати Бозентан Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Бозентан Аккорд і для чого він застосовується

Бозентан Аккорд містить бозентан, що блокує природний гормон ендотелін-1 (ЕТ-1), який викликає звуження кровоносних судин. Тому Бозентан Аккорд викликає розширення кровоносних судин і належить до класу лікарських засобів, так званих «антагоністів рецепторів ендотеліну».

Бозентан Аккорд застосовується для лікування:

- **Легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ):** ЛАГ – це захворювання з вираженим звуженням кровоносних судин легень, що призводить до підвищення тиску в кровоносних судинах (легеневих артеріях), які транспортують кров від серця до легень. Цей підвищений тиск знижує кількість кисню, який може потрапити в кров у легенях, що знижує здатність переносити фізичні навантаження. Бозентан Аккорд розширює легеневі артерії, дозволяючи серцю легше перекачувати по них кров. Це знижує тиск крові і полегшує симптоми.

Бозентан Аккорд застосовується для лікування пацієнтів із III класом ЛАГ для поліпшення фізичної працездатності (здатності здійснювати фізичну активність) і симптомів. «Клас» відображає тяжкість захворювання: «Клас III» передбачає помітне обмеження фізичної активності. Деякі покращення стану також спостерігалися у пацієнтів із ЛАГ II класу. «Клас II» передбачає незначне обмеження фізичної активності. ЛАГ, для якої показаний Бозентан Аккорд, може бути:

Д. І. Коломєска

Вез

- первинною (без визначеної причини або спадковою);
- викликаною склеродермією (також називається системним склерозом, захворюванням, при якому відбувається аномальний ріст сполучної тканини, що утримує шкіру та інші органи);
- викликаною внутрішніми (вродженими) вадами серця із шунтами (аномальними відгалуженнями судин), що викликають аномальний потік крові через серце і легені.
- **виразки кінцівок:** (пухирі на пальцях рук і ніг) у дорослих пацієнтів зі станом, який називається склеродермією. Бозентан Аккорд зменшує кількість нових виразок пальців рук і ніг.

2. Що Вам потрібно знати, перш ніж приймати Бозентан Аккорд

Не приймайте Бозентан Аккорд:

- якщо у Вас алергія на бозентан або будь-які інші компоненти цього препарату (перераховані в розділі 6)
- якщо у Вас є проблеми з печінкою (зверніться до свого лікаря)
- якщо Ви вагітні або можете завагітніти, оскільки не використовуєте надійні методи контрацепції. Будь ласка, ознайомтеся з інформацією в розділах «Контрацепція» та «Інші лікарські засоби і Бозентан Аккорд».
- якщо Ви приймаєте циклоспорин А (препарат, що застосовується після трансплантації або для лікування псоріазу).

Якщо будь-який пункт з перерахованих вище стосується Вас, повідомте про це свого лікаря.

Попередження та запобіжні заходи

Аналізи, які Ваш лікар повинен зробити перед початком лікування:

- аналіз крові для перевірки функції печінки
- аналіз крові для перевірки на анемію (низький рівень гемоглобіну)
- тест на вагітність, якщо Ви є жінкою дітородного віку.

Було встановлено, що деякі пацієнти, які приймали бозентан, мали аномальні функціональні проби печінки та анемію (низький рівень гемоглобіну).

Аналізи, які Ваш лікар повинен зробити під час лікування

Під час лікування препаратом Бозентан Аккорд Ваш лікар повинен організувати проведення регулярних аналізів крові для перевірки змін функції печінки та рівня гемоглобіну.

Стосовно цих аналізів, будь ласка, зверніться також до пам'ятки для пацієнта (всередині Вашої упаковки Бозентан Аккорд). Важливо, щоб Ви регулярно робили аналізи крові, поки приймаєте Бозентан Аккорд. Ми пропонуємо Вам записувати дату останнього аналізу, а також дату наступного аналізу (дізнайтеся дату у Вашого лікаря) у пам'ятці для пацієнта, щоб це допомогло Вам запам'ятати, коли повинен відбутися наступний аналіз.

Аналізи крові для перевірки функції печінки

Такі аналізи будуть проводитися щомісяця протягом усього періоду лікування препаратом Бозентан Аккорд. Після збільшення дози додатковий аналіз буде проведено через 2 тижні.

Аналізи крові на анемію

Вони будуть проводитися щомісяця протягом перших 4 місяців лікування, а потім кожні 3 місяці після цього, оскільки пацієнти, які застосовують Бозентан Аккорд, можуть мати анемію. Якщо результати цих аналізів є аномальними, Ваш лікар може прийняти рішення щодо зниження дози або припинення лікування препаратом Бозентан Аккорд та провести подальші

Dr. J. Stojanowski

Dr. J.

аналізи для вивчення причини.

Діти й підлітки

Бозентан Аккорд не рекомендовано застосовувати пацієнтам дитячого віку із системним склерозом і активним виразковим ураженням пальців. Див. розділ 3 «Як приймати Бозентан Аккорд».

Інші лікарські засоби і Бозентан Аккорд

Повідомте свого лікаря або фармацевта, якщо Ви приймаєте, нещодавно приймали або могли б приймати будь-які інші лікарські засоби, в тому числі лікарські засоби, отримані без рецепта. Особливо важливо повідомити свого лікаря, якщо Ви приймаєте:

- циклоспорин А (препарат, що застосовується після трансплантації і для лікування псоріазу), який не можна застосовувати разом з Бозентан Аккорд;
- сиролімус або такролімус, які є лікарськими засобами, що застосовуються після трансплантації, оскільки вони не рекомендуються для застосування разом із препаратом Бозентан Аккорд;
- глібенкламід (засіб для лікування діабету), рифампіцин (засіб для лікування туберкульозу), флуконазол та кетоконазол (протигрибкові засоби), невірапін (засіб для лікування ВІЛ), оскільки ці лікарські засоби не рекомендується застосовувати разом із препаратом Бозентан Аккорд;
- інші лікарські засоби для лікування ВІЛ-інфекції, які можуть вимагати спеціального контролю при використанні разом із препаратом Бозентан Аккорд;
- гормональні контрацептиви, які є неефективними як єдиний метод контрацепції під час прийому препарату Бозентан Аккорд. Всередині упаковки Бозентан Аккорд Ви знайдете пам'ятку для пацієнта, яку Ви повинні уважно прочитати. Ваш лікар та/або гінеколог призначить методи контрацепції, які підходять саме Вам.
- інші препарати для лікування легеневої гіпертензії (підвищеного тиску в кровоносних судинах легень): силденафіл і тадалафіл;
- варфарин (засіб, що перешкоджає зсіданню крові);
- симвастатин (застосовується для лікування гіперхолестеринемії – високого рівня холестерину в крові).

Керування автотранспортом та робота з іншими механізмами

Бозентан Аккорд не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом і працювати з механізмами. Тим не менш, Бозентан Аккорд може викликати гіпотензію (зниження артеріального тиску), що може призвести до запаморочення, вплинути на Ваш зір і здатність керувати автотранспортом і працювати з механізмами. Тому, якщо Ви відчуваєте запаморочення або затуманення зору під час прийому препарату Бозентан Аккорд, не сідайте за кермо і не працюйте з будь-якими механізмами або інструментами.

Вагітність, період годування груддю і фертильність

Жінки репродуктивного віку:

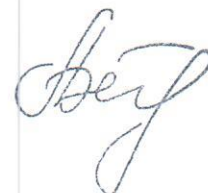
НЕ ПРИЙМАЙТЕ Бозентан Аккорд, якщо Ви вагітні або плануєте завагітніти.

Тести на вагітність

Бозентан Аккорд може завдати шкоди плоду, зачатому до початку або під час лікування препаратом. Якщо Ви є жінкою, яка може завагітніти, перед початком прийому препарату Бозентан Аккорд лікар попросить Вас пройти тест на вагітність, і це слід робити регулярно протягом усього періоду лікування препаратом Бозентан Аккорд.

Контрацепція

Dr. J. Головащенко



Якщо існує ймовірність того, що Ви можете завагітніти, використовуйте надійний метод контрацепції, поки Ви приймаєте Бозентан Аккорд. Ваш лікар або гінеколог проконсультує Вас про надійні методи контрацепції на час прийому препарату Бозентан Аккорд. Оскільки Бозентан Аккорд може зробити гормональну контрацепцію (наприклад, пероральну, ін'єкційну, імплантаційну або нашкірну) неефективною, цей метод сам по собі є ненадійним. Тому, якщо Ви використовуєте гормональні контрацептиви, Ви також повинні використовувати бар'єрний метод (наприклад, жіночий презерватив, діафрагма, протизаплідна губка або Ваш партнер також повинен використовувати презерватив). Всередині упаковки Бозентан Аккорд Ви знайдете пам'ятку для пацієнта. Ви повинні заповнити цю пам'ятку і передати її своєму лікарю або гінекологу при наступному відвідуванні, щоб він міг оцінити, чи потрібні Вам додаткові або альтернативні надійні методи контрацепції. Якщо Ви є жінкою дітородного віку, то під час прийому препарату Бозентан Аккорд рекомендується проведення щомісячних тестів на вагітність.

Негайно повідомте Вашого лікаря, якщо під час лікування препаратом Бозентан Аккорд Ви завагітнієте або, можливо, плануєте в найближчому майбутньому народження дитини.

Годування груддю

Якщо Ви годуєте дитину груддю, негайно повідомте про це свого лікаря. Вам рекомендовано припинити годування груддю, якщо лікар Вам призначив Бозентан Аккорд, тому що невідомо, чи потрапляє цей препарат у грудне молоко.

Фертильність

Якщо Ви чоловік, який приймає бозентан, можливо, що цей препарат може зменшити кількість сперматозоїдів. Не можна виключити, що це може вплинути на Вашу здатність стати батьком. Проконсультуйтеся з Вашим лікарем, якщо у Вас є будь-які запитання або сумніви з цього приводу.

Бозентан Аккорд містить натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

3. Як приймати Бозентан Аккорд

Лікування препаратом Бозентан Аккорд має бути розпочато і контролюватися тільки лікарем, який має досвід лікування ЛАГ або системного склерозу. Завжди приймайте цей препарат згідно із рекомендаціями Вашого лікаря. Проконсультуйтеся зі своїм лікарем або фармацевтом у випадку виникнення сумнівів.

Прийом препарату Бозентан Аккорд з їжею та напоями

Бозентан Аккорд можна приймати під час прийому їжі або окремо.

Рекомендована доза

Дорослі

Лікування у дорослих пацієнтів зазвичай починається протягом перших 4 тижнів із 62,5 мг два рази на добу (вранці і ввечері). Надалі Ваш лікар, як правило, порадить Вам приймати таблетки 125 мг два рази на добу, в залежності від того, якою буде Ваша реакція на препарат Бозентан Аккорд.

Д. Т. Голожаскив



Застосування у дітей та підлітків

Рекомендації щодо дозування стосуються лише дітей із ЛАГ. Для дітей віком від 2 років лікування препаратом Бозентан Аккорд зазвичай починається із 2 мг на кг маси тіла два рази на добу (вранці і ввечері). Ваш лікар повинен проконсультувати Вас щодо дозування. Будь ласка, майте на увазі, що існують інші лікарські форми бозентану, які можуть полегшити дозування для дітей і пацієнтів із низькою масою тіла або труднощами із ковтанням таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Якщо Ви відчуваєте, що дія препарату Бозентан Аккорд є занадто сильною або занадто слабкою, проконсультуйтеся зі своїм лікарем, щоб дізнатися, чи потрібно змінити дозування препарату.

Як приймати Бозентан Аккорд

Таблетки слід приймати (вранці і ввечері), запиваючи водою. Таблетки можна приймати під час прийому їжі або окремо.

Якщо Ви прийняли більшу дозу Бозентан Аккорд, ніж повинні

Якщо Ви прийняли більше таблеток, ніж Вам було призначено, негайно зверніться до свого лікаря.

Якщо Ви забудете прийняти Бозентан Аккорд

Якщо Ви забудете прийняти Бозентан Аккорд, прийміть дозу, як тільки Ви згадаєте, а потім продовжуйте приймати таблетки в звичайний час. Не приймайте подвійну дозу, щоб компенсувати дозу, яку Ви забули прийняти.

Якщо Ви припините лікування препаратом Бозентан Аккорд

Раптове припинення лікування препаратом Бозентан Аккорд може призвести до погіршення симптомів захворювання. Не припиняйте застосування препарату Бозентан Аккорд, якщо Ваш лікар не радить Вам це робити. Ваш лікар може порадити зменшити дозу протягом декількох днів, перш ніж припинити прийом повністю.

Якщо у Вас виникнуть будь-які додаткові запитання щодо застосування цього препарату, зверніться до свого лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі препарати, цей лікарський засіб може викликати побічні ефекти, але виникають вони не у всіх.

Найтяжчими побічними ефектами від прийому Бозентан Аккорд є:

- аномальні (незвичайні) показники функціональних проб печінки, які можуть з'явитися більше ніж у 1 із 10 пацієнтів;
- анемія (малокрів'я), яка може з'явитися у 1 із 10 осіб. При анемії іноді може знадобитися переливання крові.

Ваші показники функціональних проб печінки та аналізу крові будуть контролюватися під час лікування препаратом Бозентан Аккорд (див. розділ 2). Важливо, щоб ці аналізи проводилися згідно із рекомендаціями Вашого лікаря.

Ознаки того, що Ваша печінка може працювати неналежним чином, включають в себе:

- нудота (позиви до блювання)
- блювання

Д. І. Галюшевський

Без

- лихоманка (підвищена температура)
- біль у шлунку (животі)
- жовтяниця (пожовтіння Вашої шкіри або білків очей)
- сеча темного кольору
- свербіж шкіри
- млявість або втомлюваність (незвичайна втома або виснаження)
- грипоподібний синдром (біль у суглобах та м'язах із підвищенням температури тіла)

Якщо Ви помітили будь-яку з цих ознак, **негайно повідомте про це свого лікаря.**

Інші побічні ефекти Бозентан Аккорд

Дуже часто (можуть з'являтися **більш як у 1 із 10** осіб):

- головний біль
- набряк (набряк ніг і щиколоток або інші ознаки затримки рідини)

Часто (можуть з'являтися **у 1 із 10** осіб):

- почервоніння обличчя або шкіри
- реакції гіперчутливості (включаючи запалення шкіри, свербіж і висипання)
- гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (кислотний рефлюкс)
- діарея
- синкопе (непритомність)
- пальпітація (швидке серцебиття або аритмія)
- низький кров'яний тиск
- закладеність носа

Нечасто (можуть з'являтися **у 1 із 100** осіб):

- тромбоцитопенія (низька кількість тромбоцитів у крові)
- нейтропенія/лейкопенія (низька кількість лейкоцитів)
- підвищені показники функціональних проб печінки при гепатиті (запалення печінки), включаючи можливе загострення вже існуючого гепатиту та/або жовтяниці (пожовтіння шкіри або білків очей)

Рідко (можуть з'являтися **у 1 із 1000** осіб):

- анафілаксія (загальна алергічна реакція), ангіоневротичний набряк (набряк, найчастіше навколо очей, губ, язика або горла)
- цироз (рубцювання) печінки, печінкова недостатність (тяжке порушення функції печінки)

Також повідомлялося про нечіткість зору із невідомою частотою (частота не може бути оцінена на основі наявних даних).

Побічні ефекти у дітей та підлітків

Побічні ефекти, про які повідомляли у дітей та підлітків, які застосовували Бозентан Аккорд, були такими ж, як і у дорослих.

Повідомлення про побічні ефекти

Якщо у Вас з'являться будь-які побічні ефекти, проконсультуйтеся з Вашим лікарем або фармацевтом. До них належать також будь-які можливі побічні ефекти, не перераховані у цій інструкції.

Ви можете також повідомити про побічні ефекти безпосередньо через Нідерландський центр побічних ефектів Lareb

Веб-сайт: www.lareb.nl

Г. С. Галоческія

Без

Повідомляючи про побічні ефекти, Ви можете допомогти надати додаткову інформацію про безпеку цього препарату.

5. Як зберігати Бозентан Аккорд

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Не застосовуйте цей препарат після закінчення терміну придатності, який вказаний на упаковці і на блістері після скорочення "EXP". Термін придатності визначається останнім днем даного місяця.

Блістери алюмінієва фольга-алюмінієва фольга:
Цей препарат не вимагає особливих умов зберігання.

Блістери ПВХ/ПЕ/ПВДХ-алюмінієва фольга:
Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Не викидайте препарат через стічні води або у побутові відходи. Невикористаний препарат поверніть до аптеки. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Який склад препарату Бозентан Аккорд:

- **Бозентан Аккорд 62,5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою:** діючою речовиною є бозентан у вигляді моногідрату.
Кожна таблетка містить 62,5 мг бозентану (у вигляді моногідрату).
- **Бозентан Аккорд 125 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою:** діючою речовиною є бозентан у вигляді моногідрату. Кожна таблетка містить 125 мг бозентану (у вигляді моногідрату).
- **Іншими компонентами** ядра таблетки є крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований (кукурудзяний), натрію крохмальгліколят (тип А), повідон і магнію стеарат. **Плівкове покриття таблетки** містить гіпромелозу, триацетат, тальк, титану діоксид (E171), заліза оксид жовтий (E172) і заліза оксид червоний (E172).

Як виглядає Бозентан Аккорд і вміст упаковки

Бозентан Аккорд 62,5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою – круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою світлого оранжевого кольору, діаметром близько 6,20 мм з тисненням "IB1" на одній стороні і плоскі з іншого боку.

Бозентан Аккорд 125 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою – овальної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою світлого оранжевого кольору, довжиною близько 11,00 мм та шириною 5,00 мм з тисненням "IB2" на одній стороні і плоскі з іншого боку.

Бозентан Аккорд 62,5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, упаковані в блістери: алюмінієва фольга-алюмінієва фольга та ПВХ/ПЕ/ПВДХ-алюмінієва фольга, що містять 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Упаковки містять 14, 56 або 112 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Бозентан Аккорд 125 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, упаковані в блістери:

Dr. J. Tolomejchuk

Beu

алюмінієва фольга-алюмінієва фольга та ПВХ/ПЕ/ПВДХ-алюмінієва фольга, що містять 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Упаковки містять 56 або 112 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

У продажу можуть бути доступні не всі розміри упаковок.

Власник реєстраційного посвідчення на лікарський засіб та виробники

Власник реєстраційного посвідчення на лікарський засіб:

Аккорд Хелскеа Б.В.
вул. Вінхонтлаан 200
3526 КВ м. Утрехт
Нідерланди

Виробник:

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.
вул. Лутомерска 50, Паб'яніце, 95-200, Польща

Зареєстровано під

Бозентан Акорд 62,5 мг таблетки, вкриті оболонкою RVG 114393
Бозентан Акорд 125 мг таблетки, вкриті оболонкою RVG 114397

Лікарський засіб схвалений у країнах-членах Європейського економічного простору (ЄЕП) за такими назвами:

Країна-член	Запропонована назва лікарського засобу
Великобританія	Bosentan Accord 62.5/125 mg Film-coated Tablets
Австрія	Bosentan Accord 62,5/125 mg Filmtabletten
Бельгія	Bosentan Accord 62.5/125 mg filmomhulde tabletten
Болгарія	Bosentan Акорд 62.5/125 мг филмирани таблетки
Кіпр	Bosentan Accord 62.5/125 mg Film-coated Tablets
Чеська Республіка	Bosentan Accord 62,5/125 mg potahované tablety
Німеччина	Bosentan Accord 62.5/125 mg filmtabletten
Данія	Bosentan Accord 62.5/125 mg filmovertrukne tabletter
Естонія	Bosentan Accord
Фінляндія	Bosentan Accord 62.5/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Франція	BOSENTAN ACCORD 62,5/125 mg comprimé pelliculé
Ісландія	Bosentan Accord 62.5/125 mg fímuhúðaðar töflur
Італія	Bosentan Accord
Литва	Bosentan Accord 62.5/125 mg plėvele dengtos tabletės

Д. П. Голошевська



Мальта	Bosentan Accord 62.5/125 mg Film-coated Tablets
Нідерланди	Bosentan Accord 62,5/125 mg filmomhulde tabletten
Норвегія	Bosentan Accord
Португалія	Bosentan Accord
Швеція	Bosentan Accord 62.5/125 mg filmdragerad tablet
Словаччина	Bosentan Accord 62.5/125 mg filmom obalené tablety

Дата останнього перегляду цієї інструкції – квітень 2022 року.

INP113
10 2430 4 6017552

(6017552) Дата: 06.06.2022 р., 28.06.2022 р.

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною



Д. І. Колодєвська

Переклад листка-вкладиша: Інформація для пацієнта

Листок-вкладиш, який додається до упаковки:
інформація для пацієнта

Бозентан Аккорд 62,5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
Бозентан Аккорд 125 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
Бозентан

Уважно прочитайте цю інструкцію у повному обсязі, перш ніж почати приймати препарат, оскільки вона містить важливу для Вас інформацію.

- Зберігайте цю інструкцію. Можливо, Вам доведеться прочитати її ще раз.
- Якщо у Вас виникнуть будь-які додаткові запитання, зверніться до Вашого лікаря або фармацевта.
- Цей препарат було призначено лише Вам. Не передавайте його іншим особам. Це може зашкодити їм, навіть якщо симптоми їхньої хвороби є такими ж, як і у Вас.
- Якщо у Вас виникнуть будь-які побічні ефекти, зверніться до Вашого лікаря або фармацевта. До них належать також будь-які можливі побічні ефекти, не перераховані в цій інструкції.

Яка інформація міститься в цій інструкції:

1. Що таке Бозентан Аккорд і для чого він застосовується
2. Що Вам потрібно знати, перш ніж почати приймати Бозентан Аккорд
3. Як приймати Бозентан Аккорд
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати Бозентан Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Бозентан Аккорд і для чого він застосовується

Бозентан Аккорд містить бозентан, що блокує природний гормон ендотелін-1 (ЕТ-1), який викликає звуження кровососних судин. Тому Бозентан Аккорд викликає розширення кровососних судин і належить до класу лікарських засобів, так званих «антагоністів рецепторів ендотеліну».

Бозентан Аккорд застосовується для лікування:

- **Легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ):** ЛАГ – це захворювання з вираженим звуженням кровососних судин легень, що призводить до підвищення тиску в кровососних судинах (легеневих артеріях), які транспортують кров від серця до легень. Цей підвищений тиск знижує кількість кисню, який може потрапити в кров у легенях, що знижує здатність переносити фізичні навантаження. Бозентан Аккорд розширює легеневі артерії, дозволяючи серцю легше перекачувати по них кров. Це знижує тиск крові і полегшує симптоми.

Бозентан Аккорд застосовується для лікування пацієнтів із III класом ЛАГ для поліпшення фізичної працездатності (здатності здійснювати фізичну активність) і симптомів. «Клас» відображає тяжкість захворювання: «Клас III» передбачає помітне обмеження фізичної активності. Деякі покращення стану також спостерігалися у пацієнтів із ЛАГ II класу. «Клас II» передбачає незначне обмеження фізичної активності. ЛАГ, для якої показаний Бозентан Аккорд, може бути:

- первинною (без визначеної причини або спадковою);
- викликаною склеродермією (також називається системним склерозом, захворюванням,

Д. І. Головова

Без

- при якому відбувається аномальний ріст сполучної тканини, що утримує шкіру та інші органи);
- викликаною внутрішніми (вродженими) вадами серця із шунтами (аномальними відгалуженнями судин), що викликають аномальний потік крові через серце і легені.
 - **виразки кінцівок:** (пухирі на пальцях рук і ніг) у дорослих пацієнтів зі станом, який називається склеродермією. Бозентан Аккорд зменшує кількість нових виразок пальців рук і ніг.

2. Що Вам потрібно знати, перш ніж приймати Бозентан Аккорд

Не приймайте Бозентан Аккорд:

- якщо у Вас алергія на бозентан або будь-які інші компоненти цього препарату (перераховані в розділі 6)
- якщо у Вас є проблеми з печінкою (зверніться до свого лікаря)
- якщо Ви вагітні або можете завагітніти, оскільки не використовуєте надійні методи контрацепції. Будь ласка, ознайомтеся з інформацією в розділах «Контрацепція» та «Інші лікарські засоби і Бозентан Аккорд».
- якщо Ви приймаєте циклоспорин А (препарат, що застосовується після трансплантації або для лікування псоріазу).

Якщо будь-який пункт з перерахованих вище стосується Вас, повідомте про це свого лікаря.

Попередження та запобіжні заходи

Аналізи, які Ваш лікар повинен зробити перед початком лікування:

- аналіз крові для перевірки функції печінки
- аналіз крові для перевірки на анемію (низький рівень гемоглобіну)
- тест на вагітність, якщо Ви є жінкою дітородного віку.

Було встановлено, що деякі пацієнти, які приймали бозентан, мали аномальні функціональні проби печінки та анемію (низький рівень гемоглобіну).

Аналізи, які Ваш лікар повинен зробити під час лікування

Під час лікування препаратом Бозентан Аккорд Ваш лікар повинен організувати проведення регулярних аналізів крові для перевірки змін функції печінки та рівня гемоглобіну.

Стосовно цих аналізів, будь ласка, зверніться також до пам'ятки для пацієнта (всередині Вашої упаковки Бозентан Аккорд). Важливо, щоб Ви регулярно робили аналізи крові, поки приймаєте Бозентан Аккорд. Ми пропонуємо Вам записувати дату останнього аналізу, а також дату наступного аналізу (дізнайтеся дату у Вашого лікаря) у пам'ятці для пацієнта, щоб це допомогло Вам запам'ятати, коли повинен відбутися наступний аналіз.

Аналізи крові для перевірки функції печінки

Такі аналізи будуть проводитися щомісяця протягом усього періоду лікування препаратом Бозентан Аккорд. Після збільшення дози додатковий аналіз буде проведено через 2 тижні.

Аналізи крові на анемію

Вони будуть проводитися щомісяця протягом перших 4 місяців лікування, а потім кожні 3 місяці після цього, оскільки пацієнти, які застосовують Бозентан Аккорд, можуть мати анемію. Якщо результати цих аналізів є аномальними, Ваш лікар може прийняти рішення щодо зниження дози або припинення лікування препаратом Бозентан Аккорд та провести подальші аналізи для вивчення причини.

Dr. J. Galovska

Beu

Діти й підлітки

Бозентан Аккорд не рекомендовано застосовувати пацієнтам дитячого віку із системним склерозом і активним виразковим ураженням пальців. Див. розділ 3 «Як приймати Бозентан Аккорд».

Інші лікарські засоби і Бозентан Аккорд

Повідомте свого лікаря або фармацевта, якщо Ви приймаєте, нещодавно приймали або могли б приймати будь-які інші лікарські засоби, в тому числі лікарські засоби, отримані без рецепта. Особливо важливо повідомити свого лікаря, якщо Ви приймаєте:

- циклоспорин А (препарат, що застосовується після трансплантації і для лікування псоріазу), який не можна застосовувати разом з Бозентан Аккорд;
- сиролімус або такролімус, які є лікарськими засобами, що застосовуються після трансплантації, оскільки вони не рекомендуються для застосування разом із препаратом Бозентан Аккорд;
- глібенкламід (засіб для лікування діабету), рифампіцин (засіб для лікування туберкульозу), флуконазол та кетоконазол (протигрибкові засоби), невірапін (засіб для лікування ВІЛ), оскільки ці лікарські засоби не рекомендується застосовувати разом із препаратом Бозентан Аккорд;
- інші лікарські засоби для лікування ВІЛ-інфекції, які можуть вимагати спеціального контролю при використанні разом із препаратом Бозентан Аккорд;
- гормональні контрацептиви, які є неефективними як єдиний метод контрацепції під час прийому препарату Бозентан Аккорд. Всередині упаковки Бозентан Аккорд Ви знайдете пам'ятку для пацієнта, яку Ви повинні уважно прочитати. Ваш лікар та/або гінеколог призначить методи контрацепції, які підходять саме Вам.
- інші препарати для лікування легеневої гіпертензії (підвищеного тиску в кровоносних судинах легень): силденафіл і тадалафіл;
- варфарин (засіб, що перешкоджає зсіданню крові);
- симвастатин (застосовується для лікування гіперхолестеринемії – високого рівня холестерину в крові).

Керування автотранспортом та робота з іншими механізмами

Бозентан Аккорд не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом і працювати з механізмами. Тим не менш, Бозентан Аккорд може викликати гіпотензію (зниження артеріального тиску), що може призвести до запаморочення, вплинути на Ваш зір і здатність керувати автотранспортом і працювати з механізмами. Тому, якщо Ви відчуваєте запаморочення або затуманення зору під час прийому препарату Бозентан Аккорд, не сідайте за кермо і не працюйте з будь-якими механізмами або інструментами.

Вагітність, період годування груддю і фертильність

Жінки репродуктивного віку:

НЕ ПРИЙМАЙТЕ Бозентан Аккорд, якщо Ви вагітні або плануєте завагітніти.

Тести на вагітність

Бозентан Аккорд може завдати шкоди плоду, зачатому до початку або під час лікування препаратом. Якщо Ви є жінкою, яка може завагітніти, перед початком прийому препарату Бозентан Аккорд лікар попросить Вас пройти тест на вагітність, і це слід робити регулярно протягом усього періоду лікування препаратом Бозентан Аккорд.

Контрацепція

Якщо існує ймовірність того, що Ви можете завагітніти, використовуйте надійний метод контрацепції, поки Ви приймаєте Бозентан Аккорд. Ваш лікар або гінеколог проконсультує

Д. І. Головошевський

Вей

Вас про надійні методи контрацепції на час прийому препарату Бозентан Аккорд. Оскільки Бозентан Аккорд може зробити гормональну контрацепцію (наприклад, пероральну, ін'єкційну, імплантаційну або нашкірну) неефективною, цей метод сам по собі є ненадійним. Тому, якщо Ви використовуєте гормональні контрацептиви, Ви також повинні використовувати бар'єрний метод (наприклад, жіночий презерватив, діафрагма, протизаплідна губка або Ваш партнер також повинен використовувати презерватив). Всередині упаковки Бозентан Аккорд Ви знайдете пам'ятку для пацієнта. Ви повинні заповнити цю пам'ятку і передати її своєму лікарю або гінекологу при наступному відвідуванні, щоб він міг оцінити, чи потрібні Вам додаткові або альтернативні надійні методи контрацепції. Якщо Ви є жінкою дітородного віку, то під час прийому препарату Бозентан Аккорд рекомендується проведення щомісячних тестів на вагітність.

Негайно повідомте Вашого лікаря, якщо під час лікування препаратом Бозентан Аккорд Ви завагітнієте або, можливо, плануєте в найближчому майбутньому народження дитини.

Годування груддю

Якщо Ви годуйте дитину груддю, негайно повідомте про це свого лікаря. Вам рекомендовано припинити годування груддю, якщо лікар Вам призначив Бозентан Аккорд, тому що невідомо, чи потрапляє цей препарат у грудне молоко.

Фертильність

Якщо Ви чоловік, який приймає бозентан, можливо, що цей препарат може зменшити кількість сперматозоїдів. Не можна виключити, що це може вплинути на Вашу здатність стати батьком. Проконсультуйтеся з Вашим лікарем, якщо у Вас є будь-які запитання або сумніви з цього приводу.

Бозентан Аккорд містить натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

3. Як приймати Бозентан Аккорд

Лікування препаратом Бозентан Аккорд має бути розпочато і контролюватися тільки лікарем, який має досвід лікування ЛАГ або системного склерозу. Завжди приймайте цей препарат згідно із рекомендаціями Вашого лікаря. Проконсультуйтеся зі своїм лікарем або фармацевтом у випадку виникнення сумнівів.

Прийом препарату Бозентан Аккорд з їжею та напоями

Бозентан Аккорд можна приймати під час прийому їжі або окремо.

Рекомендована доза

Дорослі

Лікування у дорослих пацієнтів зазвичай починається протягом перших 4 тижнів із 62,5 мг два рази на добу (вранці і ввечері). Надалі Ваш лікар, як правило, порадить Вам приймати таблетки 125 мг два рази на добу, в залежності від того, якою буде Ваша реакція на препарат Бозентан Аккорд.

Д. І. Голованська

Август

Застосування у дітей та підлітків

Рекомендації щодо дозування стосуються лише дітей із ЛАГ. Для дітей віком від 2 років лікування препаратом Бозентан Аккорд зазвичай починається із 2 мг на кг маси тіла два рази на добу (вранці і ввечері). Ваш лікар повинен проконсультувати Вас щодо дозування.

Будь ласка, майте на увазі, що існують інші лікарські форми бозентану, які можуть полегшити дозування для дітей і пацієнтів із низькою масою тіла або труднощами із ковтанням таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Якщо Ви відчуваєте, що дія препарату Бозентан Аккорд є занадто сильною або занадто слабкою, проконсультуйтеся зі своїм лікарем, щоб дізнатися, чи потрібно змінити дозування препарату.

Як приймати Бозентан Аккорд

Таблетки слід приймати (вранці і ввечері), запиваючи водою. Таблетки можна приймати під час прийому їжі або окремо.

Якщо Ви прийняли більшу дозу Бозентан Аккорд, ніж повинні

Якщо Ви прийняли більше таблеток, ніж Вам було призначено, негайно зверніться до свого лікаря.

Якщо Ви забудете прийняти Бозентан Аккорд

Якщо Ви забудете прийняти Бозентан Аккорд, прийміть дозу, як тільки Ви згадаєте, а потім продовжуйте приймати таблетки в звичайний час. Не приймайте подвійну дозу, щоб компенсувати дозу, яку Ви забули прийняти.

Якщо Ви припините лікування препаратом Бозентан Аккорд

Раптове припинення лікування препаратом Бозентан Аккорд може призвести до погіршення симптомів захворювання. Не припиняйте застосування препарату Бозентан Аккорд, якщо Ваш лікар не радить Вам це робити. Ваш лікар може порадити зменшити дозу протягом декількох днів, перш ніж припинити прийом повністю.

Якщо у Вас виникнуть будь-які додаткові запитання щодо застосування цього препарату, зверніться до свого лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі препарати, цей лікарський засіб може викликати побічні ефекти, але виникають вони не у всіх.

Найтяжчими побічними ефектами від прийому Бозентан Аккорд є:

- аномальні (незвичайні) показники функціональних проб печінки, які можуть з'явитися більше ніж у 1 із 10 пацієнтів;
- анемія (малокрів'я), яка може з'явитися у 1 із 10 осіб. При анемії іноді може знадобитися переливання крові.

Ваші показники функціональних проб печінки та аналізу крові будуть контролюватися під час лікування препаратом Бозентан Аккорд (див. розділ 2). Важливо, щоб ці аналізи проводилися згідно із рекомендаціями Вашого лікаря.

Ознаки того, що Ваша печінка може працювати неналежним чином, включають в себе:

- нудота (позиви до блювання)
- блювання

Д. І. Коложеска

Без

- лихоманка (підвищена температура)
- біль у шлунку (животі)
- жовтяниця (пожовтіння Вашої шкіри або білків очей)
- сеча темного кольору
- свербіж шкіри
- млявість або втомлюваність (незвичайна втома або виснаження)
- грипоподібний синдром (біль у суглобах та м'язах із підвищенням температури тіла)

Якщо Ви помітили будь-яку з цих ознак, **негайно повідомте про це свого лікаря.**

Інші побічні ефекти Бозентан Аккорд

Дуже часто (можуть з'являтися **більш як у 1 із 10 осіб**):

- головний біль
- набряк (набряк ніг і щиколоток або інші ознаки затримки рідини)

Часто (можуть з'являтися **у 1 із 10 осіб**):

- почервоніння обличчя або шкіри
- реакції гіперчутливості (включаючи запалення шкіри, свербіж і висипання)
- гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (кислотний рефлюкс)
- діарея
- синкопе (непритомність)
- пальпітація (швидке серцебиття або аритмія)
- низький кров'яний тиск
- закладеність носа

Нечасто (можуть з'являтися **у 1 із 100 осіб**):

- тромбоцитопенія (низька кількість тромбоцитів у крові)
- нейтропенія/лейкопенія (низька кількість лейкоцитів)
- підвищені показники функціональних проб печінки при гепатиті (запалення печінки), включаючи можливе загострення вже існуючого гепатиту та/або жовтяниці (пожовтіння шкіри або білків очей)

Рідко (можуть з'являтися **у 1 із 1000 осіб**):

- анафілаксія (загальна алергічна реакція), ангіоневротичний набряк (набряк, найчастіше навколо очей, губ, язика або горла)
- цироз (рубцювання) печінки, печінкова недостатність (тяжке порушення функції печінки)

Також повідомлялося про нечіткість зору із невідомою частотою (частота не може бути оцінена на основі наявних даних).

Побічні ефекти у дітей та підлітків

Побічні ефекти, про які повідомляли у дітей та підлітків, які застосовували Бозентан Аккорд, були такими ж, як і у дорослих.

Повідомлення про побічні ефекти

Якщо у Вас з'являться будь-які побічні ефекти, проконсультуйтеся з Вашим лікарем або фармацевтом. До них належать також будь-які можливі побічні ефекти, не перераховані у цій інструкції.

Ви можете також повідомити про побічні ефекти безпосередньо через Нідерландський центр побічних ефектів Lareb

Веб-сайт: www.lareb.nl

Д. / Т. Коловська

Вез

Повідомляючи про побічні ефекти, Ви можете допомогти надати додаткову інформацію про безпеку цього препарату.

5. Як зберігати Бозентан Аккорд

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Не застосовуйте цей препарат після закінчення терміну придатності, який вказаний на упаковці і на блістері після скорочення "EXP". Термін придатності визначається останнім днем даного місяця.

Блістери алюмінієва фольга-алюмінієва фольга:
Цей препарат не вимагає особливих умов зберігання.

Блістери ПВХ/ПЕ/ПВДХ-алюмінієва фольга:
Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Не викидайте препарат через стічні води або у побутові відходи. Невикористаний препарат поверніть до аптеки. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Який склад препарату Бозентан Аккорд:

- **Бозентан Аккорд 62,5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою:** діючою речовиною є бозентан у вигляді моногідрату. Кожна таблетка містить 62,5 мг бозентану (у вигляді моногідрату).
- **Бозентан Аккорд 125 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою:** діючою речовиною є бозентан у вигляді моногідрату. Кожна таблетка містить 125 мг бозентану (у вигляді моногідрату).
- **Іншими компонентами** ядра таблетки є крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований (кукурудзяний), натрію крохмальгліколят (тип А), повідон і магнію стеарат. **Плівкове покриття таблетки** містить гіпромелозу, триацетат, тальк, титану діоксид (E171), заліза оксид жовтий (E172) і заліза оксид червоний (E172).

Як виглядає Бозентан Аккорд і вміст упаковки

Бозентан Аккорд 62,5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою – круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою світлого оранжевого кольору, діаметром близько 6,20 мм з тисненням "IB1" на одній стороні і плоскі з іншого боку.

Бозентан Аккорд 125 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою – овальної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою світлого оранжевого кольору, довжиною близько 11,00 мм та шириною 5,00 мм з тисненням "IB2" на одній стороні і плоскі з іншого боку.

Бозентан Аккорд 62,5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, упаковані в блістери: алюмінієва фольга-алюмінієва фольга та ПВХ/ПЕ/ПВДХ-алюмінієва фольга, що містять 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Упаковки містять 14, 56 або 112 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Бозентан Аккорд 125 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, упаковані в блістери:

Д. І. Яоловський

Вез

алюмінієва фольга-алюмінієва фольга та ПВХ/ПЕ/ПВДХ-алюмінієва фольга, що містять 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Упаковки містять 56 або 112 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

У продажу можуть бути доступні не всі розміри упаковки.

Власник реєстраційного посвідчення на лікарський засіб та виробники

Власник реєстраційного посвідчення на лікарський засіб:

Аккорд Хелскеа Б.В.
вул. Вінхонтлаан 200
3526 КВ м. Утрехт
Нідерланди

Виробники:

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.
вул. Лутомерска 50, Паб'яніце, 95-200, Польща

Аккорд Хелскеа Б.В.
вул. Вінхонтлаан 200
3526 КВ м. Утрехт
Нідерланди

Зареєстровано під

Бозентан Акорд 62,5 мг таблетки, вкриті оболонкою RVG 114393
Бозентан Акорд 125 мг таблетки, вкриті оболонкою RVG 114397

Лікарський засіб схвалений у країнах-членах Європейського економічного простору (ЄЕП)

за такими назвами:

Країна-член	Запропонована назва лікарського засобу
Великобританія	Bosentan Accord 62.5/125 mg Film-coated Tablets
Австрія	Bosentan Accord 62,5/125 mg Filmtabletten
Бельгія	Bosentan Accord 62.5/125 mg filmomhulde tabletten
Болгарія	Bosentan Акорд 62.5/125 мг филмирани таблетки
Кіпр	Bosentan Accord 62.5/125 mg Film-coated Tablets
Чеська Республіка	Bosentan Accord 62,5/125 mg potahované tablety
Німеччина	Bosentan Accord 62.5/125 mg filmtabletten
Данія	Bosentan Accord 62.5/125 mg filmovertrukne tabletter
Естонія	Bosentan Accord
Фінляндія	Bosentan Accord 62.5/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Франція	BOSENTAN ACCORD 62,5/125 mg

Д. І. Толоческі

В. В. В.

Ісландія	comprimé pelliculé Bosentan Accord 62.5/125 mg
Італія	fímuhúðaðar töflur Bosentan Accord
Литва	Bosentan Accord 62.5/125 mg
Мальта	plèvele dengtos tabletès Bosentan Accord 62.5/125 mg
Нідерланди	Film-coated Tablets Bosentan Accord 62,5/125 mg
Норвегія	filmomhulde tabletten Bosentan Accord
Португалія	Bosentan Accord
Швеція	Bosentan Accord 62.5/125 mg
Словаччина	filmtdragerad tablet Bosentan Accord 62.5/125 mg
	filmom obalené tablety

Дата останнього перегляду цієї інструкції – квітень 2022 року.

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною

Artwork No.	-	Colours Used
Customer	Accord	■ Pantone Black
Description	Bosentan	
Market	NL	
Language	NL	
Size	170 x 550 mm (PIL)	
Min. Font Size	9	
Version No.	2 (Page 1 of 2) (IB/025)	
Date	16.08.17 (Bosentan (ACC-NL) PIL)	

UA/19783/01/01
 UA/19783/01/02
 bij 08.12.2022

accord

Bijzetter: informatie voor de gebruiker

Bosentan Accord 62,5 mg filmomhulde tabletten
Bosentan Accord 125 mg filmomhulde tabletten

Bosentan

Lees goed de hele bijzetter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

Bewaar deze bijzetter. Misschien heeft u hem later weer nodig.

Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.

Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijzetter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijzetter

- Wat is Bosentan Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
- Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
- Hoe gebruikt u dit middel?
- Mogelijke bijwerkingen
- Hoe bewaart u dit middel?
- Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Bosentan Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Bosentan Accord bevat bosentan. Deze stof blokkeert een van nature voorkomend hormoon genaamd endotheline-1 (E-1). Dit hormoon vernauwt de bloedvaten. Dit middel zorgt er zodoende voor dat de bloedvaten verwijden. Dit middel hoort bij de soort geneesmiddelen bekend staan als 'endotheline-receptorantagonisten'.

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van:

- Pulmonale arteriële hypertensie (PAH):** PAH is een ziekte waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, waardoor hoge bloeddruk ontstaat in de bloedvaten (de longarteriën) die bloed van het hart naar de longen brengen. Deze druk vermindert de hoeveelheid zuurstof die in de longen in het bloed kan worden opgenomen, waardoor lichamelijke inspanning wordt bemoeilijkt. Dit middel verwijdt de longarteriën, zodat het hart er gemakkelijker bloed doorheen kan pompen. Hierdoor wordt de bloeddruk lager en worden de ziekteverschijnselen minder.
- Dit middel wordt gebruikt om patiënten met klasse III PAH te behandelen om de inspanningscapaciteit (het vermogen om lichamelijke activiteit te leveren) en de symptomen te verbeteren. De 'klasse' geeft de ernst van de ziekte aan; bij klasse III is sprake van ernstige beperking van de lichamelijke activiteit. Sommige verbeteringen zijn ook aangetoond bij patiënten met klasse II PAH. Bij 'klasse II' is sprake van een lichte beperking van de lichamelijke activiteit. De PAH waarvoor dit middel is bedoeld kan een van de volgende zijn:
 - primair (zonder geïdentificeerde oorzaak of erfelijk);
 - veroorzaakt door sclerose (ook wel genaamd systemische sclerose, een ziekte met abnormale groei van het bindweefsel dat de huid en andere organen ondersteunt);
 - veroorzaakt door aangeboren (congenitale) hartafwijkingen met shunts (abnormale doorgangen) waardoor het bloed op een abnormale manier door het hart en de longen stroomt.
- Digitale ulcera:** zweertes op de vingers en tenen; bij volwassen patiënten met een aandoening die systemische sclerose heet. Dit middel vermindert het aantal nieuwe zweertes dat op de vingers en tenen ontstaat.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft problemen met uw lever (vraag dit aan uw arts).
- U bent zwanger of zou zwanger kunnen worden omdat u geen betrouwbare voorbehoedsmiddelen gebruikt. Lees de informatie onder 'Anticonceptie' en 'Gebruik u nog andere geneesmiddelen?'
- U gebruikt cyclosporine A (een geneesmiddel dat wordt gebruikt na een transplantatie of voor de behandeling van psoriasis).

Als één of meerdere van deze situaties op u van toepassing is, vertel dit dan aan uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Tests die uw arts zal doen vóór de behandeling:
 - Een bloedtest om uw leverfunctie te controleren
 - Een bloedtest om te controleren op bloedarmoede (te weinig hemoglobine)
 - Een zwangerschapstest als u een vrouw bent die kinderen kan krijgen
- Bij sommige patiënten die dit middel innemen, werden een abnormale leverfunctie en bloedarmoede (laag hemoglobinegehalte) gevonden.
- Tests die uw arts zal doen tijdens de behandeling:
 - Tijdens de behandeling met dit middel zal uw arts zorgvuldig voor regelmatige bloedtests om uw leverfunctie en hemoglobinegehalte te controleren.
- Raadpleeg voor al deze tests de Patiëntwaarschuwingskaart (in de verpakking van dit middel). Het is belangrijk dat deze bloedonderzoeken regelmatig worden uitgevoerd zolang u wordt behandeld met dit middel. Wij raden u aan om de datum van uw meest recente test en ook die van uw volgende test (vraag uw arts om de datum) op de Patiëntwaarschuwingskaart te noteren, zodat u niet vergeet wanneer de volgende test moet worden gedaan.
- Bloedtests voor het bepalen van de leverfunctie**
Deze zullen maandelijks worden uitgevoerd gedurende de behandeling met dit middel. Twee weken na een dosisverhoging zal een extra test worden gedaan.
- Bloedtests voor controle op bloedarmoede**
Deze worden de eerste vier maanden van de behandeling elke maand uitgevoerd en daarna om de drie maanden, omdat patiënten die worden behandeld met dit middel bloedarmoede kunnen krijgen.

Als de resultaten abnormal zijn, kan uw arts besluiten om de dosis te verminderen of de behandeling met dit middel te beëindigen of om verdere tests uit te voeren om te onderzoeken wat de oorzaak is.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
Dit middel wordt niet aanbevolen bij kinderen met systemische sclerose en aanhoudende digitale ulcera. Zie ook rubriek 3. 'Hoe gebruikt u dit middel?'

Gebruik u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Bosentan Accord nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dit dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen. Het is vooral belangrijk dat u aan uw arts vertelt of u het volgende gebruikt:

- cyclosporine A (een geneesmiddel dat wordt gebruikt na orgaantransplantaties en voor de behandeling van psoriasis). Dit mag niet samen met dit middel worden gebruikt
- stimulus of tacrolimus, geneesmiddelen die wordt gebruikt na orgaantransplantaties. Gebruik hiervan samen met dit middel wordt niet aanbevolen
- glibenclamide (een geneesmiddel bij suikerziekte), flomaxone (voor de behandeling van tuberculose), fluoxazolone (voor de behandeling van schimmelinfecties), ketoconazol (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om het syndroom van Cushing te behandelen) of nevirapine (voor de behandeling van HIV-infectie). Gebruik van deze geneesmiddelen samen met dit middel wordt niet aanbevolen
- andere geneesmiddelen voor de behandeling van HIV-infectie, waarbij speciale controles nodig kunnen zijn als deze geneesmiddelen samen met dit middel worden gebruikt
- hormonale voorbehoedsmiddelen, omdat deze niet effectief zijn als u alleen deze anticonceptiemethode gebruikt wanneer u dit middel gebruikt. In de verpakking van dit middel vindt u een waarschuwingskaart die u goed dient te lezen. Uw arts en/of gynaecoloog zal vaststellen welke anticonceptie voor u het beste is
- andere geneesmiddelen voor de behandeling van verhoogde bloeddruk in de longslagaders (pulmonale hypertensie): sildenafil en tadalafil
- warfarine (een antistollingsmiddel);
- simvastatine (gebruikt voor de behandeling van verhoogd cholesterolgehalte in het bloed [hypercholesterolemie]).

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Dit middel heeft geen of verwaarloosbare invloed op het vermogen om voertuigen te besturen en machines te gebruiken. Dit middel kan echter verlag van uw bloeddruk (hypotensie) veroorzaken. Hierdoor kunt u zich duizelig voelen, uw gezichtsvermogen kan beïnvloeden en dit kan van invloed zijn op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te bedienen. Als u zich duizelig of het gevoel hebt dat u wazig ziet voelt bij het gebruik van dit middel moet u dus geen auto rijden en geen gereedschap gebruiken of machines bedienen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid
Vrouwen die zwanger kunnen worden: Neem dit middel NIET in als u zwanger bent of van plan bent om zwanger te worden.

Zwangerschapstest
Dit middel kan schadelijk zijn voor ongeboren baby's die vóór het begin van de behandeling of tijdens de behandeling zijn verwekt. Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden, zal uw arts u vragen om een zwangerschapstest te laten uitvoeren voordat u begint met het innemen van dit middel en op gezette tijden tijdens de behandeling met dit middel.

Anticonceptie
Als het mogelijk is dat u zwanger zou kunnen worden, gebruikt dan een betrouwbare methode voor geboorteregeling (anticonceptie) gedurende de periode dat u dit middel inneemt. Uw arts of gynaecoloog zal u advies geven over betrouwbare voorbehoedsmiddelen tijdens de behandeling met dit middel. Omdat dit middel de werking van hormonale anticonceptiemiddelen (bijv. oraal, injecteerbaar, implantaatbaar of pleister) negatief kan beïnvloeden, is hormonale anticonceptie op zichzelf niet voldoende. Daarom dient u naast hormonale voorbehoedsmiddelen ook een barrièremethode te gebruiken (bijv. vrouwencondoom, pessarium, anticonceptiespons of uw partner moet een condoom gebruiken). In de verpakking van dit middel vindt u een waarschuwingskaart voor de patiënt. U dient deze in te vullen en mee te nemen naar de arts bij de volgende afspraak, zodat uw arts en/of gynaecoloog kan vaststellen of u aanvullende of andere betrouwbare voorbehoedsmiddelen nodig heeft. Een maandelijke zwangerschapstest wordt aanbevolen gedurende de periode dat u met dit middel wordt behandeld als u zwanger kunt worden.

Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u zwanger wordt terwijl u wordt behandeld met Bosentan Accord of wanneer u van plan bent om binnenkort zwanger te worden.

Borstvoeding
Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u borstvoeding geeft. U wordt aangeraden om te stoppen met het geven van borstvoeding als dit middel aan u wordt voorgeschreven, omdat het niet bekend is of dit geneesmiddel in de moedermelk terecht komt.

Vruchtbaarheid
Als u een man bent en u gebruikt Bosentan Accord, is het mogelijk dat dit geneesmiddel het aantal spermacellen vermindert. Het kan niet worden uitgesloten dat dit het vermogen om een kind te verwerven kan beïnvloeden. Neem contact op met uw arts als u hierover vragen heeft of bezorgd bent.

Bosentan Accord bevat natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De behandeling met dit middel mag alleen gestart en gecontroleerd worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van PAH of systemische sclerose. Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Waarop moet u letten met eten?
Bosentan Accord kan met of zonder voedsel ingenomen worden.

Aanbevolen dosering

Volwassenen
De behandeling bij volwassenen wordt doorgaans gestart met de eerste of tweede keer daags (s morgens en 's avonds) 62,5 mg, daarna zal uw arts meestal adviseren om tweemaal daags een tablet van 125 mg in te nemen, afhankelijk van hoe u reageert op dit middel.

КОПІЯ ВІРНА
 Положаєнко І.І.

Artwork No.	-	Colours Used	
Customer	Accord	Pantone Black	■
Description	Bosentan		
Market	NL		
Language	NL		
Size	170 x 550 mm (PIL)		
Min. Font Size	9		
Version No.	2 (Page 2 of 2) (IB/025)		
Date	16.06.17 (Bosentan (ACC-NL) PIL)		

Gebruk bij kinderen en jongeren tot 18 jaar
 De aanbevolen dosering bij kinderen is alleen bedoeld voor PAH. Bij kinderen van 2 jaar en ouder wordt de behandeling met dit middel doorgaans gestart met tweemaal daags (s morgens en s avonds) 2 mg per kg lichaamsgewicht. Uw arts zal de dosis adviseren.
 Opgemerkt wordt dat dit middel ook beschikbaar is in andere toedieningsvormen, die het gemakkelijker kan maken om op de juiste wijze te doseren voor kinderen en patiënten met een laag lichaamsgewicht of met problemen bij het doorslikken van filmomhulde tabletten.

Als u de indruk heeft dat de werking van dit middel te sterk of te zwak is, licht dan uw arts in zodat kan worden bekeken of de dosering moet worden aangepast.

Hoe gebruikt u dit middel?
 Tabletten moeten (s ochtends en s avonds) worden ingenomen met water. De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?
 Als u meer tabletten heeft ingenomen dan is voorgeschreven, moet u onmiddellijk contact met uw arts opnemen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?
 Als u vergeet om dit middel in te nemen, neem dan een dosis zodra u eraan denkt. Ga daarna door met het innemen van uw tabletten op de gebruikelijke tijden. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel
 Als u plotseling stopt met het gebruik van dit middel, kan dit leiden tot verslechtering van uw symptomen. Stop niet met gebruik van dit middel tenzij uw arts dat zegt. De arts kan voorschrijven dat u de dosering gedurende een paar dagen vermindert voordat u volledig stopt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

- De ernstigste bijwerkingen met dit middel zijn**
- Afwijkende leverfunctietests, dit kan optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen
 - Anemie (bloedsuiker), dit kan optreden bij maximaal 1 op de 10 mensen. In geval van anemie kan heel af en toe een bloedtransfusie nodig zijn.
 - Tijdens de behandeling met dit middel zullen uw leverfunctie en het hemoglobinegehalte in uw bloed regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 2). Het is belangrijk dat u deze onderzoeken ondergaat zoals voorgeschreven door uw arts.
- Dit zijn verschijnselen dat uw lever mogelijk niet goed werkt:
- Misselijkheid (neiging tot overgeven)
 - Braken
 - Koorts (temperatuurverhoging)
 - Maagpijn (buispijn)
 - Geelzucht (geelverkleuring van uw huid of het wit van uw ogen)
 - Donkergekleurde urine
 - Jekende huid
 - Lusteloosheid of moeheid (ongewone vermoeidheid of uitputting)
 - Griepig gevoel (pijn in spieren en gewrichten, gepaard gaand met koorts)
- Als u een van deze verschijnselen krijgt, moet u onmiddellijk uw arts waarschuwen.

Andere bijwerkingen van dit middel

- Zeer vaak** (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):
- Hoofdpijn
 - Oedeem (zwellen van de benen en enkels of andere tekenen van vocht vasthouden)
- Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):
- Blozend uiterlijk of rode huid
 - Overgevoeligheidsreacties (waaronder huidontstekingen, jeuk en uitslag)
 - Gastro-oesofageale refluxziekte (terugvloeien van maagzuur)
 - Diarree
 - Flauwvallen
 - Hartkloppingen (snelle of onregelmatige hartslag)
 - Lage bloeddruk
 - Verstopte neus
- Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):
- Trombocytopenie (laag aantal bloedplaatjes)
 - Neutropenie/leukopenie (laag aantal witte bloedcellen)
 - Verhoogde waarden bij leverfunctietests, met hepatitis (ontsteking van de lever) waaronder mogelijke verslechtering van onderliggende leverontsteking en/of geelzucht (gele huid of geel oogwit)
- Zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):
- Anafylaxie (algemene allergische reactie),
 - angio-oedeem (zwellen, meestal rond de ogen, lippen, tong of keel)
 - Levercirrose (vorming van littekens op de lever), leverfalen (ernstige verstoring van de leverfunctie)

Er is ook melding gemaakt van wazig zien met een onbekende frequentie (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar
 De bijwerkingen die zijn gemeld over kinderen die met dit middel werden behandeld zijn dezelfde als die bij volwassenen.

Het melden van bijwerkingen
 Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
 Website: www.lareb.nl
 Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
 Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Dit is te vinden op de doos en de blisterstrip na EXP. Daar staat een maand en een

jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Aluminium-aluminium blisterstrips
 Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
 PVC/PE/PVDC-aluminium blisterstrips
 Bewaren beneden 30 °C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en goo ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
 De werkzame stof in dit middel is bosentan als monohydraat. Elke tablet bevat 62,5 mg bosentan (als monohydraat).

De werkzame stof in dit middel is bosentan als monohydraat. Elke tablet bevat 125 mg bosentan (als monohydraat).

De andere stoffen in de tabletten zijn maïszetmeel, gepregeliseerd maïszetmeel, natriumzetmeelglycolaat (type A), povidon en magnesiumstearaat. De filmomhulling bevat hypromellose, glycerolacetaat, talk, titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172) en rood ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Bosentan Accord eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
 Bosentan Accord 62,5 mg filmomhulde tabletten zijn lichtoranje, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet met een diameter van ongeveer 6,20 mm en de opdruk "B1" op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

Bosentan Accord 125 mg filmomhulde tabletten zijn lichtoranje, langwerpige, biconvexe, filmomhulde tabletten van ongeveer 11,00 mm lang en 5,00 mm breed, met de opdruk "B2" op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

Bosentan Accord 62,5 mg filmomhulde tabletten zijn verpakt in aluminium-aluminium blisterverpakkingen en PVC/PE/PVDC-aluminium blisterstrips à 14 filmomhulde tabletten. De doosjes bevatten 14, 56 of 112 filmomhulde tabletten.

Bosentan Accord 125 mg filmomhulde tabletten zijn verpakt in aluminium-aluminium blisterverpakkingen en PVC/PE/PVDC-aluminium blisterstrips à 14 filmomhulde tabletten. De doosjes bevatten 56 of 112 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
 Accord Healthcare B.V.,
 Winthorlaan 200,
 3526 KV Utrecht,
 Nederland

Fabrikant
 Accord Healthcare Polska Sp z o.o.,
 ul. Lutomska 50, 95-200 Pabianice, Polen

In het register ingeschreven onder
 Bosentan Accord 62,5 mg filmomhulde tabletten
 RVG 114393
 Bosentan Accord 125 mg filmomhulde tabletten
 RVG 114397

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Naam van de lidstaat	Naam van het geneesmiddel
Verenigd Koninkrijk	Bosentan Accord 62,5/125 mg Film-coated Tablets
Oostenrijk	Bosentan Accord 62,5/125 mg Filmtabletten
België	Bosentan Accord 62,5/125 mg filmomhulde tabletten
Bulgarije	Bosentan Accord 62,5/125 mg филмовани таблетки
Cyprus	Bosentan Accord 62,5/125 mg Film-coated Tablets
Tsjechische Republiek	Bosentan Accord 62,5/125 mg potahované tablety
Duitsland	Bosentan Accord 62,5/125 mg filmtabletten
Denemarken	Bosentan Accord 62,5/125 mg filmovertrukne tablettar
Estland	Bosentan Accord
Finland	Bosentan Accord 62,5/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Frankrijk	BOSENTAN ACCORD 62,5/125 mg comprimés pelliculés
IJsland	Bosentan Accord 62,5/125 mg filmhúðaðar töflur
Italië	Bosentan Accord
Litouwen	Bosentan Accord 62,5/125 mg plėvelė dengtos tabletės
Malta	Bosentan Accord 62,5/125 mg Film-coated Tablets
Nederland	Bosentan Accord 62,5/125 mg filmomhulde tabletten
Noorwegen	Bosentan Accord
Portugal	Bosentan Accord
Zweden	Bosentan Accord 62,5/125 mg flindragradar tablet
Slowakije	Bosentan Accord 62,5/125 mg filmom obalené tablety

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in april 2022.

КОПІЯ ВІРНА
 Положаєнко І.І.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Bosentan Accord 62,5 mg filmomhulde tabletten
Bosentan Accord 125 mg filmomhulde tabletten
 Bosentan

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Bosentan Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Bosentan Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Bosentan Accord bevat bosental. Deze stof blokkeert een van nature voorkomend hormoon genaamd endotheline-1 (ET-1). Dit hormoon vernauwt de bloedvaten. Dit middel zorgt er zodoende voor dat de bloedvaten verwijden. Dit middel hoort bij de soort geneesmiddelen die bekend staan als "endotheline-receptorantagonisten".

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van:

- **Pulmonale arteriële hypertensie (PAH):** PAH is een ziekte waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, waardoor hoge bloeddruk ontstaat in de bloedvaten (de longarteriën) die bloed van het hart naar de longen brengen. Deze druk vermindert de hoeveelheid zuurstof die in de longen in het bloed kan worden opgenomen, waardoor lichamelijke inspanning wordt bemoeilijkt. Dit middel verwijdt de longarteriën, zodat het hart er gemakkelijker bloed doorheen kan pompen. Hierdoor wordt de bloeddruk lager en worden de ziekteverschijnselen minder.

Dit middel wordt gebruikt om patiënten met klasse III PAH te behandelen om de inspanningscapaciteit (het vermogen om lichamelijke activiteit te leveren) en de symptomen te verbeteren. De 'klasse' geeft de ernst van de ziekte aan: bij 'klasse III' is sprake van ernstige beperking van de lichamelijke activiteit. Sommige verbeteringen zijn ook aangetoond bij patiënten met klasse II PAH. Bij 'klasse II' is sprake van een lichte beperking van de lichamelijke activiteit. De PAH waarvoor dit middel is bedoeld kan een van de volgende zijn:

- primair (zonder geïdentificeerde oorzaak of erfelijk);
- veroorzaakt door scleroderma (ook wel genaamd systemische sclerose, een ziekte met abnormale groei van het bindweefsel dat de huid en andere organen ondersteunt);
- veroorzaakt door aangeboren (congenitale) hartafwijkingen met shunts (abnormale doorgangen) waardoor het bloed op een abnormale manier door het hart en de longen stroomt.
- **Digitale ulcera:** (zweertjes op de vingers en tenen) bij volwassen patiënten met een aandoening die systemische sclerose heet. Dit middel vermindert het aantal nieuwe zweertjes dat op de vingers en tenen ontstaat.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6
- **U heeft problemen met uw lever** (vraag dit aan uw arts)
- **U bent zwanger of zou zwanger kunnen worden** omdat u geen betrouwbare voorbehoedsmiddelen gebruikt. Lees de informatie onder “Anticonceptie” en “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”.
- **U gebruikt cyclosporine A** (een geneesmiddel dat wordt gebruikt na een transplantatie of voor de behandeling van psoriasis).

Als één of meerdere van deze situaties op u van toepassing is, vertel dit dan aan uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Tests die uw arts zal doen vóór de behandeling

- Een bloedtest om uw leverfunctie te controleren
- Een bloedtest om te controleren op bloedarmoede (te weinig hemoglobine)
- Een zwangerschapstest als u een vrouw bent die kinderen kan krijgen

Bij sommige patiënten die dit middel innamen, werden een abnormale leverfunctie en bloedarmoede (laag hemoglobinegehalte) gevonden.

Tests die uw arts zal doen tijdens de behandeling

Tijdens de behandeling met dit middel zal uw arts zorgen voor regelmatige bloedtests om uw leverfunctie en hemoglobinegehalte te controleren.

Raadpleeg voor al deze tests de Patiëntenwaarschuwingskaart (in de verpakking van dit middel). Het is belangrijk dat deze bloedonderzoeken regelmatig worden uitgevoerd zolang u wordt behandeld met dit middel. Wij raden u aan om de datum van uw meest recente test en ook die van uw volgende test (vraag uw arts om de datum) op de Patiëntenwaarschuwingskaart te noteren, zodat u niet vergeet wanneer de volgende test moet worden gedaan.

Bloedtests voor het bepalen van de leverfunctie

Deze zullen maandelijks worden uitgevoerd gedurende de behandeling met dit middel. Twee weken na een dosisverhoging zal een extra test worden gedaan.

Bloedtests voor controle op bloedarmoede

Deze worden de eerste vier maanden van de behandeling elke maand uitgevoerd en daarna om de drie maanden, omdat patiënten die worden behandeld met dit middel bloedarmoede kunnen krijgen.

Als de resultaten abnormaal zijn, kan uw arts besluiten om de dosis te verminderen of de behandeling met dit middel te beëindigen of om verdere tests uit te voeren om te onderzoeken wat de oorzaak is.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel wordt niet aanbevolen bij kinderen met systemische sclerose en aanhoudende digitale ulcera. Zie ook rubriek 3. “Hoe gebruikt u dit middel?”.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Bosentan Accord nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen. Het is vooral belangrijk dat u aan uw arts vertelt of u het volgende gebruikt:

- cyclosporine A (een geneesmiddel dat wordt gebruikt na orgaantransplantaties en voor de

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

- behandeling van psoriasis). Dit mag niet samen met dit middel worden gebruikt
- sirolimus of tacrolimus, geneesmiddelen die wordt gebruikt na orgaantransplantaties. Gebruik hiervan samen met dit middel wordt niet aanbevolen
 - glibenclamide (een geneesmiddel bij suikerziekte), rifampicine (voor de behandeling van tuberculose), fluconazol (voor de behandeling van schimmelinfecties), ketoconazol (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om het syndroom van Cushing te behandelen) of nevirapine (voor de behandeling van HIV-infectie). Gebruik van deze geneesmiddelen samen met dit middel wordt niet aanbevolen
 - andere geneesmiddelen voor de behandeling van HIV-infectie, waarbij speciale controles nodig kunnen zijn als deze geneesmiddelen samen met dit middel worden gebruikt
 - hormonale voorbehoedsmiddelen, omdat deze niet effectief zijn als u alleen deze anticonceptiemethode gebruikt wanneer u dit middel gebruikt. In de verpakking van dit middel vindt u een waarschuwingskaart die u goed dient te lezen. Uw arts en/of gynaecoloog zal vaststellen welke anticonceptie voor u het beste is.
 - andere geneesmiddelen voor de behandeling van verhoogde bloeddruk in de longslagaders (pulmonale hypertensie): sildenafil en tadalafil;
 - warfarine (een antistollingsmiddel);
 - simvastatine (gebruikt voor de behandeling van verhoogd cholesterolgehalte in het bloed [hypercholesterolemie]).

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel heeft geen of verwaarloosbare invloed op het vermogen om voertuigen te besturen en machines te gebruiken. Dit middel kan echter verlaging van uw bloeddruk (hypotensie) veroorzaken. Hierdoor kunt u zich duizelig voelen, uw gezichtsvermogen kan beïnvloeden en dit kan van invloed zijn op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te bedienen. Als u zich duizelig of het gevoel hebt dat u wazig ziet voelt bij het gebruik van dit middel moet u dus geen auto rijden en geen gereedschap gebruiken of machines bedienen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Vrouwen die zwanger kunnen worden:

Neem dit middel NIET in als u zwanger bent of van plan bent om zwanger te worden.

Zwangerschapstesten

Dit middel kan schadelijk zijn voor ongeboren baby's die vóór het begin van de behandeling of tijdens de behandeling zijn verwekt. Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden, zal uw arts u vragen om een zwangerschapstest te laten uitvoeren voordat u begint met het innemen van dit middel en op gezette tijden tijdens de behandeling met dit middel.

Anticonceptie

Als het mogelijk is dat u zwanger zou kunnen worden, gebruik dan een betrouwbare methode voor geboorteregeling (anticonceptie) gedurende de periode dat u dit middel inneemt. Uw arts of gynaecoloog zal u advies geven over betrouwbare voorbehoedsmiddelen tijdens de behandeling met dit middel. Omdat dit middel de werking van hormonale anticonceptiemiddelen (bijv. oraal, injecteerbaar, implanteerbaar of pleister) negatief kan beïnvloeden, is hormonale anticonceptie op zichzelf niet voldoende. Daarom dient u naast hormonale voorbehoedsmiddelen ook een barrièremethode te gebruiken (bijv. vrouwencondoom, pessarium, anticonceptiespons of uw partner moet een condoom gebruiken). In de verpakking van dit middel vindt u een waarschuwingskaart voor de patiënt. U dient deze in te vullen en mee te nemen naar de arts bij de volgende afspraak, zodat uw arts en/of gynaecoloog kan vaststellen of u aanvullende of andere betrouwbare voorbehoedsmiddelen nodig heeft. Een maandelijkse zwangerschapstest wordt aanbevolen gedurende de periode dat u met dit middel wordt behandeld als u zwanger kunt worden.

Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u zwanger wordt terwijl u wordt behandeld met Bosentan Accord of wanneer u van plan bent om binnenkort zwanger te worden.

Borstvoeding

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u borstvoeding geeft. U wordt aangeraden om te stoppen met het geven van borstvoeding als dit middel aan u wordt voorgeschreven, omdat het niet bekend is of dit geneesmiddel in de moedermelk terechtkomt.

Vruchtbaarheid

Als u een man bent en u gebruikt Bosentan Accord, is het mogelijk dat dit geneesmiddel het aantal spermacellen vermindert. Het kan niet worden uitgesloten dat dit het vermogen om een kind te verwekken kan beïnvloeden. Neem contact op met uw arts als u hierover vragen heeft of bezorgd bent.

Bosentan Accord bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De behandeling met dit middel mag alleen gestart en gecontroleerd worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van PAH of systemische sclerose.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Waarop moet u letten met eten?

Bosentan Accord kan met of zonder voedsel ingenomen worden.

Aanbevolen dosering

Volwassenen

De behandeling bij volwassenen wordt doorgaans gestart met de eerste 4 weken tweemaal daags ('s morgens en 's avonds) 62,5 mg, daarna zal uw arts meestal adviseren om tweemaal daags een tablet van 125 mg in te nemen, afhankelijk van hoe u reageert op dit middel.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De aanbevolen dosering bij kinderen is alleen bedoeld voor PAH. Bij kinderen van 2 jaar en ouder wordt de behandeling met dit middel doorgaans gestart met tweemaal daags ('s morgens en 's avonds) 2 mg per kg lichaamsgewicht. Uw arts zal de dosis adviseren. Opgemerkt wordt dat dit middel ook beschikbaar is in andere toedingsvormen, die het gemakkelijker kan maken om op de juiste wijze te doseren voor kinderen en patiënten met een laag lichaamsgewicht of met problemen bij het doorslikken van filmomhulde tabletten.

Als u de indruk heeft dat de werking van dit middel te sterk of te zwak is, licht dan uw arts in zodat kan worden bekeken of de dosering moet worden aangepast.

Hoe gebruikt u dit middel?

Tabletten moeten ('s ochtends en 's avonds) worden ingenomen met water. De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer tabletten heeft ingenomen dan is voorgeschreven, moet u onmiddellijk contact met uw arts opnemen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeet om dit middel in te nemen, neem dan een dosis zodra u eraan denkt. Ga daarna door met het innemen van uw tabletten op de gebruikelijke tijden. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Als u plotseling stopt met het gebruik van dit middel, kan dit leiden tot verslechtering van uw symptomen. Stop niet met gebruik van dit middel tenzij uw arts dat zegt. De arts kan voorschrijven dat u de dosering gedurende een paar dagen vermindert voordat u volledig stopt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De ernstigste bijwerkingen met dit middel zijn

- Afwijkende leverfunctietests, dit kan optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen
- Anemie (bloedarmoede), dit kan optreden bij maximaal 1 op de 10 mensen. In geval van anemie kan heel af en toe een bloedtransfusie nodig zijn.

Tijdens de behandeling met dit middel zullen uw leverfunctie en het hemoglobinegehalte in uw bloed regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 2). Het is belangrijk dat u deze onderzoeken ondergaat zoals voorgeschreven door uw arts.

Dit zijn verschijnselen dat uw lever mogelijk niet goed werkt:

- Misselijkheid (neiging tot overgeven)
- Braken
- Koorts (temperatuurverhoging)
- Maagpijn (buikpijn)
- Geelzucht (geelverkleuring van uw huid of het wit van uw ogen)
- Donkergekleurde urine
- Jeukende huid
- Lusteloosheid of moeheid (ongewone vermoeidheid of uitputting)
- Griepig gevoel (pijn in spieren en gewrichten, gepaard gaand met koorts)

Als u een van deze verschijnselen krijgt, **moet u onmiddellijk uw arts waarschuwen.**

Andere bijwerkingen van dit middel:

Zeer vaak (kan voorkomen bij **meer dan 1 op de 10** mensen):

- Hoofdpijn
- Oedeem (zwellen van de benen en enkels of andere tekenen van vocht vasthouden)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Blozend uiterlijk of rode huid
- Overgevoeligheidsreacties (waaronder huidontstekingen, jeuk en uitslag)
- Gastro-oesofageale refluxziekte (terugvloeien van maagzuur)
- Diarree
- Flauwvallen
- Hartkloppingen (snelle of onregelmatige hartslag)
- Lage bloeddruk
- Verstopte neus

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Trombocytopenie (laag aantal bloedplaatjes)
- Neutropenie/leukopenie (laag aantal witte bloedcellen)

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



- Verhoogde waarden bij leverfunctietests, met hepatitis (ontsteking van de lever) waaronder mogelijke verslechtering van onderliggende leverontsteking en/of geelzucht (gelige huid of gelig oogwit)

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- Anafylaxie (algemene allergische reactie), angio-oedeem (zwellings, meestal rond de ogen, lippen, tong of keel)
- Levercirrose (vorming van littekens op de lever), leverfalen (ernstige verstoring van de leverfunctie)

Er is ook melding gemaakt van wazig zien met een onbekende frequentie (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De bijwerkingen die zijn gemeld over kinderen die met dit middel werden behandeld zijn dezelfde als die bij volwassenen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterstrip na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Aluminium-aluminium blisterstrips

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

PVC/PE/PVDC-aluminium blisterstrips

Bewaren beneden 30 °C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- **Bosentan Accord 62,5 mg filmomhulde tabletten:** De werkzame stof in dit middel is bosentan als monohydraat. Elke tablet bevat 62,5 mg bosentan (als monohydraat).
- **Bosentan Accord 125 mg filmomhulde tabletten:** De werkzame stof in dit middel is bosentan als monohydraat. Elke tablet bevat 125 mg bosentan (als monohydraat).

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

- **De andere stoffen** in de tabletkern zijn maïszetmeel, gepregelatiniseerd maïszetmeel, natriumzetmeelglycollaat (type A), povidon en magnesiumstearaat. **De filmomhulling** bevat hypromellose, glyceroltriacetaat, talk, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172) en rood ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Bosentan Accord eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Bosentan Accord 62,5 mg filmomhulde tabletten zijn lichtoranje, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet met een diameter van ongeveer 6,20 mm en de opdruk "IB1" op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

Bosentan Accord 125 mg filmomhulde tabletten zijn lichtoranje, langwerpige, biconvexe, filmomhulde tablet van ongeveer 11,00 mm lang en 5,00 mm breed, met de opdruk "IB2" op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

Bosentan Accord 62,5 mg filmomhulde tabletten zijn verpakt in aluminium-aluminium blisterverpakkingen en PVC/PE/PVDC/aluminium blisterstrips à 14 filmomhulde tabletten. De doosjes bevatten 14, 56 of 112 filmomhulde tabletten.

Bosentan Accord 125 mg filmomhulde tabletten zijn verpakt in aluminium-aluminium blisterverpakkingen en PVC/PE/PVDC/aluminium blisterstrips à 14 filmomhulde tabletten. De doosjes bevatten 56 of 112 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

Fabrikant

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Polen

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

In het register ingeschreven onder

Bosentan Accord 62,5 mg filmomhulde tabletten	RVG 114393
Bosentan Accord 125 mg filmomhulde tabletten	RVG 114397

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Naam van de lidstaat	Naam van het geneesmiddel
Verenigd Koninkrijk	Bosentan Accord 62.5/125 mg Film-coated Tablets
Oostenrijk	Bosentan Accord 62,5/125 mg Filmtabletten
België	Bosentan Accord 62.5/125 mg filmomhulde tabletten
Bulgarije	Bosentan Акорд 62.5/125 мг филмирани таблетки
Cyprus	Bosentan Accord 62.5/125 mg Film-coated Tablets
Tsjechische Republiek	Bosentan Accord 62,5/125 mg potahované tablety
Duitsland	Bosentan Accord 62.5/125 mg filmtabletten
Denemarken	Bosentan Accord 62.5/125 mg filmovertrukne tabletter

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

Estland	Bosentan Accord
Finland	Bosentan Accord 62.5/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Frankrijk	BOSENTAN ACCORD 62,5/125 mg comprimé pelliculé
IJsland	Bosentan Accord 62.5/125 mg filmuhúðaðar töflur
Italië	Bosentan Accord
Litouwen	Bosentan Accord 62.5/125 mg plėvele dengtos tabletės
Malta	Bosentan Accord 62.5/125 mg Film-coated Tablets
Netherland	Bosentan Accord 62,5/125 mg filmomhulde tabletten
Noorwegen	Bosentan Accord
Portugal	Bosentan Accord
Zweden	Bosentan Accord 62.5/125 mg filmdragerad tablet
Slowakije	Bosentan Accord 62.5/125 mg filmom obalené tablety

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in april 2022.

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bosentan Accord 62,5 mg filmomhulde tabletten
Bosentan Accord 125 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bosentan Accord 62,5 mg:
Elke filmomhulde tablet bevat 62,5 mg bosentan (als monohydraat).

Bosentan Accord 125 mg:
Elke filmomhulde tablet bevat 125 mg bosentan (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet:

Bosentan Accord 62,5 mg:
Lichtoranje, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet met een diameter van ongeveer 6,20 mm en de opdruk "IB1" op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

Bosentan Accord 125 mg:
Lichtoranje, langwerpige, biconvexe, filmomhulde tablet van ongeveer 11,00 mm lang en 5,00 mm breed, met de opdruk "IB2" op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) om de inspanningscapaciteit en de symptomen te verbeteren bij patiënten met WHO functionele klasse III. Werkzaamheid is aangetoond in:

- Primaire (idiopathische en erfelijke) pulmonale arteriële hypertensie
- Pulmonale arteriële hypertensie secundair aan scleroderma zonder significante interstitiële longziekte
- Pulmonale arteriële hypertensie geassocieerd met aangeboren systemische-naar-pulmonale shunts en Eisenmenger-fysiologie.

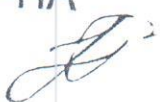
Ook bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klasse II zijn verscheidene verbeteringen geconstateerd (zie rubriek 5.1).

Bosentan is ook geïndiceerd voor de vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera bij patiënten met systemische sclerose en aanhoudende digitale ulcera (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

De tabletten dienen 's ochtends en 's avonds oraal te worden ingenomen, met of zonder voedsel. De

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

filmomhulde tabletten dienen te worden ingenomen met water.

Dosering

Pulmonale arteriële hypertensie

De behandeling mag alleen gestart en gecontroleerd worden door een arts ervaren in de behandeling van PAH. In de verpakking is een Patiëntenwaarschuwingskaart bijgesloten met belangrijke veiligheidsinformatie waarvan patiënten zich voor en tijdens de behandeling met bosentan bewust moeten zijn.

Volwassenen

Bij het begin van de behandeling met bosentan is voor volwassen patiënten de dosis 62,5 mg tweemaal daags gedurende 4 weken, die vervolgens wordt verhoogd tot de onderhoudsdosis van 125 mg tweemaal daags. Dezelfde doseringsaanbevelingen zijn van toepassing bij het hervatten van de behandeling met bosentan na onderbreking van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Farmacokinetische gegevens afkomstig van onderzoek bij kinderen hebben aangetoond dat de plasmaconcentraties bosentan bij kinderen met PAH van 1 tot 15 jaar oud gemiddeld lager waren dan bij volwassen patiënten en niet werden verhoogd door de dosis bosentan verder te verhogen dan tot tweemaal daags 2 mg/kg lichaamsgewicht of door de dosisfrequentie te verhogen van tweemaal daags naar driemaal daags (zie rubriek 5.2). Het is niet waarschijnlijk dat verhoging van de dosis of van de doseringsfrequentie zal resulteren in aanvullende klinische voordelen.

Op basis van deze farmacokinetische resultaten is de aanbevolen aanvangs- en onderhoudsdosis van bosentan bij kinderen met PAH in de leeftijd van 1 jaar en ouder 2 mg/kg 's ochtends en 's avonds.

Bij pasgeboren kinderen met persisterende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN) is het voordeel van bosentan niet aangetoond in de standaardbehandeling. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Behandeling in geval van klinische verslechtering van PAH

In het geval van klinische verslechtering (bijv. een afname met minimaal 10% van de afstand die tijdens de 6-minuten looptest is afgelegd ten opzichte van de afstand die voor de start van de behandeling werd afgelegd) ondanks behandeling met bosentan gedurende minimaal 8 weken (onderhoudsdosis gedurende minimaal 4 weken), moeten andere behandelingen in overweging worden genomen. Er dient op gewezen te worden dat sommige patiënten die na 8 weken behandeling met bosentan niet reageren, positief kunnen reageren indien de behandeling nog 4 tot 8 weken wordt voortgezet.

In geval van een late klinische verslechtering ondanks behandeling met bosentan (d.w.z. na verschillende maanden behandeling), moet de behandeling opnieuw worden beoordeeld. Bij sommige patiënten die niet goed reageren op bosentan 125 mg tweemaal daags, kan de inspanningscapaciteit licht verbeteren indien de dosering wordt verhoogd tot 250 mg tweemaal daags. De voor- en nadelen moeten zorgvuldig worden afgewogen, rekening houdend met het feit dat de levertoxiciteit dosisafhankelijk is (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Stopzetten van de behandeling

Er is weinig ervaring met het plotseling beëindigen van de behandeling met bosentan bij patiënten met PAH. Er is geen bewijs voor een acute 'rebound' gevonden. Echter, om eventuele schadelijke klinische verslechtering door een mogelijk rebound-effect te voorkomen, dient overwogen te worden

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



de dosis geleidelijk af te bouwen (halvering van de dosis gedurende 3 tot 7 dagen). Een intensieve controle wordt aangeraden tijdens de afbouwperiode. Indien wordt besloten om de behandeling met bosentan te beëindigen, dan moet dit geleidelijk gebeuren terwijl een andere behandeling wordt geïntroduceerd.

Systemische sclerose met aanhoudende digitale ulcera

De behandeling mag alleen gestart en gecontroleerd worden door een arts ervaren in de behandeling van systemische sclerose.

In de verpakking is een Patiëntenwaarschuwingskaart bijgesloten met belangrijke veiligheidsinformatie waarvan patiënten zich voor en tijdens de behandeling met bosentan bewust moeten zijn.

Volwassenen

Bij het begin van de behandeling met bosentan is de dosis 62,5 mg tweemaal daags gedurende 4 weken, die vervolgens wordt verhoogd tot de onderhoudsdosis van 125 mg tweemaal daags. Dezelfde doseringsaanbevelingen zijn van toepassing bij het hervatten van de behandeling met bosentan na onderbreking van de behandeling (zie rubriek 4.4).

De ervaring in gecontroleerde klinische onderzoeken in deze indicatie is beperkt tot 6 maanden (zie rubriek 5.1).

De respons van de patiënt op de behandeling en de noodzaak om de behandeling voort te zetten dienen op regelmatige basis te worden geëvalueerd. Er dient een zorgvuldige afweging te worden gemaakt van de voor- en nadelen van de behandeling, waaronder de afweging van de levertoxiciteit van bosentan (zie rubrieken 4.4. en 4.8).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens betreffende veiligheid en werkzaamheid bij patiënten jonger dan 18 jaar. Er zijn geen farmacokinetische gegevens voor bosentan bij jonge kinderen met deze ziekte.

Speciale patiëntengroepen

Leverinsufficiëntie

Aanpassing van de dosering is niet nodig bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (d.w.z. Child-Pugh klasse A) (zie rubriek 5.2). Matige tot ernstige leverfunctiestoornissen zijn contra-indicaties voor het gebruik van bosentan (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie


Een aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Een aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk bij patiënten die dialyse ondergaan (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Een aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk bij patiënten ouder dan 65 jaar.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoelghheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

- Matige tot ernstige leverfunctiestoornis, d.w.z. Child-Pugh klasse B of C (zie rubriek 5.2).
- Uitgangswaarden van leveraminotransferasen, d.w.z. aspartaat-aminotransferase (AST) en/of alanine-aminotransferase (ALT), hoger dan 3 x de bovengrens van normaal (ULN; zie rubriek 4.4).
- Gelijktijdig gebruik van ciclosporine A (zie rubriek 4.5).
- Zwangerschap (zie rubriek 4.4. en 4.6).
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken (zie rubriek 4.4, 4.5 en 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De werkzaamheid van bosentan is niet vastgesteld bij patiënten met ernstige PAH. Als de klinische situatie verslechtert (zie rubriek 4.2), dient te worden overwogen tot een andere behandeling over te gaan die aanbevolen is in het ernstige stadium van de ziekte (bijv. epoprostenol).

De verhouding tussen de voor- en nadelen van bosentan is niet vastgesteld bij patiënten met een WHO-klasse I functionele status van PAH.

Behandeling met bosentan mag alleen worden gestart als de systemische systolische bloeddruk hoger is dan 85 mmHg.

Van bosentan is niet aangetoond dat het een gunstig effect heeft op de genezing van bestaande digitale ulcera.

Leverfunctie

Verhogingen van leveraminotransferase, d.w.z. aspartaat- en alanine-aminotransferase (AST en/of ALT) geassocieerd met bosentan zijn dosisafhankelijk. Veranderingen van leverenzymen doen zich meestal voor binnen de eerste 26 weken van behandeling, maar kunnen ook later tijdens de behandeling optreden (zie rubriek 4.8). Deze verhogingen zijn waarschijnlijk gedeeltelijk te wijten aan competitieve remming van de excretie van galzouten door hepatocyten, maar andere mechanismen, die niet duidelijk zijn vastgesteld, zijn mogelijk ook betrokken bij het ontstaan van een leverfunctiestoornis. Het kan niet worden uitgesloten dat ophoping van bosentan in hepatocyten leidt tot celdood en een mogelijke ernstige beschadiging van de lever of een immunologisch mechanisme. Het risico op een leverfunctiestoornis kan ook toenemen bij gelijktijdige toediening van bosentan met geneesmiddelen die de galzuuruitscheidingspomp remmen, bijv. rifampicine, glibenclamide en ciclosporine A (zie rubriek 4.3 en 4.5), maar hierover zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar.

Leveraminotransferasewaarden moeten worden gemeten vóór het begin van de behandeling en vervolgens elke maand gedurende de behandeling met bosentan. Bovendien moeten de leveraminotransferasewaarden 2 weken na elke dosisverhoging worden gemeten.

Aanbevelingen in geval van ALT/AST-verhogingen

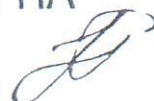
ALT/AST-waarden
> 3 en $\leq 5 \times$ ULN

Aanbevelingen voor behandeling en controle

De waarde dient te worden bevestigd door een tweede leverfunctietest; indien de waarde is bevestigd, dient per geval te worden besloten tot voortzetting van bosentan, eventueel met een lagere dosis, of tot beëindiging van het gebruik van bosentan (zie rubriek 4.2). De aminotransferasewaarden dienen minstens elke 2 weken gecontroleerd te blijven worden. Als de aminotransferasewaarden terugkeren naar het niveau

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



> 5 en $\leq 8 \times \text{ULN}$

voorafgaand aan de behandeling dient te worden overwogen de behandeling met bosentan voort te zetten of te hervatten onder de hieronder beschreven voorwaarden.

De waarde dient te worden bevestigd door een tweede levertest; indien de waarde is bevestigd, dient de behandeling te worden beëindigd en dienen de aminotransferasewaarden minstens elke 2 weken te worden gecontroleerd. Als de aminotransferasewaarden terugkeren naar het niveau voorafgaand aan de behandeling dient te worden overwogen de behandeling met bosentan te hervatten onder de hieronder beschreven voorwaarden.

$> 8 \times \text{ULN}$

De behandeling moet worden beëindigd en hervatting van de behandeling met bosentan mag niet worden overwogen.

In het geval van klinische symptomen van leverschade, d.w.z. misselijkheid, overgeven, koorts, buikpijn, geelzucht, ongebruikelijke slaperigheid of moeheid, griepig gevoel (gewrichtspijn, spierpijn, koorts), **moet de behandeling met bosentan worden beëindigd en deze mag niet worden hervat.**

Hervatten van de behandeling

Hervatting van de behandeling met bosentan mag alleen worden overwogen indien de mogelijke voordelen van de behandeling met bosentan opwegen tegen de mogelijke risico's en wanneer de leveraminotransferasewaarden binnen de niveaus voorafgaand aan de behandeling liggen. Het inwinnen van het advies van een hepatoloog wordt aangeraden. Bij de hervatting moeten de richtlijnen uit rubriek 4.2 worden gevolgd. **Aminotransferasewaarden moeten binnen 3 dagen na de hervatting worden gecontroleerd, vervolgens na 2 weken en daarna overeenkomstig bovengenoemde aanbevelingen.**

ULN = Upper Limit of Normal (bovengrens van normaal)

Hemoglobinegehalte

Behandeling met bosentan wordt geassocieerd met een dosisafhankelijke afname van het hemoglobinegehalte (zie rubriek 4.8). De aan bosentan gerelateerde verlagingen van het hemoglobinegehalte in placebogecontroleerde studies waren niet progressief en stabiliseerden zich na de eerste 4–12 weken van de behandeling. Er wordt aanbevolen het hemoglobinegehalte te controleren voorafgaand aan de behandeling, elke maand gedurende de eerste vier maanden en daarna elke drie maanden. Als zich een klinisch relevante daling in het hemoglobinegehalte voordoet, dan dient er verder onderzoek plaats te vinden om de oorzaak en de noodzaak van een specifieke behandeling vast te stellen. In de postmarketingperiode zijn casus gerapporteerd met anemie, waarvoor bloedtransfusies nodig waren (zie rubriek 4.8).

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Aangezien bosentan hormonale anticonceptie ineffectief kan maken, en rekening houdend met het risico op verergering van pulmonale hypertensie door zwangerschap en de teratogene effecten die zijn waargenomen bij dieren:

- Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd mag geen behandeling met bosentan worden gestart, tenzij zij betrouwbare anticonceptiemiddelen gebruiken en het resultaat van de zwangerschapstest vóór de behandeling negatief is.
- Tijdens de behandeling met bosentan kan niet worden volstaan met hormonale anticonceptie als de enige anticonceptiemethode.
- Aanbevolen wordt om maandelijks zwangerschapstesten uit te voeren om zwangerschap vroegtijdig te kunnen vaststellen.

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І.



Zie rubriek 4.5 en 4.6 voor meer informatie.

Pulmonale veno-occlusieve aandoeningen

Er zijn gevallen gerapporteerd van longoedeem bij gebruik van vaatverwijders (met name prostacycline) bij patiënten met pulmonale veno-occlusieve aandoeningen. Daarom dient de mogelijkheid van een veno-occlusieve aandoening in aanmerking te worden genomen wanneer symptomen van longoedeem optreden bij patiënten met PAH die worden behandeld met bosentan. In de postmarketingperiode is in zeldzame gevallen longoedeem gerapporteerd bij met bosentan behandelde patiënten met een voorlopige diagnose van een pulmonale veno-occlusieve aandoening.

Patiënten met pulmonale arteriële hypertensie en gelijktijdig linkerventrikelfalen

Er is geen specifieke studie uitgevoerd bij patiënten met pulmonale hypertensie en gelijktijdige linkerventrikeldisfunctie. Echter, 1611 patiënten (804 met bosentan en 807 met een placebo behandelde patiënten) met ernstig chronisch hartfalen (CHF) werden gedurende gemiddeld 1,5 jaar behandeld in een placebogecontroleerde studie (AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2-studie]). In deze studie werd gedurende de eerste 4–8 weken van de behandeling met bosentan een verhoogd aantal ziekenhuisopnames als gevolg van CHF waargenomen, mogelijk veroorzaakt door vochtretentie. In deze studie uitte vochtretentie zich als een vroege toename van het lichaamsgewicht, een verlaagd hemoglobinegehalte en het vaker optreden van oedeem in de benen. Aan het einde van deze studie was er geen verschil in het totaal aantal ziekenhuisopnames ten gevolge van hartfalen, noch in mortaliteit, tussen met bosentan en met placebo behandelde patiënten. Dientengevolge wordt aanbevolen om patiënten te controleren op tekenen van vochtretentie (bijv. gewichtstoename), vooral bij patiënten met een gelijktijdige ernstige systolische disfunctie. Indien deze tekenen zich voordoen, wordt aanbevolen een behandeling met diuretica te starten of de dosering van een bestaande behandeling met diuretica te verhogen. Voordat een behandeling met bosentan wordt gestart, dient bij patiënten met tekenen van vochtretentie een behandeling met diuretica in overweging te worden genomen.

Pulmonale arteriële hypertensie geassocieerd met een HIV-infectie

Er zijn weinig gegevens uit klinische onderzoeken beschikbaar over het gebruik van bosentan bij patiënten met PAH geassocieerd met een HIV-infectie die zijn behandeld met antiretrovirale geneesmiddelen (zie rubriek 5.1). Een interactiestudie tussen bosentan en lopinavir+ritonavir bij gezonde mensen toonde verhoogde plasmaconcentraties van bosentan, met een maximum spiegel gedurende de eerste 4 dagen van behandeling (zie rubriek 4.5). Wanneer een behandeling met bosentan wordt gestart in patiënten die ritonavir-versterkte proteaseremmers nodig hebben, dient de verdraagbaarheid van de patiënt voor bosentan nauwgezet te worden gecontroleerd met speciale aandacht, aan het begin van de startfase, voor het risico op hypotensie en voor leverfunctietesten. Een toegenomen langetermijnrisico van hepatotoxiciteit en hematologische bijwerkingen kan niet worden geëxcludeerd wanneer bosentan wordt gebruikt in combinatie met antiretrovirale geneesmiddelen. Gezien de mogelijkheid van interacties, die met name zijn gerelateerd aan het inducerende effect van bosentan op CYP450 (zie rubriek 4.5), waardoor de werkzaamheid van de antiretrovirale therapie kan worden aangetast, moeten deze patiënten ook zorgvuldig worden gecontroleerd op hun HIV-infectie.

Pulmonale hypertensie secundair aan chronisch obstructief longlijden (COPD)

De veiligheid en verdraagbaarheid van bosentan zijn onderzocht in een verkennend, niet-gecontroleerd onderzoek van 12 weken bij 11 patiënten met pulmonale hypertensie secundair aan ernstige COPD (stadium III van GOLD-classificatie). Daarbij werden een toename van minuutventilatie en een afname van zuurstofverzadiging waargenomen, en de meest voorkomende

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



ongewenste bijwerking was dyspneu, die verdween bij stopzetting van het gebruik van bosentan.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van bosentan en ciclosporine A is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van bosentan en glibenclamide, fluconazol en rifampicine wordt niet aanbevolen. Voor verdere informatie, zie rubriek 4.5.

Het gelijktijdig gebruik van zowel een CYP3A4-remmer als een CYP2C9-remmer met bosentan moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bosentan induceert de cytochroom P450 (CYP)-iso-enzymen CYP2C9 en CYP3A4. *In vitro*-gegevens suggereren ook een inductie van CYP2C19. Daarom zullen de plasmaconcentraties van stoffen die door deze iso-enzymen worden gemetaboliseerd, afnemen bij gelijktijdige toediening van bosentan. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijke verminderde werkzaamheid van geneesmiddelen die door deze iso-enzymen worden gemetaboliseerd. De dosering van deze geneesmiddelen dient wellicht te worden aangepast bij de start, aanpassing of beëindiging van de gelijktijdige behandeling met bosentan.

Bosentan wordt gemetaboliseerd door CYP2C9 en CYP3A4. Remming van deze iso-enzymen kan de plasmaconcentratie van bosentan verhogen (zie ketoconazol). De invloed van CYP2C9-remmers op de bosentan-concentratie is niet onderzocht. De combinatie dient voorzichtig te worden gebruikt.

Fluconazol en andere remmers van zowel CYP2C9 als CYP3A4: gelijktijdige toediening van fluconazol, dat vooral CYP2C9 maar tot op zekere hoogte ook CYP3A4 remt, kan tot sterk verhoogde plasmaconcentraties van bosentan leiden. De combinatie is niet aanbevolen. Om dezelfde reden wordt de gelijktijdige toediening van bosentan met zowel een sterke CYP3A4-remmer (zoals ketoconazol, itraconazol of ritonavir) als een CYP2C9-remmer (zoals voriconazol) niet aanbevolen.

Ciclosporine A: gelijktijdige toediening van bosentan en ciclosporine A (een calcineurine-remmer) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Na gelijktijdige toediening waren de aanvankelijke dalspiegels van bosentan ongeveer 30 keer hoger dan na toediening van alleen bosentan. De steady-state plasmaconcentraties van bosentan waren 3 tot 4 maal hoger dan na toediening van alleen bosentan. Het mechanisme van deze interactie is zeer waarschijnlijk inhibitie van transporteiwit-gemedieerde opname van bosentan in hepatocyten door ciclosporine. De bloedconcentraties van ciclosporine A (een CYP3A4-substraat) waren met ongeveer 50% gedaald. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door inductie van CYP3A4 door bosentan.

Tacrolimus, sirolimus: er is bij mensen nog geen onderzoek verricht naar gelijktijdige toediening van tacrolimus of sirolimus en bosentan, maar gelijktijdig gebruik van tacrolimus of sirolimus en bosentan kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van bosentan, naar analogie van gelijktijdige toediening met ciclosporine A. Gelijktijdig gebruik van bosentan kan de plasmaconcentraties van tacrolimus en sirolimus verlagen en wordt daarom niet aangeraden. Patiënten waarbij de combinatie noodzakelijk is, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op bijwerkingen geassocieerd met bosentan en op de concentratie van tacrolimus en sirolimus in het bloed.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Glibenclamide: gelijktijdige toediening van bosentan 125 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen verminderde de plasmaconcentraties van glibenclamide (een CYP3A4-substraat) met 40%, met een mogelijke significante afname van het hypoglykemisch effect. De plasmaconcentraties van bosentan daalden ook, met 29%. Bovendien is een toegenomen incidentie van verhoogde leveraminotransferasen waargenomen bij patiënten die gelijktijdig met beide geneesmiddelen werden behandeld. Zowel glibenclamide als bosentan remmen de galzuuruitscheidingspomp en dit zou de verhoogde aminotransferasen kunnen verklaren. Deze combinatie dient niet te worden gebruikt. Er zijn geen gegevens beschikbaar van interactiestudies met andere sulfonylureum-derivaten.

Rifampicine: bij 9 gezonde vrijwilligers resulteerde de gelijktijdige toediening gedurende 7 dagen van bosentan 125 mg tweemaal daags met rifampicine, een krachtige inductor van CYP2C9 en CYP3A4, in een verlaging van de plasmaconcentraties van bosentan met 58%, en deze daling bedroeg in een enkel geval bijna 90%. Een significant verminderd effect van bosentan wordt daarom verwacht indien het middel gelijktijdig met rifampicine wordt toegediend. Gelijktijdig gebruik van bosentan en rifampicine wordt niet aanbevolen. Gegevens over andere CYP3A4-inductoren (bijv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en sint-janskruid) ontbreken, maar naar verwachting zal gelijktijdige toediening leiden tot een lagere systemische blootstelling aan bosentan. Een klinisch significante afname van de werkzaamheid kan niet worden uitgesloten.

Lopinavir+ritonavir (en andere met ritonavir versterkte proteaseremmers): gelijktijdige toediening van bosentan 125 mg tweemaal daags en lopinavir+ritonavir 400+100 mg tweemaal daags gedurende 9,5 dag in gezonde vrijwilligers resulteerde initieel in bosentanplasmadalspiegels van ongeveer 48 maal hoger dan welke worden gemeten wanneer alleen bosentan wordt toegediend. Op dag 9 waren de bosentanplasmaconcentraties ongeveer 5 maal hoger dan wanneer alleen bosentan wordt toegediend. Inhibitie door ritonavir van transporteiwit-gemedieerde opname in hepatocyten en van CYP3A4, waardoor de klaring van bosentan wordt verminderd, is waarschijnlijk de oorzaak van deze interactie. Bij gelijktijdige toediening met lopinavir+ritonavir of andere met ritonavir-versterkte proteaseremmers dient de tolerantie van de patiënt voor bosentan te worden gecontroleerd.

Gelijktijdige toediening van bosentan gedurende 9,5 dag verminderde de plasmablootstelling van lopinavir en ritonavir in een klinisch niet-significante mate (met ongeveer 14% en 17% respectievelijk). Echter, het is mogelijk dat de inductie door bosentan niet volledig was, waardoor een verdere afname van proteaseremmers niet kan worden uitgesloten. Passende controle van de HIV-behandeling wordt aanbevolen. Vergelijkbare effecten kunnen worden verwacht bij andere met ritonavir-versterkte proteaseremmers (zie rubriek 4.4).

Andere antiretrovirale middelen: specifieke aanbevelingen voor andere beschikbare antiretrovirale middelen kunnen niet worden gedaan vanwege gebrek aan gegevens. Vanwege de duidelijke hepatotoxiciteit van nevirapine, welke kan accumuleren met de levertoxiciteit van bosentan, wordt deze combinatie niet aanbevolen.

Hormonale anticonceptiva: gelijktijdige toediening van bosentan 125 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen met een enkelvoudige dosis van een oraal anticonceptiemiddel dat norethisteron 1 mg + ethinylestradiol 35 microgram bevatte, verminderde de AUC van norethisteron en ethinylestradiol met respectievelijk 14% en 31%. Echter, bij enkele vrijwilligers nam de blootstelling met zelfs met respectievelijk 56% en 66% af. Daarom wordt hormonale anticonceptie alleen, onafhankelijk van de toedieningswijze (oraal, injectie, transdermaal of implantaat), niet beschouwd als een betrouwbare anticonceptiemethode (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Warfarine: gelijktijdige toediening van bosentan 500 mg tweemaal daags gedurende zes dagen verminderde de plasmaconcentraties van S-warfarine (een CYP2C9-substraat) en van R-warfarine (een CYP3A4-substraat) met respectievelijk 29% en 38%. Klinische praktijkervaring met gelijktijdige toediening van bosentan en warfarine bij patiënten met PAH had geen klinisch relevante

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



veranderingen tot gevolg voor de 'International Normalized Ratio' (INR) of de warfarine-dosering (uitgangswaarde versus einde van de klinische onderzoeken). Bovendien was het aantal keren dat de dosering van warfarine tijdens de studie werd aangepast vanwege INR-veranderingen of bijwerkingen gelijk bij patiënten die met bosentan of de placebo werden behandeld. Een dosisaanpassing van warfarine en gelijksoortige orale bloedverdunningsmiddelen bij de start van de behandeling met bosentan is niet noodzakelijk, maar een intensievere controle van de INR wordt aanbevolen, met name bij aanvang van de behandeling en na de verhoging tot de onderhoudsdosis.

Simvastatine: gelijktijdige toediening van bosentan 125 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen verminderde de plasmaconcentraties van simvastatine (een CYP3A4-substraat) en zijn actieve metabooliet β -hydroxyzuur met respectievelijk 34% en 46%. De plasmaconcentraties van bosentan werden niet beïnvloed door de gelijktijdige toediening van simvastatine. Controle van de cholesterolspiegels en daarna een dosisaanpassing dienen te worden overwogen.

Ketoconazol: gelijktijdige toediening gedurende 6 dagen van bosentan 62,5 mg tweemaal daags met ketoconazol, een sterke CYP3A4-remmer, veroorzaakte ongeveer een verdubbeling van de plasmaconcentraties van bosentan. Een aanpassing van de dosis bosentan wordt niet noodzakelijk geacht. Hoewel niet aangetoond in *in vivo*-studies, kunnen vergelijkbare verhogingen in de plasmaconcentraties van bosentan worden verwacht bij andere sterke CYP3A4-remmers (zoals itraconazol of ritonavir). Bij patiënten die trage CYP2C9-metaboliseerders zijn, kan de gelijktijdige toediening van een CYP3A4-remmer echter leiden tot een sterkere toename van de bosentanconcentraties, hetgeen mogelijk schadelijke bijwerkingen tot gevolg heeft.

Epoprostenol: er is een beperkte hoeveelheid gegevens verkregen tijdens een onderzoek (AC-052-356 [BREATHE-3]) waarin 10 pediatrie patiënten een combinatie van bosentan en epoprostenol kregen toegediend. Deze gegevens lijken aan te tonen dat na zowel enkelvoudige als meervoudige toediening, de C_{max} - en AUC-waarden van bosentan gelijk zijn bij patiënten met of zonder continue infusie van epoprostenol (zie rubriek 5.1).

Sildenafil: gelijktijdige toediening gedurende 6 dagen van bosentan 125 mg tweemaal daags (steady state) en sildenafil 80 mg driemaal daags (in steady state) bij gezonde vrijwilligers resulteerde in een verlaging met 63% van de AUC van sildenafil en in een verhoging van de AUC van bosentan met 50%. Bij gelijktijdige toediening is voorzichtigheid geboden.

Tadalafil: Bosentan (125 mg tweemaal daags) verlaagde de systemische blootstelling aan tadalafil (40 mg eenmaal daags) met 42% en C_{max} met 27% na gelijktijdige toediening van meerdere doses. Tadalafil had geen invloed op de blootstelling (AUC en C_{max}) van bosentan of de metaboliëten ervan.

Digoxine: gelijktijdige toediening gedurende 7 dagen van bosentan 500 mg tweemaal daags met digoxine verminderde de AUC, C_{max} en C_{min} van digoxine met respectievelijk 12%, 9% en 23%. Inductie van P-glycoproteïne is mogelijkterwijs het mechanisme voor deze interactie. Het is onwaarschijnlijk dat deze interactie een klinische relevantie heeft.

Pediatrie patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (teratogeniciteit, embryotoxiciteit, zie rubriek 5.3). Er zijn geen betrouwbare gegevens over het gebruik van bosentan door zwangere vrouwen. Het potentiële risico voor de mens is nog niet bekend. Bosentan is gecontra-

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Voordat met bosentan wordt gestart, dient bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd te worden vastgesteld dat er geen sprake is van zwangerschap, dient adequate voorlichting te worden gegeven over betrouwbare anticonceptiemethoden en dient betrouwbare anticonceptie te worden gestart. Patiënten en voorschrijvers dienen zich te realiseren dat, vanwege farmacokinetische interacties, bosentan hormonale anticonceptiva ineffectief kan maken (zie rubriek 4.5). Daarom moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd die hormonale anticonceptiva (waaronder orale, injecteerbare, transdermale of implanteerbare anticonceptiva) als enig anticonceptiemiddel gebruiken een aanvullend of alternatief betrouwbaar anticonceptiemiddel gebruiken. Bij enige twijfel over het te geven anticonceptieadvies aan de individuele patiënt wordt aangeraden een gynaecoloog te raadplegen. Vanwege het risico op falen van hormonale anticonceptie bij behandeling met bosentan en vanwege het risico op ernstige verergering van de pulmonale hypertensie door zwangerschap wordt aangeraden maandelijks zwangerschapstesten uit te voeren om zwangerschap vroegtijdig te kunnen vaststellen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of bosentan in de moedermelk bij de mens wordt uitgescheiden. Borstvoeding wordt niet aangeraden gedurende de behandeling met bosentan.

Vruchtbaarheid

Dieronderzoeken toonden effecten op de testes (zie rubriek 5.3). In een klinisch onderzoek naar de effecten van bosentan op het functioneren van de testikels bij mannelijke PAH-patiënten vertoonden 6 van de 24 patiënten (25%) een verminderde spermaconcentratie van minstens 50% na 6 maanden behandeling met bosentan ten opzichte van de uitgangswaarde. Op grond van deze bevindingen en preklinische gegevens kan niet worden uitgesloten dat bosentan een nadelig effect op de spermatogenese bij mannen kan hebben. Bij mannelijke kinderen kan een langetermijneffect op de vruchtbaarheid na behandeling met bosentan niet worden uitgesloten.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen specifieke onderzoeken verricht om het directe effect van bosentan op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen vast te stellen. Bosentan kan echter hypotensie veroorzaken, met symptomen van duizeligheid, wazig zien of syncope die van invloed kunnen zijn op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In 20 placebogecontroleerde studies, voor uiteenlopende therapeutische indicaties, werden in totaal 2486 patiënten behandeld met bosentan in dagelijkse doseringen van 100 mg tot 2000 mg, en 1838 patiënten met een placebo. De gemiddelde duur van de behandeling was 45 weken. Bijwerkingen werden gedefinieerd als voorvallen die bij ten minste 1% van de patiënten met bosentan voorkwamen en met een frequentie van ten minste 0,5% meer dan bij placebo. De meest frequente bijwerkingen waren hoofdpijn (11,5%), oedeem/vochtretentie (13,2%), afwijkende leverfunctietest (10,9%) en anemie/afname van hemoglobine (9,9%).

Behandeling met bosentan wordt geassocieerd met dosisafhankelijke verhogingen van leveraminotransferases en dalingen in het hemoglobinegehalte (zie rubriek 4.4.).

Bijwerkingen die zijn waargenomen in 20 placebogecontroleerde studies en tijdens ervaring

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

opgedaan in de postmarketingperiode met bosentan zijn gerangschikt naar frequentie, waarbij gebruik wordt gemaakt van de volgende regel: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Er zijn geen klinisch relevante verschillen in bijwerkingen waargenomen tussen de algemene gegevens en de goedgekeurde indicaties.

Systeem/ orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Anemie, afname hemoglobine (zie rubriek 4.4)
	Niet bekend	Anemie of afname hemoglobine waarbij transfusie van rode bloedcellen nodig is ¹
	Soms	Trombocytopenie ¹
	Soms	Neutropenie, leukopenie ¹
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Overgevoeligheidsreacties (waaronder dermatitis, pruritus en rash) ²
	Zelden	Anafylaxie en/of angio-oedeem ¹
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn ³
	Vaak	Syncope ^{1,4}
Hartaandoeningen	Vaak	Palpataties ^{1,4}
Bloedvataandoeningen	Vaak	Blozen
	Vaak	Hypotensie ^{1,4}
Ademhalingsstelsel- borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Neusverstopping
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Gastro-oesofageale refluxziekte Diarree
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	Afwijkende leverfunctietest (zie rubriek 4.4)
	Soms	Verhoogde aminotransferasen geassocieerd met hepatitis (met inbegrip van mogelijke exacerbatie van onderliggende hepatitis) en/of geelzucht ¹ (zie rubriek 4.4)
	Zelden	Levercirrose, leverfalen ¹
Huid en onderhuidaandoeningen	Vaak	Erytheem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Oedeem, vochtretentie ⁵
Oogaandoeningen	Niet bekend	Wazig zien

¹ Gegevens uit ervaring opgedaan tijdens de postmarketingperiode, frequenties zijn gebaseerd op statistische modellen aan de hand van gegevens uit placebocontroleerde klinische onderzoeken.

² Overgevoeligheidsreacties werden gemeld bij 9,9% van de patiënten die werden behandeld met bosentan en bij 9,1% van de patiënten die werden behandeld met placebo.

³ Hoofdpijn werd gemeld bij 11,5% van de patiënten die werden behandeld met bosentan en bij 9,8% van de patiënten die werden behandeld met placebo.

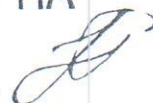
⁴ Deze soorten reacties kunnen tevens verband houden met de onderliggende ziekte.

⁵ Oedeem of vochtretentie werd gemeld bij 13,2% van de patiënten die werden behandeld met bosentan en bij 10,9% van de patiënten die werden behandeld met placebo.

In de postmarketingperiode werden zeldzame gevallen van onverklaarbare levercirrose gerapporteerd na een langdurige behandeling met bosentan bij patiënten met meerdere comorbiditeiten en behandelingen met geneesmiddelen. Er zijn tevens zeldzame meldingen van leverfalen geweest. Deze gevallen tonen nogmaals aan dat de maandelijks vastgestelde controle van de leverfunctie

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



gedurende de behandeling met bosentan uitermate belangrijk is (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Niet-gecontroleerde klinische onderzoeken bij pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel in het eerste niet-gecontroleerde onderzoek bij pediatrische patiënten dat was uitgevoerd met de filmomhulde tablet (BREATHE-3: n = 19, mediane leeftijd 10 jaar [bereik 3-15 jaar], open-label, bosentan 2 mg/kg tweemaal daags; behandelingsduur 12 weken) was ongeveer gelijk aan het profiel dat werd waargenomen in de hoofdonderzoeken bij volwassen patiënten met PAH. In BREATHE-3 waren de vaakst voorkomende bijwerkingen overmatig blozen (21%), hoofdpijn en abnormale leverfunctietest (beide 16%).

Een samengevoegde analyse van niet-gecontroleerde onderzoeken bij pediatrische patiënten met PAH met de dispergeerbare tabletformulering van 32 mg bosentan (FUTURE 1/2, FUTURE 3/extensie) omvatte in totaal 100 kinderen die werden behandeld met bosentan 2 mg/kg tweemaal daags (n = 33), 2 mg/kg driemaal daags (n = 31), of 4 mg/kg tweemaal daags (n = 36). Bij opname in de onderzoeken waren zes patiënten tussen de 3 maanden en 1 jaar oud, 15 kinderen tussen de 1 en minder dan 2 jaar oud, en 79 tussen de 2 en 12 jaar oud. De mediane duur van de behandeling was 71,8 weken (bereik 0,4-258 weken).

Het veiligheidsprofiel in deze samengevoegde analyse van niet-gecontroleerde onderzoeken bij pediatriche patiënten was ongeveer gelijk aan het profiel dat werd waargenomen in de hoofdonderzoeken bij volwassen patiënten met PAH, behalve voor infecties, die vaker werden gemeld dan bij volwassenen (69,0% versus 41,3%). Dit verschil in frequentie van infectie kan gedeeltelijk te wijten zijn aan de langere mediane blootstelling aan de behandeling in de pediatriche groep (mediaan 71,8 weken) in vergelijking met de groep volwassenen (mediaan 17,4 weken). De meest frequente bijwerkingen waren bovenste luchtweginfecties (25%), pulmonale (arteriële) hypertensie (20%), nasofaryngitis (17%), pyrexie (15%), braken (13%), bronchitis (10%), abdominale pijn (10%) en diarree (10%). Er was geen relevant verschil in frequenties van bijwerkingen tussen patiënten boven en onder de leeftijd van 2 jaar; dit is echter gebaseerd op slechts 21 kinderen jonger dan 2 jaar, waarvan 6 patiënten tussen 3 maanden tot 1 jaar oud. De bijwerkingen leverafwijkingen en bloedarmoede/verlaagd hemoglobine traden op in respectievelijk 9% en 5% van de patiënten.

In een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij PPHN patiënten (FUTURE 4) werden in totaal 13 pasgeborenen behandeld met een dosering van 2 mg/kg tweemaal daags van de dispergeerbare tabletformulering (8 patiënten kregen placebo). De mediane behandelingsduur met bosentan en placebo was respectievelijk 4,5 dagen (bereik 0,5-10,0 dagen) en 4,0 dagen (bereik 2,5- 6,5 dagen). De meest voorkomende bijwerkingen bij de met bosentan en met placebo behandelde patiënten waren anemie of verlaagd hemoglobine (respectievelijk 7 en 2 patiënten), gegeneraliseerd oedeem (respectievelijk 3 en 0 patiënten), en braken (respectievelijk 2 en 0 patiënten).

Laboratoriumafwijkingen

Afwijkingen bij leverfunctieonderzoek

Dosisafhankelijke verhogingen in leveraminotransferasen deden zich tijdens het klinische programma in het algemeen voor gedurende de eerste 26 weken van de behandeling, ontwikkelden zich geleidelijk en waren meestal zonder symptomen. In de postmarketingperiode zijn zeldzame gevallen van levercirrose en leverfalen gerapporteerd.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Het mechanisme van deze bijwerking is onduidelijk. Deze verhogingen in aminotransferasen kunnen spontaan verdwijnen bij voortzetting van de behandeling met de onderhoudsdosis van bosentan of na een dosisverlaging, maar onderbreking of beëindiging van de behandeling kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.4).

In de 20 geïntegreerde placebogecontroleerde studies werden verhogingen in leveraminotransferasen $\geq 3 \times \text{ULN}$ waargenomen bij 11,2% van de met bosentan behandelde patiënten vergeleken met 2,4% van de met placebo behandelde patiënten. Verhogingen van $\geq 8 \times \text{ULN}$ werden waargenomen bij 3,6% van de met bosentan behandelde patiënten en bij 0,4% van de met placebo behandelde patiënten. Verhoogde aminotransferasen werden geassocieerd met een verhoging van het bilirubinegehalte ($\geq 2 \times \text{ULN}$) zonder tekenen van biliaire obstructie bij 0,2% (5 patiënten) die werden behandeld met bosentan en bij 0,3% (6 patiënten) die werden behandeld met placebo.

In de samengevoegde analyse van 100 kinderen met PAH uit de niet-gecontroleerde onderzoeken bij pediatrie patiënten FUTURE 1/2 en FUTURE 3/extensie werden bij 2% van de patiënten verhogingen van leveraminotransferasen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ waargenomen.

In het FUTURE 4 onderzoek met 13 pasgeborenen met PPHN die werden behandeld met 2 mg/kg bosentan tweemaal daags gedurende minder dan 10 dagen (bereik 0,5-10,0 dagen) waren er tijdens de behandeling geen gevallen van leveraminotransferasen $\geq 3 \times \text{ULN}$, maar één geval van hepatitis trad op 3 dagen na het einde van behandeling met bosentan.

Hemoglobine

In de placebogecontroleerde onderzoeken bij volwassenen werd een afname van het hemoglobinegehalte tot minder dan 10 g/dl ten opzichte van de uitgangswaarde gemeld voor 8,0% van de met bosentan behandelde patiënten en 3,9% van de met placebo behandelde patiënten (zie rubriek 4.4).

In de samengevoegde analyse van 100 kinderen met PAH uit de niet-gecontroleerde onderzoeken bij pediatrie patiënten FUTURE 1/2 en FUTURE 3/extensie werd een afname van het hemoglobinegehalte tot minder dan 10 g/dl ten opzichte van de uitgangswaarde gemeld voor 10,0% van de patiënten. Er was geen afname tot minder dan 8 g/dl. In de FUTURE 4 studie ondervonden 6 van de 13 met bosentan behandelde pasgeborenen met PPHN een afname van het hemoglobinegehalte van binnen de referentiewaarden in de uitgangssituatie tot beneden de ondergrens van normaal tijdens de behandeling.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Bosentan werd toegediend als enkelvoudige dosis tot 2400 mg bij gezonde vrijwilligers en tot 2000 mg/dag gedurende 2 maanden bij patiënten met een andere ziekte dan pulmonale arteriële hypertensie. De meest voorkomende bijwerking was lichte tot matige hoofdpijn.

Een zeer grote overdosering zou kunnen resulteren in duidelijke hypotensie waarvoor actieve cardiovasculaire ondersteuning nodig is. In de postmarketingperiode is één casus gerapporteerd van een mannelijke adolescent met een overdosis van 10.000 mg bosentan. Hij had symptomen van misselijkheid, braken, hypotensie, duizeligheid, zweten en troebele visus. Zonder bloeddruk

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



ondersteunende maatregelen herstelde hij volledig binnen 24 uur. N.B.: bosentan wordt niet verwijderd door dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere antihypertensiva, ATC-code: C02KX01

Werkingsmechanisme

Bosentan is een dubbele endotheline-receptorantagonist (ERA) met affiniteit voor zowel endotheline A- als B- (ETA- en ETB-) receptoren. Bosentan vermindert zowel de pulmonale als de systemische vaatweerstand en dit resulteert in een verhoogd hartminuutvolume zonder de hartslag te versnellen.

Het neurohormoon endotheline-1 (ET-1) is een van de krachtigste bekende vasoconstrictoren en kan fibrose, celproliferatie, hypertrofie van het hart en remodelling bevorderen en is pro-inflammatoir. Deze effecten worden gemedieerd door de binding van endotheline aan ETA- en ETB-receptoren die zich bevinden in het endothelium en vasculaire gladde spiercellen. ET-1-concentraties in weefsels en plasma zijn verhoogd in een aantal cardiovasculaire aandoeningen en aandoeningen van het steunweefsel, waaronder PAH, scleroderma, acuut en chronisch hartfalen, myocardiale ischemie, systemische hypertensie en atherosclerose. Dit suggereert een rol van ET-1 in de pathologie van deze aandoeningen. In PAH en hartfalen, in de afwezigheid van blokkade van endothelinereceptoren, zijn verhoogde ET-1-concentraties sterk gecorreleerd met de ernst en prognose van deze ziekten.

Bosentan wedijvert met het binden van ET-1- en andere ET-peptiden aan zowel ETA- als ETB-receptoren, met een iets hogere affiniteit voor ETA-receptoren ($K_i = 4,1-43$ nanomolair) dan voor ETB-receptoren ($K_i = 38-730$ nanomolair). Bosentan blokkeert specifiek ET-receptoren en bindt niet aan andere receptoren.

Werkzaamheid

Diermodellen

In diermodellen van pulmonale hypertensie werd door de chronische orale toediening van bosentan de pulmonale vasculaire weerstand verminderd en de hypertrofie van de longvaten en het rechterhartventrikel tegengegaan. In een diermodel van longfibrose verminderde bosentan de afzet van collageen in de longen.

Werkzaamheid bij volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie

Twee gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische, placebogecontroleerde onderzoeken zijn uitgevoerd bij 32 (studie AC-052-351) en 213 (studie AC-052-352 [BREATHE-1]) volwassen patiënten met ernstige (WHO-klasse III-IV) PAH (primaire pulmonale hypertensie of pulmonale hypertensie secundair aan voornamelijk scleroderma). Na 4 weken behandeling met bosentan 62,5 mg tweemaal daags waren de onderzochte onderhoudsdoses in deze onderzoeken 125 mg tweemaal daags in AC-052-351, en 125 mg tweemaal daags en 250 mg tweemaal daags in AC-052-352.

Bosentan werd toegevoegd aan de behandeling die patiënten op dat moment ontvingen, welke kon bestaan uit een combinatie van anticoagulantia, vaatverwijders (bijv. calciumantagonisten), diuretica, zuurstof en digoxine, maar niet epoprostenol. De controle was placebo plus de behandeling op dat moment.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Het primaire eindpunt voor elke studie was de verandering in de gelopen afstand in 6 minuten na 12 weken in de eerste studie en na 16 weken in de tweede studie. In beide onderzoeken resulteerde de behandeling met bosentan in een significante toename van de inspanningscapaciteit. De placebocorrigeerde toename van de gelopen afstand vergeleken met de uitgangswaarde bedroeg respectievelijk 76 meter ($p = 0,02$; t-test) en 44 meter ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U-test) bij het primaire eindpunt van elk onderzoek. De verschillen tussen de groepen die 125 mg tweemaal daags en 250 mg tweemaal daags ontvingen, waren niet statistisch significant, maar er was een trend zichtbaar dat de inspanningscapaciteit in de groep behandeld met 250 mg tweemaal daags verbeterde.

De verbetering in gelopen afstand werd zichtbaar na 4 weken behandeling, was duidelijk aantoonbaar na 8 weken behandeling en bleef behouden gedurende 28 weken dubbelblinde behandeling in een subpopulatie van patiënten.

In een retrospectieve analyse op basis van verandering in de gelopen afstand, WHO functionele klasse en kortademigheid van de 95 patiënten gerandomiseerd op bosentan 125 mg tweemaal daags in de placebogecontroleerde onderzoeken, bleek na 8 weken dat 66 patiënten er baat bij hadden, 22 stabiel waren en 7 verslechterd waren. Ten opzichte van de uitgangswaarde hadden 6 van de 22 patiënten die na 8 weken stabiel waren er baat bij na 12/16 weken behandeling en 4 verslechterden. Ten opzichte van de uitgangswaarde hadden 3 van de 7 patiënten die verslechterden na 8 weken er baat bij na 12/16 weken behandeling en 4 verslechterden.

Invasieve hemodynamische parameters werden alleen in de eerste studie gemeten. Behandeling met bosentan leidde tot een significante toename van de cardiale index, geassocieerd met een significante afname van de longslagaderdruk, pulmonale vaatweerstand en gemiddelde rechterkamerdruk.

Een vermindering van symptomen van PAH werd waargenomen na behandeling met bosentan. Patiënten die met bosentan werden behandeld, waren minder kortademig tijdens het lopen. In het AC-052-352-onderzoek werd 92% van de 213 patiënten voorafgaand aan de behandeling geclassificeerd als WHO-klasse III en 8% als klasse IV. Behandeling met bosentan leidde in 42,4% van de patiënten (placebo 30,4%) tot een verbetering in de WHO functionele klasse. De verandering in de WHO functionele klasse tijdens beide onderzoeken was significant beter voor patiënten die met bosentan werden behandeld dan voor patiënten die met de placebo werden behandeld. De behandeling met bosentan liet na 28 weken een significante vertraging van de klinische achteruitgang zien ten opzichte van de placebo (respectievelijk 10,7% en 37,1%; $p = 0,0015$).

In een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, placebogecontroleerd onderzoek (AC-052-364 [EARLY]) werden 185 patiënten met PAH WHO functionele klasse II (gemiddelde afgelegde afstand bij de 6-minutenlooptest was 435 meter) gedurende 4 weken behandeld met bosentan 62,5 mg tweemaal daags gevolgd door een behandeling van 6 maanden met bosentan 125 mg tweemaal daags ($n = 93$) of placebo ($n = 92$). De deelnemende patiënten waren ofwel nog niet eerder voor PAH behandeld ($n = 156$) ofwel volgden een behandeling met een stabiele dosis sildenafil ($n = 29$). De co-primaire eindpunten waren de procentuele verandering in de pulmonale vaatweerstand (PVR) ten opzichte van de uitgangssituatie en de verandering in de afgelegde afstand bij de 6-minutenlooptest van de uitgangssituatie tot maand 6 ten opzichte van de met placebo behandelde patiënten. In de onderstaande tabel zijn de vooraf gespecificeerde protocolanalyses weergegeven.

	PVR (dyn.sec/cm ⁵)		Afgelegde afstand bij 6-minutenlooptest (m)	
	Placebo (n=88)	Bosentan (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Uitgangssituatie; gemiddelde (standaarddeviatie)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Veranderingen t.o.v. de uitgangssituatie; gemiddelde (standaarddeviatie)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

Effect van de behandeling	-22,6%	19
95% CL	-34, -10	-4, 42
p-waarde	< 0,0001	0,0758

BL = betrouwbaarheidslimiet; PVR = pulmonale vaatweerstand; SD = standaarddeviatie.

Een mindere mate van klinische verslechtering, bepaald aan de hand van de symptomatische progressie, ziekenhuisopname voor PAH en overlijden, ten opzichte van de placebogroep (proportionele risicoverlaging van 77%, 95%, betrouwbaarheidsinterval [BI] 20%-94%, $p = 0,0114$), werd in verband gebracht met de behandeling met bosentan. Het effect van de behandeling kwam voort uit een verbetering van de symptomatische progressie. In de bosentan-groep moest één patiënt in het ziekenhuis worden opgenomen als gevolg van een verslechtering van PAH en in de placebogroep gold dit voor drie patiënten. In elke behandelingsgroep overleed slechts één patiënt tijdens de 6 maanden durende, dubbelblinde onderzoeksperiode en daarom kunnen er geen conclusies worden getrokken met betrekking tot de overleving.

Langetermijngegevens zijn verkregen van alle 173 patiënten die met bosentan waren behandeld in de gecontroleerde fase en/of waren overgegaan van placebo naar bosentan in de open-label extensiefase van het EARLY onderzoek. De gemiddelde duur van de blootstelling aan de behandeling met bosentan was $3,6 \pm 1,8$ jaar (maximum 6,1 jaar), waarbij 73% van de patiënten gedurende ten minste 3 jaar werd behandeld en 62% gedurende ten minste 4 jaar. In de open-label extensie konden de patiënten zo nodig aanvullende PAH behandeling krijgen. Bij de meerderheid van de patiënten (61%) werd idiopathische of erfelijke PAH vastgesteld. Over het geheel genomen bleef 78% van de patiënten in WHO functionele klasse II. Kaplan-Meier-schattingen van overleving waren 3 en 4 jaar na het begin van de behandeling respectievelijk 90% en 85%. Op dezelfde tijdstippen bleven 88% en 79% van de patiënten gevrijwaard van verslechtering van PAH (gedefinieerd als dood wegens welke oorzaak dan ook, longtransplantatie, atrium septostomie of het beginnen met behandeling met intraveneus of subcutaan prostanoiden). De relatieve bijdragen van voorafgaande behandeling met placebo in de dubbelblinde fase en van andere geneesmiddelen waarmee werd begonnen tijdens de open-label extensiefase zijn onbekend.

In een prospectief, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (AC-052-405 [BREATHE-5]) kregen patiënten met PAH WHO functionele klasse III en Eisenmenger-fysiologie geassocieerd met een aangeboren hartafwijking gedurende 4 weken tweemaal daags 62,5 mg bosentan toegediend, gevolgd door tweemaal daags 125 mg gedurende 12 weken ($n = 37$, van wie er 31 een voornamelijk rechts-linkse, bidirectionele shunt hadden). Het primaire doel was om aan te tonen dat bosentan niet leidde tot verergering van hypoxemie. Na 16 weken was de gemiddelde zuurstofsaturatie in de bosentan-groep gestegen met 1,0% (95% BI -0,7%–2,8%) ten opzichte van de placebogroep ($n = 17$), waarmee werd aangetoond dat bosentan niet leidde tot verergering van hypoxemie. De gemiddelde pulmonale vaatweerstand was in de bosentan-groep significant afgenomen (waarbij met name een effect werd waargenomen bij de subgroep van patiënten met een tweerichting intracardiale shunt). Na 16 weken bedroeg de gemiddelde placebocorrigeerde toename van de tijdens de 6-minuten looptest afgelegde afstand 53 meter ($p = 0,0079$), hetgeen de verbetering van de inspanningscapaciteit weergeeft. In de 24 weken durende open-label extensiefase (AC-052-409) van het BREATHE-5 onderzoek bleven 26 patiënten bosentan gebruiken (gemiddelde duur van de behandeling = $24,4 \pm 2,0$ weken) waarbij in het algemeen de werkzaamheid aanhield.

Een open-label, niet-vergelijkend onderzoek (AC-052-362 [BREATHE-4]) is uitgevoerd bij 16 patiënten met PAH (WHO functionele klasse III) geassocieerd met een HIV-infectie. Deze patiënten werden gedurende vier weken behandeld met bosentan 62,5 mg tweemaal daags gevolgd door 125 mg tweemaal daags gedurende 12 weken. Na 16 weken behandeling waren er ten opzichte van de uitgangssituatie significante verbeteringen opgetreden in de inspanningscapaciteit: de gemiddelde toename van de in 6 minuten afgelegde loopafstand bedroeg 91,4 meter ten opzichte van gemiddeld 332,6 meter in de uitgangssituatie ($p < 0,001$). Er kan geen formele

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

conclusie worden getrokken ten aanzien van de effecten van bosentan op de werkzaamheid van antiretrovirale geneesmiddelen (zie ook rubriek 4.4).

Er zijn geen studies uitgevoerd die gunstige effecten op overleving bij behandeling met bosentan aantonen. De gezondheidstoestand op de lange termijn werd echter wel geregistreerd voor alle 235 patiënten die werden behandeld met bosentan in de twee centrale placebogecontroleerde onderzoeken (AC-052-351 en AC-052-352) en/of hun twee ongecontroleerde, open-label extensies. De gemiddelde behandelingsduur met bosentan was $1,9 \text{ jaar} \pm 0,7 \text{ jaar}$ (min: 0,1 jaar; max: 3,3 jaar) en de patiënten werden gedurende een gemiddelde periode van $2,0 \pm 0,6 \text{ jaar}$ geobserveerd. De meerderheid van de patiënten werd gediagnosticeerd met primaire pulmonale hypertensie (72%) en was ingedeeld in WHO functionele klasse III (84%). In deze totale populatie waren de Kaplan-Meier-schattingen van overleving respectievelijk 93% en 84% 1 en 2 jaar na start van de behandeling met bosentan. De overlevingsschatting was lager in de subgroep van patiënten met PAH secundair aan systemische sclerose. Deze schatting zou kunnen zijn beïnvloed door de start met een epoprostenol-behandeling bij 43 van de 235 patiënten

Studies bij kinderen met pulmonale arteriële hypertensie

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentan filmomhulde tabletten zijn geëvalueerd tijdens een niet-gecontroleerde open-label studie bij 19 kinderen met PAH in de leeftijd van 3 tot 15 jaar. Deze studie werd primair opgezet als farmacokinetische studie (zie rubriek 5.2). Patiënten hadden primaire pulmonale hypertensie (10 patiënten) of PAH gerelateerd aan aangeboren hartafwijkingen (9 patiënten) en werden bij aanvang van het onderzoek beoordeeld als WHO functionele klasse II ($n = 15$, 79%) of klasse III ($n = 4$, 21%). Patiënten werden naar lichaamsgewicht verdeeld over drie groepen en werden gedurende 12 weken behandeld met ongeveer 2 mg/kg bosentan tweemaal daags. De helft van de patiënten in iedere groep werd al behandeld met intraveneus epoprostenol; de epoprostenol-dosering werd constant gehouden gedurende het onderzoek.

Hemodynamische gegevens werden verzameld van 17 patiënten. De gemiddelde toename van de cardiale index ten opzichte van de uitgangswaarde bedroeg $0,5 \text{ l/min/m}^2$, de gemiddelde daling van de gemiddelde longslagaderdruk bedroeg 8 mmHg en de gemiddelde daling van de pulmonale arteriële vaatweerstand bedroeg $389 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$. Deze hemodynamische verbeteringen ten opzichte van de uitgangswaarden waren gelijk in de groepen met of zonder gelijktijdig gebruik van epoprostenol. De veranderingen van de parameters van de inspanningstests 12 weken na de uitgangsmetingen waren zeer variabel en niet significant.

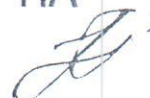
FUTURE 1/2 (AC-052-365/AC-052-367)

FUTURE 1 was een open-label, niet-gecontroleerde studie die werd uitgevoerd met de dispergeerbare tabletformulering van bosentan die werd toegediend aan 36 patiënten van 2 tot 11 jaar in een onderhoudsdosis van 4 mg/kg tweemaal daags. De studie werd primair opgezet als farmacokinetische studie (zie rubriek 5.2). Bij aanvang hadden patiënten idiopathische (31 patiënten [86%]) of familiale (5 patiënten [14%]) PAH, en werden zij beoordeeld als WHO functionele klasse II ($n = 23$, 64%) of klasse III ($n = 13$, 36%). In de FUTURE 1 studie was de mediane blootstelling aan de onderzoeksbehandeling 13,1 weken (bereik: 8,4-21,1). Bij 33 van deze patiënten werd de behandeling voortgezet in de FUTURE 2 niet-gecontroleerde extensiefase met dispergeerbare bosentantabletten in een dosering van 4 mg/kg tweemaal daags. De mediane totale behandelingsduur was 2,3 jaar (bereik: 0,2 tot 5,0 jaar). Bij aanvang in de FUTURE 1 studie gebruikten 9 patiënten epoprostenol. Bij 9 patiënten werd tijdens de studie begonnen met PAH-specifieke medicatie. De Kaplan-Meier voorvalvrije schatting voor verslechtering van PAH (overlijden, longtransplantatie of ziekenhuisopname voor verslechtering van PAH) na 2 jaar was 78,9%. De Kaplan-Meier schatting van de totale overleving na 2 jaar was 91,2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



In deze gerandomiseerde open-label studie met de dispergeerbare tabletformulering van 32 mg bosentan werden 64 kinderen met stabiele PAH in de leeftijd van 3 maanden tot 11 jaar gerandomiseerd naar een behandeling van 24 weken met 2 mg/kg bosentan tweemaal daags ($n = 33$) of 2 mg/kg driemaal daags ($n = 31$). Van deze kinderen waren er 43 (67,2%) ≥ 2 jaar tot 11 jaar oud, 15 (23,4%) waren tussen de 1 en 2 jaar oud, en 6 (9,4%) waren tussen de 3 maanden en 1 jaar oud. De studie werd primair opgezet als farmacokinetische studie (zie rubriek 5.2) en de eindpunten voor de werkzaamheid waren slechts verkennend. De etiologie van PAH, volgens de Dana Point indeling, omvatte idiopathische PAH (46%), erfelijke PAH (3%), geassocieerde PAH na correctieve hartchirurgie (38%) en PAH gerelateerd aan aangeboren hartafwijking geassocieerd met systemische-naar-pulmonale shunts, inclusief Eisenmenger syndroom (13%). Bij aanvang van de onderzoeksbehandeling werden de patiënten beoordeeld als WHO functionele klasse I ($n = 19$, 29%), II ($n = 27$, 42%) of III ($n = 18$, 28%). Bij opname in de studie waren de patiënten onder behandeling met PAH medicatie (meestal fosfodiësterase type-5-remmer [sildenafil] alleen [35,9%], bosentan alleen [10,9%], en een combinatie van bosentan, iloprost en sildenafil [10,9%] van de patiënten) en tijdens de studie werd hun PAH behandeling voortgezet.

Bij aanvang van de studie was minder dan de helft van de geïncludeerde patiënten (45,3% = [29/64]) onder behandeling met alleen bosentan, niet in combinatie met andere PAH-medicatie. Gedurende de 24 weken behandeling tijdens de studie bleef 40,6% (26/64) op bosentan monotherapie zonder verslechtering van PAH te ervaren. De analyse van de totale geïncludeerde populatie (64 patiënten) liet zien dat de meerderheid minstens stabiel gebleven was (d.w.z. zonder verslechtering) op basis van nietpediatrisch-specifieke WHO functionele klasse beoordeling (97% tweemaal daags, 100% driemaal daags) en globale klinische indruk van de arts (94% tweemaal daags, 93% driemaal daags) gedurende de behandelingsperiode. De Kaplan-Meier voorvalvrije schatting voor verslechtering van PAH (overlijden, longtransplantatie of ziekenhuisopname voor verslechtering van PAH) na 24 weken was respectievelijk 96,9% en 96,7% in de tweemaaldaags- en driemaaldaagsgroepen.

Er was geen bewijs van enig klinisch voordeel bij 2 mg/kg driemaal daags ten opzichte van 2 mg/kg tweemaal daags.

Studie bij kinderen met persisterende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN) FUTURE 4 (AC-052-391)

Dit was een dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie bij premature of voldragen pasgeborenen (zwangerschapsduur 36-42 weken) met PPHN. Patiënten met suboptimale respons op geïnhaled stikstofmonoxide (iNO) ondanks minimaal 4 uur ononderbroken behandeling werden behandeld met dispergeerbare bosentantabletten in een dosering van 2 mg/kg tweemaal daags ($n = 13$) of placebo ($n = 8$) via een maagsonde, als toegevoegde behandeling bovenop iNO tot volledige afbouw van iNO of tot falen van de behandeling (gedefinieerd als noodzaak voor extracorporale membraanoxygenatie [ECMO] of start van een alternatieve pulmonale vasodilator) en gedurende maximaal 14 dagen.

De mediane blootstelling aan de onderzoeksbehandeling was 4,5 (bereik: 0,5-10,0) dagen in de bosentan-groep en 4,0 (bereik: 2,5-6,5) dagen in de placebogroep.

De resultaten wezen niet op een toegevoegd voordeel van bosentan in deze populatie:

- De mediane tijd tot volledige afbouw van iNO was 3,7 dagen (95% betrouwbaarheidslimieten [BL] 1,17 - 6,95) met bosentan en 2,9 dagen (95% CL 1,26 - 4,23) in de placebogroep ($p = 0,34$).
- De mediane tijd tot volledige afbouw van kunstmatige beademing was 10,8 dagen (95% CL 3,21 - 12,21 dagen) met bosentan en 8,6 dagen (95% CL 3,71 - 9,66 dagen) in de placebogroep ($p = 0,24$).
- Bij één patiënt in de bosentan-groep faalde de behandeling (noodzaak voor ECMO, zoals in het protocol gedefinieerd), hetgeen werd bepaald op basis van toename van de oxygenatieindexwaarden binnen 8 uur na de eerste dosis studiemedicatie. Deze patiënt herstelde binnen de follow-upperiode van 60 dagen.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Combinatie met epoprostenol

De combinatie van bosentan en epoprostenol is onderzocht in twee onderzoeken: AC-052-355 (BREATHE-2) en AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 was een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek in parallele groepen met bosentan versus placebo bij 33 patiënten met ernstige PAH die werden behandeld met epoprostenol. AC-052-356 was een open-label, niet-gecontroleerd onderzoek; 10 van de 19 kinderen gebruikten tegelijkertijd bosentan en epoprostenol gedurende het 12 weken durende onderzoek. Het veiligheidsprofiel van deze combinatie was niet anders dan viel te verwachten voor elk component afzonderlijk en de combinatie werd goed verdragen door kinderen én volwassenen. Een klinisch voordeel van de combinatie werd niet gevonden.

Systemische sclerose met digitale ulcera

Er zijn twee gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, placebogecontroleerde onderzoeken uitgevoerd in 122 (studie AC-052-401 [RAPIDS-1]) en 190 (studie AC-052-331 [RAPIDS-2]) volwassen patiënten met systemische sclerose en digitale ulcera (ofwel aanhoudende digitale ulcera ofwel een voorgeschiedenis van digitale ulcera in het voorafgaande jaar). In studie AC-052-331 moesten patiënten minimaal één recent opgetreden digitale ulcus hebben terwijl in de twee studies samen 85% van de patiënten aanhoudende digitale ulcera hadden bij de start van de studie. Na vier weken behandeling met bosentan 62,5 mg tweemaal daags was de onderhoudsdosering in beide onderzoeken 125 mg tweemaal daags. De dubbelblinde behandelingsduur was 16 weken in studie AC-052-401 en 24 weken in studie AC-052-331.

Ondersteunende behandeling voor systemische sclerose en voor digitale ulcera was toegestaan als deze constant bleef gedurende minimaal één maand voor de start van de behandeling en gedurende de dubbelblinde studieperiode.

Het aantal nieuwe digitale ulcera, waarbij de uitgangswaarde werd vergeleken met het eindpunt, was het primaire eindpunt in beide studies. Behandeling met bosentan resulteerde in een vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera gedurende de behandelingsperiode, vergeleken met placebo. In studie AC-052-401 ontwikkelden patiënten in de bosentangroep gedurende de 16 weken dubbelblinde behandeling gemiddeld 1,4 nieuwe digitale ulcera versus 2,7 nieuwe digitale ulcera in de placebogroep ($p = 0,0042$). In studie AC-052-331, gedurende de 24 weken dubbelblinde behandeling, waren de vergelijkbare getallen respectievelijk 1,9 versus 2,7 nieuwe digitale ulcera ($p = 0,0351$). In beide studies hadden met bosentan behandelde patiënten minder de neiging om meerdere nieuwe digitale ulcera te ontwikkelen gedurende de studie en duurde het ook langer voor iedere digitale ulcus om te ontwikkelen dan bij patiënten met placebo. Het effect van bosentan op de vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera was meer uitgesproken in patiënten met meerdere digitale ulcera.

In geen van beide studies werd een effect van bosentan waargenomen op de helingstijd van digitale ulcera.

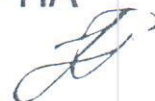
5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van bosentan is met name onderzocht bij gezonde personen. Beperkte gegevens tonen aan dat de blootstelling aan bosentan bij volwassen patiënten met PAH ongeveer tweemaal groter is dan bij gezonde volwassen vrijwilligers.

Bij gezonde vrijwilligers vertoont bosentan een dosis- en tijdsafhankelijke farmacokinetiek. Klaring en verdelingsvolume verminderen naarmate de intraveneuze doses toenemen en stijgen met het verstrijken van de tijd. Na orale toediening is de systemische blootstelling bij doses tot 500 mg evenredig met de dosis. Bij hogere doses stijgen de C_{max} en AUC minder dan evenredig met de dosis.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Absorptie

Bij gezonde vrijwilligers is de absolute biologische beschikbaarheid van bosentan ongeveer 50% en deze wordt niet beïnvloed door voedsel. De piekplasmawaarden worden binnen 3–5 uur bereikt.

Distributie

Bosentan is sterk gebonden (> 98%) aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine. Bosentan wordt niet door erythrocyten opgenomen.

Het distributievolume (V_{ss}) van ongeveer 18 liter werd bepaald na een intraveneuze dosis van 250 mg.

Biotransformatie en eliminatie

Na een enkelvoudige intraveneuze dosis van 250 mg was de klaring 8,2 l/uur. De terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) is 5,4 uur.

Bij meervoudige toediening nemen plasmaconcentraties van bosentan geleidelijk af tot 50–65% van de waarden na toediening van een enkelvoudige dosis. Deze afname wordt waarschijnlijk veroorzaakt door auto-inductie van metaboliserende leverenzymen. Na 3–5 dagen wordt een steady-state situatie bereikt.

Bosentan wordt uitgescheiden via de gal na metabolisme in de lever door de cytochroom P450-iso-enzymen CYP2C9 en CYP3A4. Minder dan 3% van een toegediende orale dosis wordt uitgescheiden via de urine.

Bosentan wordt omgezet in drie metabolieten en slechts één daarvan is farmacologisch actief. Deze metaboliet wordt voornamelijk onveranderd via de gal uitgescheiden. Bij volwassen patiënten is de blootstelling aan de actieve metaboliet groter dan bij gezonde vrijwilligers. Bij patiënten met bewezen cholestasis kan de blootstelling aan de actieve metaboliet verhoogd zijn.

Bosentan induceert CYP2C9 en CYP3A4 en mogelijk ook CYP2C19 en P-glycoproteïne. *In vitro* in levercelculturen remt bosentan de galzuuruitscheidingspomp.


In vitro had bosentan geen relevante remmende invloed op de geteste CYP-iso-enzymen (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1 en 3A4). Daarom wordt niet verwacht dat bosentan de plasmaconcentraties verhoogt van geneesmiddelen die door deze iso-enzymen worden gemetaboliseerd.

Farmacokinetische parameters in bijzondere populaties

Gebaseerd op het onderzochte bereik van elke variabele is niet te verwachten dat de farmacokinetiek van bosentan in enig relevant opzicht beïnvloed wordt door geslacht, lichaamsgewicht, ras of leeftijd in de volwassen populatie.

Kinderen

De farmacokinetiek werd onderzocht bij pediatrie patiënten in 4 klinische studies (BREATHE 3, FUTURE 1, FUTURE 3 en FUTURE 4, zie rubriek 5.1). Vanwege beperkte gegevens bij kinderen jonger dan 2 jaar is de farmacokinetiek nog niet goed gekarakteriseerd in deze leeftijdscategorie.

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

De farmacokinetiek van enkelvoudige en meervoudige orale toedieningen van de filmomhulde tabletformulering van bosentan werd in studie AC-052-356 (BREATHE-3) bestudeerd bij 19 kinderen in de leeftijd van 3 tot 15 jaar met PAH met doseringen die waren aangepast aan hun lichaamsgewicht met 2 mg/kg tweemaal daags. In deze studie verminderde de blootstelling aan bosentan in de tijd op een manier die consistent is met de van bosentan bekende autoinductie. De gemiddelde AUC (CV%)-waarden van bosentan bij kinderen behandeld met 31,25, 62,5 of 125 mg tweemaal daags waren respectievelijk 3496 (49), 5428 (79) en 6124 (27) ng·h/ml en waren lager dan de waarde van 8149 (47) ng·h/ml die werd gezien bij volwassen patiënten met PAH die tweemaal daags 125 mg gebruikten. In de steady state bedroeg de systemische blootstelling van kinderen van 10–20 kg, 20–40 kg en > 40 kg respectievelijk 43%, 67% en 75% van de systemische waarde bij volwassenen.

In studie AC-052-365 (FUTURE 1) werden dispergeerbare tabletten toegediend aan 36 pediatrische patiënten met PAH in de leeftijd van 2 tot 11 jaar. Er werd geen evenredige dosisafhankelijkheid waargenomen aangezien de steady-state plasmaconcentraties en de AUC's van bosentan ongeveer gelijk waren bij orale doses van 2 en 4 mg/kg (AUC_τ 3577 ng·u/ml en 3371 ng·u/ml bij respectievelijk 2 mg/kg tweemaal daags 4 mg/kg tweemaal daags). De gemiddelde blootstelling aan bosentan bedroeg bij deze pediatrische patiënten ongeveer de helft van die bij volwassen patiënten bij de onderhoudsdosis van tweemaal daags 125 mg, maar vertoonde grote overlap met de waarden bij volwassenen.

In studie AC-052-373 [FUTURE 3] met dispergeerbare tabletten was de blootstelling aan bosentan bij de patiënten behandeld met 2 mg/kg tweemaal daags vergelijkbaar met die in de FUTURE 1 studie. In de totale populatie (n = 31) resulteerde tweemaal daags 2 mg/kg in een dagelijkse blootstelling van 8535 ng·u/ml; AUC_τ was 4268 ng·u/ml (CV: 61%). Bij patiënten tussen de 3 maanden en 2 jaar was de dagelijkse blootstelling 7879 ng·u/ml; AUC_τ was 3939 ng·u/ml (CV: 72%). Bij patiënten tussen 3 maanden en 1 jaar (n = 2) was de AUC_τ 5914 ng·u/ml (CV: 85%) en bij patiënten tussen 1 en 2 jaar (n = 7) was de AUC_τ 3507 ng·u/ml (CV: 70%). Bij de patiënten boven de 2 jaar (n = 22) was de dagelijkse blootstelling 8820 ng·u/ml; AUC_τ was 4410 ng·u/ml (CV: 58%). Dosereren van bosentan met 2 mg/kg driemaal daags leidde niet tot een toegenomen blootstelling, de dagelijkse blootstelling was 7275 ng·u/ml (CV: 83%, n = 27).

Op basis van de bevindingen in de onderzoeken BREATHE-3, FUTURE 1 en FUTURE 3 blijkt dat de blootstelling aan bosentan voor pediatrische patiënten bij lagere doses een plateau bereikt dan voor volwassenen, en dat doses hoger dan tweemaal daags 2 mg/kg (4 mg/kg tweemaal daags of 2 mg/kg driemaal daags) bij pediatrische patiënten niet leiden tot een hogere blootstelling aan bosentan.

In studie AC-052-391 [FUTURE 4] die werd uitgevoerd bij pasgeborenen namen de bosentanconcentraties langzaam en continu toe in het eerste doseringsinterval, wat resulteerde in een lage blootstelling (AUC₀₋₁₂ in volbloed: 164 ng·u/ml, n = 11). In de plateaufase was AUC_τ 6165 ng·u/ml (CV: 133%, n = 7), wat vergelijkbaar is met de waargenomen blootstelling bij volwassen PAH patiënten die 125 mg tweemaal daags kregen en rekening houdend met een bloed/plasma distributieratio van 0,6.

De gevolgen van deze bevindingen met betrekking tot hepatotoxiciteit zijn niet bekend. Geslacht en gelijktijdig gebruik van intraveneus toegediend epoprostenol hadden geen significant effect op de farmacokinetiek van bosentan.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse A) zijn geen relevante veranderingen in de farmacokinetiek waargenomen. Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis waren de steady-state AUC van bosentan en de AUC van de actieve metabooliet (Ro 48-5033) 9% respectievelijk 33% hoger dan bij gezonde vrijwilligers.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

De invloed van een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse B) op de farmacokinetiek van bosentan en zijn primaire metaboliet Ro 48-5033 is onderzocht in een studie met 5 patiënten met pulmonale hypertensie geassocieerd met portale hypertensie en Child-Pugh klasse B leverfunctiestoornis, en 3 patiënten met PAH met andere oorzaken en een normale leverfunctie. Bij de patiënten met Child-Pugh klasse B leverfunctiestoornis was de gemiddelde (95% BI) steady-state AUC van bosentan 360 (212 tot 613) ng·u/ml, d.w.z. 4,7 keer hoger, en de gemiddelde (95% BI) AUC van de actieve metaboliet Ro 48-5033 was 106 (58,4-192) ng·u/ml, d.w.z. 12,4 keer hoger dan bij de patiënten met een normale leverfunctie (bosentan: gemiddelde [95% BI] AUC: 76,1 [9,07-638] ng·u/ml; Ro 48-5033: gemiddelde [95% BI] AUC: 8,57 [1,28-57,2] ng·u/ml). Hoewel het aantal ingesloten patiënten beperkt was en een hoge variabiliteit had, wijzen deze gegevens op een duidelijke stijging van de blootstelling aan bosentan en zijn primaire metaboliet Ro 48-5033 bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse B).

De farmacokinetiek van bosentan is niet onderzocht bij patiënten met Child-Pugh klasse C leverfunctiestoornis. Bosentan is gecontra-indiceerd bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis, d.w.z. Child-Pugh klasse B of C (zie rubriek 4.3).

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 15–30 ml/min) namen de plasmaconcentraties van bosentan met ongeveer 10% af. De plasmaconcentraties van de metabolieten van bosentan verdubbelden ongeveer bij deze patiënten vergeleken met vrijwilligers met een normale nierfunctie. Een aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Er is geen specifieke klinische ervaring met dialysepatiënten. Gezien de fysisch-chemische eigenschappen en de hoge mate van eiwitbinding van bosentan wordt niet verwacht dat bosentan tijdens dialyse in significante hoeveelheden uit de bloedsomloop wordt verwijderd (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een twee jaar durend onderzoek naar carcinogeniciteit in muizen werd een verhoogde gecombineerde incidentie waargenomen van hepatocellulaire adenomen en carcinomen in mannetjes, maar niet in vrouwtjes, bij plasmaconcentraties die ongeveer twee- tot viermaal hoger waren dan die bereikt worden bij de therapeutische dosering bij mensen. Bij ratten leidde de orale toediening van bosentan gedurende twee jaar tot een kleine, significante toename van de gecombineerde incidentie van folliculaire celadenomen en -carcinomen in de schildklier bij mannetjes, maar niet bij vrouwtjes, bij plasmaconcentraties die ongeveer negen- tot veertienmaal hoger waren dan die bereikt worden bij de therapeutische dosering bij mensen. Bosentan had geen effect in tests voor genotoxiciteit. Bij ratten werd een licht verstoorde balans waargenomen voor schildklierhormonen, die werd veroorzaakt door bosentan. Er zijn echter geen gegevens die aantonen dat bosentan de schildklierfunctie (thyroxine, TSH) van mensen beïnvloedt.

Het effect van bosentan op de mitochondriale functie is onbekend.

Er is aangetoond dat bosentan teratogeen is in ratten bij plasmaconcentraties die 1,5 keer hoger waren dan de concentraties die bereikt worden na therapeutische dosering bij mensen. De teratogene effecten, waaronder misvorming van het hoofd, het gezicht en de belangrijke bloedvaten, waren dosisafhankelijk. Een gelijksoortig patroon van misvormingen waargenomen bij andere ET-receptorantagonisten en bij ET-knock-out-muizen wijst erop dat dit een klasseneffect is. Adequate voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen voor vrouwen die zwanger kunnen worden (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.6).

Ontwikkeling van testiculaire tubulaire atrofie en verminderde vruchtbaarheid wordt geassocieerd met chronische toediening van endotheline-receptorantagonisten bij knaagdieren.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



In vruchtbaarheidsonderzoek bij mannelijke en vrouwelijke ratten werden geen effecten waargenomen op het aantal, de motiliteit en de levensvatbaarheid van spermatozoïden of op het paargedrag en de vruchtbaarheid bij blootstellingen die respectievelijk 21 en 43 keer hoger waren dan de verwachte therapeutische concentratie bij mensen. Evenmin was er een ongunstig effect op de ontwikkeling van het pre-implantatie embryo of op de implantatie.

Een licht toegenomen incidentie van testiculaire tubulaire atrofie werd waargenomen bij ratten die gedurende twee jaar oraal bosentan kregen in lage doseringen tot 125 mg/kg/dag (ongeveer 4 maal de maximaal aanbevolen humane dosis [MRHD] en de laagste onderzochte doseringen), maar niet bij hoge doseringen tot 1500 mg/kg/dag (ongeveer 50 maal de MRHD) gedurende 6 maanden. In een juveniele toxiciteitsstudie bij de rat, waarin ratten werden behandeld vanaf dag 4 post partum tot volwassenheid, verminderde het absolute gewicht van testikels en epididymides, en vermindering van het aantal zaadcellen in de epididymides werd waargenomen na het spenen. De NOAEL was respectievelijk 21 maal (op dag 21 post partum) en 2,3 maal (dag 69 post partum) de humane therapeutische blootstelling.

Er zijn echter geen effecten op de algemene ontwikkeling, groei, sensorisch of cognitief functioneren en op reproductieve prestaties waargenomen bij 7 (mannetjes) en 19 (vrouwtjes) maal de humane therapeutische blootstelling op dag 21 post partum. Op volwassen leeftijd (dag 69 post partum) werden geen effecten van bosentan waargenomen bij 1,3 (mannetjes) en 2,6 (vrouwtjes) maal de therapeutische blootstelling bij kinderen met PAH.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Maïszetmeel
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Natriumzetmeelglycollaat (type A)
Povidon
Magnesiumstearaat

Filmcoating:

Hypromellose
Glyceroltriacetaat
Talk
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)


6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

Aluminium-aluminium blisterverpakkingen
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

PVC/PE/PVDC-aluminium blisterverpakkingen
Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium-aluminium blisterverpakkingen en PVC/PE/PVDC-aluminium blisterverpakkingen bevatten 14 filmomhulde tabletten.

Bosentan Accord 62,5 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in doosjes à 14, 56 of 112 filmomhulde tabletten.

Bosentan Accord 125 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in doosjes à 56 of 112 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bosentan Accord 62,5 mg filmomhulde tabletten	RVG 114393
Bosentan Accord 125 mg filmomhulde tabletten	RVG 114397

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 februari 2015
Datum van laatste verlenging: 3 september 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.6 en 5.1: 14 april 2022.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



UA/19783/01/01
169
UA/19783/01/02
big 08.12.2022

Artwork No.	-	Colours Used	■ Pantone Black
Customer	Accord		
Description	Bosentan		
Market	SK		
Language	SK		
Size	170 x 550 mm (PIL)		
Min. Font Size	9		
Version No.	3 (Page 1 of 2) (B021+IA019 (BR site))		
Date	18_07_17 (Bosentan (ACC-SK) PIL)		
Prepared By Regulatory Affairs	Checked By Regulatory Affairs	Approved By Quality Assurance	
Charvi Patel	Rishi Tiwari	Gaurav	

accord
Písomná informácia pre používateľa

Bosentan Accord 62,5 mg filmom obalené tablety Bosentan Accord 125 mg filmom obalené tablety

bosentan

Požičte si prečítať celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

Táto písomná informácia si uchovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Majte písomnú informáciu so sebou.

Čo je Bosentan Accord a na čo sa používa

Bosentan Accord obsahuje bosentan, ktorý blokuje prirodzený hormón nazývaný endotelín 1 (ET1), ktorý spôsobuje zužovanie ciev. Bosentan Accord preto spôsobuje rozšírenie ciev a patrí do skupiny liekov nazývanej "blokátory endotelínových receptorov".

Bosentan Accord sa používa na liečbu:

- pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH): PAH je i chorobou vážne zužovaných ciev v pľúcach, ktorá spôsobuje vysoký krvný tlak v cievach (pľúcnych i tepnách), ktoré transportujú krv zo srdca do pľúc.
- Tento tlak redukuje množstvo kyslíka, ktoré sa môže dostať do krvi v pľúcach a sťažuje tak fyzickú aktivitu.
- Bosentan Accord rozširuje pľúcne tepny a uľahčuje tak srdcu transport krvi do pľúc. Tento mechanizmus znižuje tlak krvi a znižuje tak príznaky.

Bosentan Accord sa používa na liečbu pacientov s III. triedou PAH na zlepšenie námahtovej kapacity (schopnosti vykonať fyzickú aktivitu) a prejavov "Trieda III" odzrkadľuje závažnosť choroby. "Trieda III" zahŕňa výrazné obmedzenie fyzickej aktivity. Niektoré zlepšenia sa ukázali aj u pacientov s triedou II PAH. "Trieda II" zahŕňa mierne obmedzenie fyzickej aktivity.

PAH, na ktorú je Bosentan Accord určený, môže byť:

- Primárna (s neurčenou príčinou alebo dedičná)
- Spôsobená sklerodermiou (lieč nazývanou systémová skleróza; choroba spojená s abnormálnym (nezvyčajným) rastom spojivového tkaniva, ktoré podporuje kožu a iné orgány)
- Spôsobená vrodenými chybami srdca s prepojeniami srdca spôsobujúcimi abnormálny (nezvyčajný) tok krvi srdcom a pľúcami.
- Vredov na prstoch (pozrite na rukách a nohách) u dospelých osôb s ochorením, ktoré sa nazýva sklerodermia. Bosentan Accord znižuje počet novoznakujúcich vredov na prstoch rúk a nôh.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Bosentan Accord

Neužívajte Bosentan Accord:

- ak ste alergický na bosentan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak máte problémy s pečťou (opýtajte sa svojho lekára)
- ak ste tehotná alebo môžete otehotnieť, pretože nepoužívate spoľahlivú antikoncepciu metódou.

Prečítajte si, prosím, informácie pri "Antikoncepcia" a "Iné lieky a Bosentan Accord".

ak používate cyklosporín A (liečivo používané po transplantácii alebo na liečbu lupienky).

Pokiaľ sa u vás vyskytnú niektoré zo spomínaných reakcií, oznámte to svojmu lekárovi.

Upozornenia a opatrenia

testy, ktorým vás lekár podrobí pred začiatkom liečby

- krvný test na stanovenie funkcie pečene
- krvný test na určenie málokrvnosti (nízkej hladiny hemoglobínu)
- tehotenský test u žien v plodnom veku

U niektorých pacientov, ktorí užívali bosentan, sa vyskytli abnormálne výsledky pečkových testov a anémia (znížená hladina hemoglobínu).

Myšlienka, ktoré vás lekár počas liečby vykoná

Počas liečby Bosentanom Accord, vám lekár pravdepodobne robí pečkové testy, aby zistil zmeny funkcie pečene a hladiny hemoglobínu.

Pre všetky testy sledujte Kartu pre pacienta (vo vnútri balenia Bosentan Accord). Počas celej liečby Bosentanom Accord je dôležité, aby vám bol pravidelne vykonávaný krvný test. Aby ste si zapamätali dátum najbližšieho testu, odporúčame vám zaznamenať si na výstražnú kartu pacienta dátum posledného ako aj najbližšieho testu (na dátum sa opýtajte svojho lekára).

Krvné testy na zistenie anémie

Tieto sa robia každý mesiac počas prvých 4 mesiacov a potom každé 3 mesiace, pretože pacientom užívajúcim Bosentan Accord hrozí málokrvnosť. Ak sú výsledky týchto testov abnormálne, môžu byť úvodom, že vám váš lekár zníži dávku Bosentan Accord alebo ukončí liečbu Bosentanom Accord a vykoná ďalšie testy na určenie ich príčiny.

Deti a dospievajúci

Bosentan Accord sa neodporúča pediatrickým pacientom so systémovou sklerózou a prežívajúcimi vredmi na prstoch. Pozri tiež časť 3. Ako užívať Bosentan Accord.

Iné lieky a Bosentan Accord

ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je dôležité, aby ste svojmu lekárovi oznámili, že používate:

- cyklosporín A (liečivo užívané po transplantácii a na liečbu lupienky), ktoré sa nesmie užívať spolu s Bosentanom Accord
- sirolimus alebo takrolimus, čo sú liečivá používané po transplantácii a tieto sa neodporúča užívať spolu s Bosentanom Accord
- glukokortikoidmi (na cukrovku), rifampicín (na tuberkulózu), fukonazol (na liečbu plesní a hubových infekcií), ketokonazol (na liečbu Cushingovho syndrómu) alebo nevirapín (liek na HIV). Tieto lieky sa neodporúča užívať spolu s Bosentanom Accord.
- iné lieky na liečbu HIV infekcie, ktoré si môžu pri užívaní s Bosentanom Accord vyžadovať špeciálne sledovanie.
- hormonálnu antikoncepciu, ktorá ak užívať Bosentan Accord nie je postačujúca ako samostatne používaná metóda antikoncepcie. Vo vnútri vášho balenia Bosentan Accord nájdete Kartu pre pacienta, ktorú si musíte pozorne prečítať. Váš lekár si alebo gynekológ vám odporučí antikoncepciu, ktorá je pre vás vhodná.
- iné lieky na liečbu pľúcnej hypertenzie (pľúcneho vysokého tlaku krvi): sildenafil a tadalafil.
- warfarín (antikoagulačium, proti zražaniu krvi).
- simvastatin (používa sa na liečbu hypercholesterolemie – vysoké hladiny cholesterolu v krvi).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Bosentan Accord nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Avšak Bosentan Accord môže spôsobiť hypotenziu (pokles vášho tlaku krvi), ktorá môže spôsobiť, že budete podivovať závrty, môže to ovplyvniť váš zrak a môže to ovplyvniť vašu schopnosť viesť a obsluhovať stroje. Preto ak počas užívania Bosentan Accord cítite závraty alebo je vaše videnie rozmazané, nevedzte vodiča a neobsluhujte žiadne stroje alebo nástroje.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ženy v plodnom veku:

NEUŽÍVAJTE Bosentan Accord, pokiaľ ste tehotná alebo plánujete otehotnieť.

Tehotenstvá testy

Bosentan Accord môže poškodiť nenarodené dieťa počaté pred začiatkom alebo počas liečby. Pokiaľ môžete otehotnieť, lekár vás požiada, aby ste sa pred začiatkom liečby a potom pravidelne počas celej liečby Bosentanom Accord podrobili tehotenským testom.

Antikoncepcia

Pokiaľ počas liečby Bosentanom Accord môžete otehotnieť, používajte spoľahlivú metódu kontroly počatia (antikoncepciu). Počas užívania Bosentan Accord vám váš lekár alebo gynekológ odporučí spoľahlivú metódu antikoncepcie. Keďže Bosentan Accord môže spôsobiť, že hormonálna antikoncepcia (napr. podávaná ústami, injekčná, implantatívna alebo náplasti) nebude účinná, takáto metóda nie je sama o sebe spoľahlivá. Preto ak používate hormonálnu antikoncepciu, musíte používať aj bariérovú antikoncepciu (napr. ženský kondóm, vaginálnu diafragmu, antikoncepciu spongiu alebo váš partner musí tiež použiť kondóm). Vo vnútri balenia Bosentan Accord nájdete Kartu pre pacienta. Musíte ju vyplniť a pri najbližšej návšteve si ju vziať k svojmu lekárovi alebo gynekológovi, aby mohol rozhodnúť, či potrebujete topiknú alebo alternatívnu spoľahlivú metódu antikoncepcie. Ak ste v plodnom veku, v priebehu liečby Bosentanom Accord sa odporúčajú tehotenské testy raz za mesiac.

Okamžite oznámte svojmu lekárovi, ak počas užívania Bosentan Accord otehotníte alebo v blízkej dobe plánujete otehotnieť.

Dojčenie

Okamžite oznámte svojmu lekárovi, ak dojčíte. Ak vám lekár predpísal Bosentan Accord, odporúča sa prestať dojčiť, pretože nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka.

Plodnosť

ak ste muž, ktorý užíva bosentan, je možné, že tento liek môže znížiť počet vašich spermií. Nie je možné vylúčiť, že by to mohlo mať vplyv na vašu schopnosť splodiť dieťa. Ak máte nejaké otázky alebo to u vás vyvoláva obavy, poraďte sa so svojím lekárom.

3. Ako užívať Bosentan Accord

Liečbu Bosentanom Accord môže začať a sledovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou PAH alebo systémovou sklerózou. Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste naďalej istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Bosentan Accord sa jedlo a nápoje

Bosentan Accord sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Odporúčaná dávka

Dospelí

Dospelí pacienti zvyčajne užívajú prvé štyri týždne 62,5 mg dvakrát denne (ráno a večer). Potom podľa vašej reakcie na Bosentan Accord lekár vám väčšinou odporúča užívať 125 mg tablety dvakrát denne.

Deti a dospievajúci

Odporúčaná dávkovanie detí a pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou alebo problémami s prehltnutím filmom obalených tabliet.

Mali by ste tiež vedieť, že so dostupné aj iné liekové formy bosentan. Ktoré majú umožniť správne a jednoduché dávkovanie detí a pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou alebo problémami s prehltnutím filmom obalených tabliet.

ak sa vám zdá, že účinok Bosentanom Accord je príliš silný alebo príliš slabý, povedzte to svojmu lekárovi. Lekár povie, či sa nemusí zmeniť dávkovanie lieku.

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І.

768

Artwork No.	-	Colours Used	■ Pantone Black
Customer	Accord		
Description	Bosentan		
Market	SK		
Language	SK		
Size	170 x 550 mm (PIL)		
Min. Font Size	9		
Version No.	3 (Page 2 of 2) IB021+IA019 (BR side)		
Date	16_07_17 (Bosentan (ACC-SK) PIL)		
Prepared By Regulatory Affairs	Checked By Regulatory Affairs	Approved By Quality Assurance	
Charvi Patel	Rishi Tiwari	Gaurav	

Ako užívať Bosentan Accord
Tablety máte pretĺnúť a vodou (trno a vezer), Tablety sa môžu užíť s jedlom alebo bez jedla.

Ak užijete viac Bosentanu Accord, ako imáte
Ak užijete viac tablet, ako vám bolo určené, ihneď kontaktujte svojho lekára.

Ak zabudnete užíť Bosentan Accord
Ak zabudnete užíť Bosentan Accord, vezmite si dávku, hneď ako si spomeniete, potom pokračujte v užívaní po zvyčajnom čase. Neúžívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Bosentan Accord
Náhle ukončenie liečby Bosentanom Accord môže zhoršiť príznaky ochorenia. Neukončujte užívanie Bosentanu Accord, kým to neurobí lekár. Lekár vám môže odporučiť, aby ste niekoľko dní pred úplným ukončením liečby znížili dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárku.

4. Možné vedľajšie účinky
Tak ako všetky lieky, aj tento môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Najzávažnejšie vedľajšie účinky Bosentanu Accord sú:
• abnormálne (nezvyčajné) výsledky pečeňových testov, ktoré sa môžu vyskytnúť u viac ako 1 z 10 pacientov
• anémia (málokrvnosť), ktorá sa môže vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí. Anémia si môže výnimočne vyžadovať krvnú transfúziu

Hodnoty valích pečeňových testov a krvi budú počas liečby Bosentanom Accord monitorované (pozri časť 2). Je dôležité aby ste podstúpili tieto testy tak ako určí Váš lekár.

Príznaky, že pečeň nepracuje správne, zahŕňajú:
• nevoľnosť (pocit na vracanie)
• vracanie
• horúčku (vysoká telesná teplota)
• bolesť žalúdka (brucha)
• žltú chuť, začervenanie kože a očných bielkov
• tmavo zafarbený moč
• svrbenie kože
• letargiu alebo únavu (neobvyklá únava alebo vycierpanie)
• syndróm podobný chrípke (bolesť kĺbov a svalov a horúčku)

Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto prejavov, okamžite to oznámte svojmu lekárovi

Iné vedľajšie účinky:
Veľmi časté (môžu sa vyskytnúť u viac ako jedného z 10 ľudí):
• bolesti hlavy
• opuch (opuch dolných končatín, členkov alebo iné príznaky zadržiavania tekutín)

Časté (môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí):
• sčervnenie alebo sčervenanie kože
• precitlivosť (zahŕňajúca zápal na koži, svrbenie, výber na koži)
• reflučná choroba pažeráka (reflux-návrat kyseliny)
• hnačka
• synkopy (náhle straty vedomia)
• palpácie (rýchly alebo nepravidelný srdcový puž)
• nízký tlak krvi
• upchaný nos

Menej časté (môžu sa vyskytnúť až u jedného zo 100 ľudí):
• trombocytopénia (znížený počet krvných doštičiek)
• neutropénia/leukopénia (znížený počet bielych krviniek)
• zvýšené hodnoty pečeňových testov s hepatitídou (zápal pečene), vrátane možných exacerbácií existujúcej hepatitídy, a alebo žltá chuť (žlté sfarbenie kože a očných bielkov)

Zriedkavé (môžu sa vyskytnúť až u jedného z 1000 ľudí):
• anafylaxia (celková alergická reakcia), angioedém (opuch, najčastejšie očí, pier, jazyka alebo hrdla)
• cirhóza (stvrdnutie) pečene, zlyhanie pečene (vážna porucha pečeňových funkcií)

Ohlásené s neznámou frekvenciou bolo aj) rozmazané videnie (z dostupných údajov nemožno odvodiť frekvenciu).

Vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich
Hlásené vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich liečených Bosentanom Accord boli rovnaké ako u dospelých.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytnú akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, alebo lekárku. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie
Kvetná ul. 11
SK-025 06 Bratislava 26
Tel: +421 2 507 01 206
e-mail: neziaduce.ucinky@suuk.sk

Plativo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.suuk.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.suuk.sk/okskadra/>

Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Bosentan Accord
Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.
Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a na blistri po skratke „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

AlAlI blistre
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie
Čo Bosentan Accord obsahuje:
- Bosentan Accord 62,5 mg filmom obalené tablety, liečivo je bosentan vo forme monohydrátu.
Každá tableta obsahuje 62,5 mg bosentanu (vo forme monohydrátu)
- Bosentan Accord 125 mg filmom obalené tablety, liečivo je bosentan vo forme monohydrátu. Každá tableta obsahuje 125 mg bosentanu (vo forme monohydrátu).

- Ďalšie zložky v jadre tablety sú kukuričný škrob, predželatínovaný škrob (kukuricičný), sodná soľ karboxymetylkrobu (typ A), povidón a stearat horečnatý. Obal tablety obsahuje hypromelózu, triacetín, mastenec, oxid žltý (E171), žltý oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172).

Ako vyzerať Bosentan Accord a obsah balenia
Bosentan Accord 62,5 mg filmom obalené tablety sú svetlorozovovo okružité bikonvexné filmom obalené tablety s približným priemerom 6,20 mm s vyrazeným "B1" na jednej strane a hladké na druhej strane.

Bosentan Accord 125 mg filmom obalené tablety sú svetlorozovové oválne bikonvexné filmom obalené tablety s približnou dĺžkou 11,00 mm a šírkou 5,00 mm) s vyrazeným "B2" na jednej strane a hladké na druhej strane.

Bosentan Accord 62,5 mg filmom obalené tablety s obsahom 14 filmom obalených tableť. Škatuľky obsahujú 14, 56 alebo 112 filmom obalených tableť.

Bosentan Accord 125 mg filmom obalené tablety sú balené v AlAlI blistroch a PVC/PE/PVDC/Al blistroch s obsahom 14 filmom obalených tableť. Škatuľky obsahujú 56 alebo 112 filmom obalených tableť.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobcovia
Držiteľ rozhodnutia o registrácii:
Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Tasmowa 7, 02-677 Varkava, Poľsko

Výrobcovia:
Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Lutomska 50, 95-200 Pabianice, Poľsko

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:

Členský štát	Navrhnutý názov lieku
Veľká Británia	Bosentan Accord 62,5/125 mg Film-coated Tablets
Rakúsko	Bosentan Accord 62,5/125 mg Filmtabletten
Belgicko	Bosentan Accord 62,5/125 mg filmom obalené tableten
Buharsko	Bosentan Accord 62,5/125 mg филмнрани таблети
Cyprus	Bosentan Accord 62,5/125 mg Film-coated Tablets
Česká republika	Bosentan Accord 62,5/125 mg potahované tablety
Nemecko	Bosentan Accord 62,5/125 mg Filmtabletten
Dánsko	Bosentan Accord 62,5/125 mg filmovertrukne tabletter
Estónsko	Bosentan Accord
Fínsko	Bosentan Accord 62,5/125 mg tabletti, kalvoosäilytetynen
Francúzsko	BOSENTAN ACCORD 62,5/125 mg comprimé pelliculé
Island	Bosentan Accord 62,5/125 mg filmuðaðar töflur
Taliansko	Bosentan Accord
Litva	Bosentan Accord 62,5/125 mg plėvelė denglos tabletes
Malta	Bosentan Accord 62,5/125 mg Film-coated Tablets
Holandsko	Bosentan Accord 62,5/125 mg filmomhuide tabletten
Nórsko	Bosentan Accord
Portugalsko	Bosentan Accord
Švédsko	Bosentan Accord 62,5/125 mg filmdragerad tablet
Slovensko	Bosentan Accord 62,5/125 mg filmom obalené tablety

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v júni 2021.

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І.

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Bosentan Accord 62,5 mg filmom obalené tablety
Bosentan Accord 125 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 62,5 mg bosentanu (vo forme monohydrátu).

Každá filmom obalená tableta obsahuje 125 mg bosentanu (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Svetlooranžová okrúhla bikonvexná filmom obalená s približným priemerom 6,20 mm s vyrazeným "IB1" na jednej strane a hladká na druhej strane.

Svetlooranžová oválna bikonvexná filmom obalená s približnou dĺžkou 11,00 mm a šírkou 5,00 mm s vyrazeným "IB2" na jednej strane a hladká na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) na zlepšenie záťažovej kapacity a príznakov u pacientov III. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO. Účinnosť bola preukázaná pri:

- Primárnej (idiopatickej a hereditárnej) PAH
- Sekundárnej PAH so sklerodermiou bez významného intersticiálneho pľúcneho ochorenia
- PAH spojenej s vrodeným ľavo-pravým skratom a Eisenmengerovým syndrómom

Isté zlepšenie bolo tiež preukázané u pacientov s PAH II. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO (pozri časť 5.1).

Tablety bosentanu sú indikované tiež na zníženie počtu nových vredov na prstoch u pacientov so systémovou sklerózou a pokračujúcou vredovou chorobou prstov (pozri tiež časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spôsob podávania

Tablety sa užívajú perorálne ráno a večer s jedlom alebo bez jedla. Filmom obalené tablety sa zapijajú vodou.

Dávkovanie

Plúcna artériová hypertenzia

Liečbu má začať a monitorovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou PAH. Súčasťou balenia je karta pre pacienta poskytujúca dôležité bezpečnostné informácie, na ktoré musia pacienti pamätať pred liečbou bosentanom a počas nej.

Dospelí

U dospelých pacientov sa má liečba bosentanom začať dávkou 62,5 mg dvakrát denne počas 4 týždňov, a potom zvýšiť na udržiavaciu dávku 125 mg dvakrát denne. Rovnaké odporúčania platia aj pre opätovné začatie liečby bosentanom po prerušení terapie (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje u pediatrických pacientov preukázali, že plazmatické hladiny bosentanu boli u detí s PAH vo veku od 1 do 15 rokov priemerne nižšie v porovnaní s plazmatickými hladinami u dospelých pacientov a nezvyšovali sa so zvýšením dávky bosentanu nad 2 mg/kg telesnej hmotnosti ani so zvýšením frekvencie dávkovania z dvakrát denne na trikrát denne (pozri časť 5.2). Zvýšenie dávky ani zvýšenie frekvencie dávkovania pravdepodobne nepovedie k ďalšiemu klinickému prínosu.

Na základe týchto farmakokinetických výsledkov, ak sa používa u detí s PAH vo veku 1 rok a starších odporúča sa začiatočná a udržiavacia dávka 2 mg/kg ráno a večer.

Prínos bosentanu v štandardnej liečbe u novorodencov s pretrvávajúcou plúcnou hypertenziou novorodencov (PPHN) nebol preukázaný. Nie je možné uviesť žiadne odporúčania na dávkovanie (pozri časti 5.1 a 5.2).

Postup v prípade klinického zhoršenia PAH

V prípade klinického zhoršenia (napr. skrátenie vzdialenosti pri 6-minútovom teste chôdzou aspoň o 10 % v porovnaní s meraním pred začiatkom liečby) napriek liečbe bosentanom počas minimálne 8 týždňov (cieľová dávka počas minimálne 4 týždňov) sa majú zvážiť alternatívne možnosti liečby. Avšak niektorí pacienti, ktorí nevykazujú žiadnu odozvu po 8 týždňoch liečby bosentanom, môžu priaznivo reagovať po ďalších 4 až 8 týždňoch liečby.

V prípade neskoršieho klinického zhoršenia napriek liečbe bosentanom (t.j. po niekoľkých mesiacoch liečby) sa má liečba opätovne prehodnotiť. Zátťažová kapacita niektorých pacientov, ktorí dobre nereagujú na bosentan v dávke 125 mg dvakrát denne, sa môže mierne zlepšiť, ak sa dávka zvýši na 250 mg dvakrát denne. Má sa starostlivo prehodnotiť pomer prínosu/rizika a vziať do úvahy skutočnosť, že pečenná toxicita je závislá od dávky (pozri časti 4.4 a 5.1).

Ukončenie liečby

S náhlým ukončením liečby bosentanom u pacientov s PAH existujú obmedzené skúsenosti. Nebol pozorovaný žiadny dôkaz akútneho "rebound" efektu. Aby sa však zamedzilo možnému výskytu škodlivého klinického zhoršenia v dôsledku potenciálneho "rebound" efektu, má sa zvážiť postupné znižovanie dávky (polovica dávky počas 3 až 7 dní). V priebehu ukončovania liečby sa odporúča intenzívnejšie sledovanie. Ak sa rozhodne o ukončení liečby bosentanom, musí byť postupné, so súčasným začiatkom alternatívnej liečby.

Systémová skleróza s pokračujúcou vredovou chorobou prstov

Liečbu má začať a monitorovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou systémovou sklerózou.

Súčasťou balenia je karta pre pacienta poskytujúca dôležité bezpečnostné informácie, na ktoré musia pacienti pamätať pred liečbou Bosentan Accord a počas nej.

Dospelí

Liečba tabletami bosentanu sa má začať dávkou 62,5 mg dvakrát denne počas štyroch týždňov, a potom sa má zvýšiť na udržiavaciu dávku 125 mg dvakrát denne. Rovnaké odporúčania platia aj pre opätovné začatie liečby bosentanom po prerušení terapie (pozri časť 4.4).

Skúsenosti z kontrolovaných klinických štúdií sú pre túto indikáciu obmedzené na 6 mesiacov (pozri časť 5.1).

Odozva pacientov na liečbu a potreba pokračujúcej liečby majú byť pravidelne prehodnocované. Má sa dôkladne vyhodnocovať pomer prínosu a rizika, pričom sa zohľadňuje hepatotoxicita bosentanu (pozri časti 4.4 a 4.8).

Pediatrická populácia

Nie sú žiadne údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientov mladších ako 18 rokov. Farmakokinetické údaje pre tablety bosentanu nie sú dostupné pre mladšie deti s touto chorobou.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (t.j. Childovo-Pughovo skóre A) (pozri časť 5.2) nie je potrebná úprava dávky. Bosentan je kontraindikovaný u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou pečeňovou dysfunkciou (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Dávka sa nemusí upravovať ani u dialyzovaných pacientov (pozri časť 5.2).

Starší ľudia

Úprava dávky u pacientov starších než 65 rokov nie je nutná.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Stredne ťažká až ťažká porucha funkcie pečene, t.j. Childovo-Pughovo skóre B alebo C (pozri časť 5.2)
- Hodnoty aminotransferáz pečene, t.j. aspartátaminotransferázy (AST) a/alebo alanínaminotransferázy (ALT) väčšie ako $3 \times$ horná hranica normy (HHN) pred začiatkom liečby (pozri časť 4.4)
- Súbežné užívanie cyklosporínu (pozri časť 4.5)
- Gravidita (pozri časti 4.4 a 4.6)
- Ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivé metódy antikoncepcie (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinnosť bosentanu nebola stanovená u pacientov s ťažkou PAH. Ak sa klinický stav zhorší, má sa zvážiť prechod k terapii, ktorá sa odporúča pri ťažkom stupni ochorenia (napr. epoprostenol) (pozri časť 4.2).

Vyváženosť prínosu/rizika bosentanu nebola stanovená u pacientov I. triedy funkčnej klasifikácie PAH podľa WHO.

Liečba bosentanom sa má začať iba vtedy, ak je systémový systolický krvný tlak vyšší než 85 mmHg.

Funkcia pečene

Zvýšenie aminotransferázy pečene, t.j. aspartátaminotransferázy a alanínaminotransferázy (AST a/alebo ALT) spojené s užívaním bosentanu závisí od dávky. Zmeny hodnôt pečeňových enzýmov sa zvyčajne objavia počas prvých 26 týždňov liečby, ale môžu sa vyskytnúť aj neskôr v priebehu liečby (pozri časť 4.8). Toto zvýšenie môže byť čiastočne dôsledkom kompetitívnej inhibície vylučovania žlčových solí z hepatocytov, ale na výskyte dysfunkcie pečene sa pravdepodobne podieľajú aj iné mechanizmy, ktoré dosiaľ neboli celkom objasnené. Akumulácia bosentanu v hepatocytoch, ktorá vedie k cytolyze s potenciálne ťažkým poškodením pečene, alebo imunologický mechanizmus, nie sú vylúčené. Riziko dysfunkcie pečene môže byť tiež zvýšené, ak sa súbežne s bosentanom podávajú liečivá, ktoré sú inhibítormi exportnej pumpy žlčových solí, napr. rifampicín, glibenklamid a cyklosporín A (pozri časti 4.3 a 4.5), ale k dispozícii sú iba obmedzené údaje.

Hladina aminotransferáz pečene sa musí merať pred začiatkom liečby a následne v mesačných intervaloch počas liečby tabletami bosentanu. Okrem toho sa hladina aminotransferáz pečene musí merať 2 týždne po akomkoľvek zvýšení dávky.	
<u>Odporúčania v prípade zvýšenia ALT/AST</u>	
Hladiny ALT/AST	Odporúčania na liečbu a sledovanie
> 3 a ≤ 5 x HHN	Výsledok má byť potvrdený druhým pečeňovým testom; ak sa výsledok potvrdí, je potrebné individuálne rozhodnúť o pokračujúcej liečbe tabletami bosentanu, prípadne znížiť dávku alebo podávanie bosentanu ukončiť (pozri časť 4.2). V sledovaní hladín aminotransferáz sa má pokračovať najmenej každé 2 týždne. Ak sa hladiny aminotransferáz vrátia k hodnotám pred začiatkom liečby, má sa zvážiť pokračovanie liečby alebo opätovné začatie liečby tabletami bosentanu podľa podmienok popísaných nižšie.
> 5 a ≤ 8 x HHN	Výsledok má byť potvrdený druhým pečeňovým testom; ak sa výsledok potvrdí, liečba sa má ukončiť a najmenej každé 2 týždne sa majú monitorovať hladiny aminotransferáz. Ak sa hladiny aminotransferáz vrátia k hodnotám pred začiatkom liečby, má sa zvážiť opätovné začatie liečby tabletami bosentanu podľa podmienok popísaných nižšie.
> 8 x HHN	Liečba musí byť ukončená a opätovné začatie liečby tabletami bosentanu sa nemá zvažovať.
V prípade sprievodných klinických príznakov poškodenia pečene, t.j. nevoľnosť, vracanie, horúčka, bolesti brucha, žltáčka, neobvyklá apatia alebo únava, syndróm podobný	

chrípke (bolesti kĺbov, svalov, horúčka), **musí byť liečba ukončená a opätovné začatie liečby tabletami bosentanu nie je možné.**

Obnovenie liečby

O obnovení liečby tabletami bosentanu je možné uvažovať iba vtedy, ak potenciálny prínos liečby bosentanom preváži potenciálne riziká a ak sú hladiny pečeňových aminotransferáz v rozmedzí hodnôt pred začiatkom liečby. Odporúča sa konzultácia s hepatológom. Pri obnovení liečby sa musia rešpektovať pokyny opísané v časti 4.2. **Hladiny aminotransferáz sa musia skontrolovať do 3 dní po obnovení liečby, následne po 2 týždňoch a potom podľa odporúčaní uvedených vyššie.**

HHN= Horná hranica normy

Hladina hemoglobínu

Liečba bosentanom bola spojená s dávkovo závislým znížením hladiny hemoglobínu (pozri časť 4.8). Znížené hladiny hemoglobínu v súvislosti s užívaním bosentanu neboli v placebom kontrolovaných štúdiách progresívne a stabilizovali sa po prvých 4-12 týždňoch liečby. Odporúča sa skontrolovať hladinu hemoglobínu pred začiatkom liečby, každý mesiac v priebehu prvých 4 mesiacov liečby, a potom každý štvrtý rok. Ak sa objaví klinicky relevantné zníženie hladiny hemoglobínu, výsledky sa musia vyhodnotiť a musí sa uskutočniť vyšetrovanie s cieľom stanoviť príčinu a potrebu špecifickej liečby. V postmarketingových sledovaniach boli zaznamenané prípady anémie, ktoré si vyžadovali transfúziu erytrocytov (pozri časť 4.8).

Ženy vo fertilnom veku

Vzhľadom na možné zlyhanie hormonálnej antikoncepcie počas liečby bosentanom, ako aj fakt, že počas gravidity sa závažne zhoršuje pľúcna hypertenzia, ako aj na teratogénne účinky pozorované na zvieratách:

- Liečba tabletami bosentanu sa nesmie začať u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nepoužívajú spoľahlivú metódu antikoncepcie a výsledok tehotenského testu pred liečbou nie je negatívny.
- Hormonálna antikoncepcia nesmie byť jediná metóda antikoncepcie počas liečby bosentanom.
- Počas liečby sa odporúča vykonávať tehotenské testy raz za mesiac, aby sa včas zistila gravidita.

Ďalšie informácie sú uvedené v častiach 4.5 a 4.6.

Pľúcna venookluzívna choroba

Pri používaní vazodilatancií (najmä prostacyklínov) u pacientov s pľúcnou venookluzívnou chorobou boli zaznamenané prípady pľúcneho edému. Preto je nutné zvážiť prítomnosť súčasnej venookluzívnej choroby, ak sa pri podávaní bosentanu pacientom s PAH objavia príznaky pľúcneho edému. V postmarketingovom období sa vyskytli zriedkavé prípady pľúcneho edému u pacientov liečených bosentanom so suspektnou diagnózou pľúcnej venookluzívnej choroby.

Pacienti s pľúcnou artériovou hypertenziou so súčasným zlyhaním ľavej komory

U pacientov s pľúcnou hypertenziou a súčasnou dysfunkciou ľavej komory nebola uskutočnená žiadna špeciálna štúdia. Avšak 1 611 pacientov (804 liečených bosentanom a 807 v skupine s placebom) s ťažkým chronickým zlyhaním srdca (CHZS) sa počas priemerne 1,5 roka liečilo v placebom kontrolovanej štúdii (štúdia AC-052-301/302 [ENABLE-1 & 2]).

279

tejto štúdií sa objavil zvýšený výskyt hospitalizácií kvôli CHZS v priebehu prvých 4-8 týždňov liečby bosentanom, ktorý by mohol byť dôsledkom retencie tekutín. Retencia tekutín v tejto štúdií sa prejavila začiatočným zvýšením hmotnosti, zníženou hladinou hemoglobínu a zvýšeným výskytom edému dolných končatín. Na konci štúdie sa neprejavil rozdiel medzi skupinou pacientov liečených bosentanom a pacientov, ktorí dostávali placebo, ani v celkovom počte hospitalizácií kvôli zlyhaniu srdca, ani v mortalite. Preto sa odporúča sledovať pacientov na možné príznaky retencie tekutín (napr. zvyšovanie hmotnosti), najmä ak súčasne trpia ťažkou systolickou dysfunkciou. V prípade výskytu uvedených príznakov sa odporúča začať liečbu diuretikami, alebo ak už sú podávané, zvýšiť ich dávku. U pacientov so známkami retencie tekutín pred začiatkom liečby bosentanom je potrebné zvážiť liečbu diuretikami.

Pľúcna artériová hypertenzia so súčasnou infekciou HIV

Z klinických štúdií sú iba obmedzené skúsenosti s podávaním bosentanu pacientom s PAH so súčasnou infekciou HIV, ktorá je liečená antiretrovirálnymi liekmi (pozri časť 5.1). Štúdia liekových interakcií medzi bosentanom a lopinavirom + ritonavikom u zdravých jedincov ukázala zvýšené plazmatické hladiny bosentanu, s maximálnou hladinou počas prvých 4 dní liečby (pozri časť 4.5). Na začiatku liečby bosentanom u pacientov, ktorí si vyžadujú liečbu ritonavikom potenciovanými inhibítormi proteáz, je najmä v začiatočnej fáze potrebné dôsledne sledovať pacientovu znášanlivosť voči bosentanu, predovšetkým riziko hypotenzie a vykonať testy na funkciu pečene. Zvýšené dlhodobé riziko hepatálnej toxicity a hematologických nežiaducich účinkov nemožno vylúčiť, ak sa bosentan používa v kombinácii s antiretrovirálnymi liekmi. Vzhľadom na možnosť interakcií vzťahujúcich sa najmä na indukčný účinok bosentanu na CYP 450 (pozri časť 4.5), ktoré by mohli ovplyvniť účinnosť antiretrovirálnej liečby, musia byť títo pacienti tiež dôkladne sledovaní s ohľadom na ich HIV infekciu.

Sekundárna pľúcna hypertenzia v súvislosti s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP)

Bezpečnosť a tolerancia bosentanu boli skúmané v 12-týždňovej výskumnej nekontrolovanej štúdií u 11 pacientov s pľúcnou hypertenziou, ktorá vznikla sekundárne v súvislosti so závažnou CHOCHP (stupeň III podľa klasifikácie GOLD). Boli pozorované zvýšenie minútovej ventilácie a pokles saturácie kyslíkom a najčastejším nežiaducim účinkom bolo dypnoe, ktoré rozhodlo o prerušení liečby bosentanom.

Súbežné použitie s inými liečivami

Súbežné užívanie bosentanu a cyklosporínu A je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5). Súbežné užívanie bosentanu s glibenklamidom, flukonazolom a rifampicínom sa neodporúča.

Ďalšie podrobnosti sú uvedené v časti 4.5.

Je nutné vyhnúť sa súbežnému podávaniu bosentanu s inhibítormi CYP3A4 a s inhibítormi CYP2C9 (pozri časť 4.5).

4.5 Liekové a iné interakcie

Bosentan je induktor cytochrómu P 450 (CYP) izoenzýmov CYP2C9 a CYP3A4. *In vitro* získané údaje tiež naznačujú indukciu CYP2C19. Z toho plynie, že pri súbežnom podávaní bosentanu sa plazmatické hladiny látok metabolizovaných týmito izoenzýmami znížia. Je nutné zvážiť možnosť zmeny účinnosti liečiv, ktoré sú týmito izoenzýmami metabolizované. Dávkovanie týchto liekov môže vyžadovať úpravu po začatí, zmene dávky alebo po prerušení súbežnej liečby bosentanom.

Bosentan je metabolizovaný enzýmami CYP2C9 a CYP3A4. Inhibícia týchto izoenzýmov

môže zvýšiť plazmatickú hladinu bosentanu (pozri ketokonazol). Vplyv inhibítorov CYP2C9 na hladinu bosentanu nebol skúmaný. Táto kombinácia sa má používať veľmi opatrne.

Flukonazol a iné inhibítory CYP2C9 a CYP3A4: Súbežné podávanie s flukonazolom, ktorý inhibuje najmä CYP2C9 a do určitej miery aj CYP3A4, môže viesť k výraznému zvýšeniu plazmatických hladín bosentanu. Táto kombinácia sa neodporúča. Z toho istého dôvodu sa s bosentanom neodporúča súbežné podávanie silného inhibítora CYP3A4 (napr. ketokonazolu, itrakonazolu alebo ritonaviru) a inhibítora CYP2C9 (napr. vorikonazolu).

Cyklosporín: súbežné podávanie bosentanu a cyklosporínu A (inhibitor kalcineurínu) je kontraindikované (pozri časť 4.3). Pri ich súbežnom podávaní bola najnižšia nameraná začiatočná hladina bosentanu približne 30krát vyššia ako hladina nameraná pri používaní iba samotného bosentanu. Pri rovnovážnom stave boli plazmatické hladiny bosentanu 3- až 4-krát vyššie ako pri používaní iba samotného bosentanu. Mechanizmus tejto interakcie spočíva s najväčšou pravdepodobnosťou v inhibícii transportným proteínom sprostredkovaného vychytávania bosentanu do hepatocytov cyklosporínom. Krvné hladiny cyklosporínu A (substrát CYP3A4) sa znížili približne o 50 %. Toto je pravdepodobne v dôsledku indukcie CYP3A4 bosentanom.

Takrolimus, sirolimus: súbežné podávanie takrolimu alebo sirolimu a bosentanu u ľudí nebolo skúmané, ale spoločné podávanie takrolimu alebo sirolimu a bosentanu môže spôsobiť zvýšenie plazmatickej hladiny bosentanu rovnako ako súbežné podávanie s cyklosporínom A. Súbežné podávanie bosentanu môže znížiť plazmatickú hladinu takrolimu a sirolimu. Preto sa súbežné podávanie bosentanu a takrolimu alebo sirolimu neodporúča. Pacienti, ktorí vyžadujú podávanie spomínanej kombinácie, musia byť starostlivo sledovaní s ohľadom na výskyt nežiaducich účinkov súvisiacich s bosentanom a musia byť monitorované hladiny takrolimu a sirolimu v krvi.

Glibenklamid: súbežné podávanie bosentanu 125 mg dvakrát denne počas 5 dní znížilo plazmatickú hladinu glibenklamidu (substrát CYP3A4) o 40 % s potenciálne významným znížením hypoglykemického efektu. Plazmatické hladiny bosentanu tiež poklesli o 29 %. Okrem toho bol u pacientov, ktorí sa podrobili súbežnej liečbe glibenklamidom, pozorovaný častejší vzostup hladín aminotransferáz. Glibenklamid a bosentan inhibujú exportnú pumpu žlčových solí, čím by sa dali vysvetliť zvýšené hladiny aminotransferáz. Táto kombinácia nemá používať. Žiadne údaje o liekových interakciách s ostatnými derivátmi sulfonylmočoviny nie sú k dispozícii.

Rifampicín: súbežné podávanie bosentanu 125 mg dvakrát denne počas 7 dní s rifampicínom, silným induktorom CYP2C9 a CYP3A4 9 zdravým jedincom, znížilo plazmatické hladiny bosentanu o 58 %, pričom tento pokles dosahoval u jednotlivcov až 90 %. Ako výsledok možno preto pri súbežnom podávaní bosentanu s rifampicínom očakávať významné zníženie účinku bosentanu. Súbežné používanie rifampicínu a Bosentanu Accord sa neodporúča. Údaje o iných induktoroch CYP3A4, ako napr. karbamazepín, fenobarbital, fenytoín a ľubovník bodkovaný, nie sú dostupné, ale predpokladá sa, že ich súbežné podávanie môže viesť k zníženej systémovej expozícii bosentanu. Klinicky významné zníženie účinnosti nemožno vylúčiť.

Lopinavir + ritonavir (a ďalšie ritonavírom potenciované inhibítory proteáz): súbežné podávanie bosentanu 125 mg dvakrát denne a lopinaviru + ritonaviru 400 + 100 mg dvakrát denne počas 9,5 dňa zdravým dobrovoľníkom viedlo na začiatku podávania k zvýšeniu minimálnych plazmatických koncentrácií bosentanu, ktoré boli 48-násobne vyššie ako pri podaní samotného bosentanu. Na deviaty deň bola plazmatická hladina bosentanu 5-násobne vyššia ako v prípade, keď bol bosentan podávaný samostatne. Táto interakcia je spôsobená pravdepodobne inhibíciou vychytávania bosentanu do hepatocytov, ktoré je sprostredkované transportným proteínom a inhibíciou CYP3A4 ritonavírom a následnou redukciou klirensu bosentanu. Pokiaľ sa bosentan podáva súbežne s lopinavírom + ritonavírom alebo inými

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

ritonavírom potenciovanými inhibítormi proteáz, je potrebné sledovať znášanlivosť pacientov voči bosentanu.

Po 9,5 dňoch súbežného podávania bosentanu, plazmatické expozície lopinavíru a ritonavíru klesli na klinicky nevýznamné hodnoty (o približne 14 % a 17 %, v uvedenom poradí). Aj keď sa nemusí dosiahnuť celková indukcia bosentanom, nemožno vylúčiť ďalší pokles inhibítorov proteáz. Odporúča sa primerané sledovanie liečby HIV. Podobné účinky možno očakávať aj s inými ritonavírom potenciovanými inhibítormi proteáz (pozri časť 4.4).

Iné antiretrovirálne lieky: Vzhľadom na nedostatok údajov nemožno formulovať ďalšie špeciálne odporúčania ohľadom užívania iných dostupných antiretrovirálnych liekov. Pre výraznú hepatotoxicitu nevirapínu, ktorá môže potenciovať pečeňovú toxicitu bosentanu, sa táto kombinácia neodporúča.

Hormonálna antikoncepcia: Súbežné podávanie bosentanu 125 mg dvakrát denne s jednou dávkou perorálneho kontraceptíva obsahujúceho noretisterón 1 mg + etinylestradiol 35 µg počas 7 dní znížilo AUC noretisterónu o 14 % a etinylestradiolu o 31 %. U jednotlivcov však bolo pozorované zníženie expozície až o 56 % pri noretisteróne a o 66 % pri etinylestradiole. Práve preto sa používanie len hormonálnej antikoncepcie ako jedinej metódy antikoncepcie nezávisle od spôsobu aplikácie (t.j. perorálnej, injekčnej, transdermálnej alebo implantabilnej) nepovažuje za spoľahlivú metódu antikoncepcie (pozri časti 4.4 a 4.6).

Warfarín: Súbežné podávanie bosentanu 500 mg dvakrát denne počas 6 dní znížilo plazmatické hladiny S-warfarínu (substrát CYP2C9) o 29 % a R-warfarínu (substrát CYP3A4) o 38 %. Počas klinických štúdií u pacientov s PAH, ktorým boli podávané súbežne bosentan a warfarín, neboli pozorované žiadne klinicky relevantné zmeny INR (International Normalized Ratio) ani nedošlo k zmenám dávky warfarínu (porovnanie vstupných hodnôt s hodnotami na konci klinických štúdií). Okrem toho, zmeny dávkovania warfarínu v priebehu štúdií z dôvodu zmeny INR alebo kvôli nežiaducim účinkom, boli rovnako časté u pacientov liečených bosentanom aj u pacientov s placebom. Na začiatku liečby bosentanom nie je nutné upravovať dávky warfarínu alebo podobných perorálnych antikoagulancií, ale odporúča sa intenzívnejšie sledovanie INR, najmä na začiatku liečby a počas titrácie vyššej dávky.

Simvastatín: Súbežné podávanie bosentanu 125 mg dvakrát denne počas 5 dní znížilo plazmatickú hladinu simvastatínu (substrát CYP3A4) o 34 % a jeho aktívneho metabolitu β-hydroxykyseliny o 46 %. Plazmatické hladiny bosentanu neboli súbežne podávaným simvastatínom ovplyvnené. Má sa zväziť sledovanie hladiny cholesterolu a následná úprava dávky.

Ketokonazol: Súbežné podávanie bosentanu 62,5 mg dvakrát denne počas 6 dní spolu s ketokonazolom, silným inhibítorm CYP3A4, zvýšilo plazmatickú hladinu bosentanu približne 2-násobne. Nie je nutné upravovať dávku bosentanu. Napriek tomu, že neboli vykonané štúdie in vivo, podobné zvýšenie plazmatických hladín bosentanu sa dá očakávať aj s inými silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. itrakonazol alebo ritonavir). V prípade kombinácie s inhibítorm CYP3A4 u pacientov s pomalým metabolizmom CYP2C9 avšak existuje riziko výrazného zvýšenia plazmatických hladín bosentanu, čo môže viesť k možným škodlivým nežiaducim účinkom.

Epoprostenol: Obmedzené údaje získané zo štúdie (AC-052-356 [BREATHE-3]) s 10 pediatrickými pacientmi, ktorí dostali kombináciu bosentanu a epoprostenolu naznačujú, že po jednotlivaj aj opakovanej dávke boli hodnoty C_{max} a AUC bosentanu podobné u pacientov s kontinuálnou infúziou epoprostenolu alebo bez nej (pozri časť 5.1).

Sildenafil: Súbežné podávanie bosentanu 125 mg dvakrát denne (rovnovážny stav) so sildenafilom 80 mg trikrát denne (rovnovážny stav) počas 6 dní u zdravých dobrovoľníkov viedlo k 63% zníženiu AUC sildenafilu a 50% zvýšeniu AUC bosentanu. Súbežné podávanie týchto látok si vyžaduje zvýšenú pozornosť.

Tadalafil: Bosentan (125 mg dvakrát denne) znížil po súbežnom podaní viacerých dávok systémovú expozíciu tadalafilu (40 mg jedenkrát denne) o 42 % a C_{max} o 27 %. Tadalafil neovplyvnil expozíciu (AUC a C_{max}) bosentanu ani jeho metabolitov.

Digoxin: Súbežné podávanie bosentanu 500 mg dvakrát denne počas 7 dní s digoxínom znížilo AUC o 12 %, C_{max} o 9 % a C_{min} digoxínu o 23 %. Mechanizmom tejto interakcie môže byť indukcia P- glykoproteínu. Nie je pravdepodobné, že by táto interakcia mala klinický význam.

Pediatrická populácia

Štúdie interakcií sa vykonali len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (teratogenitu, embryotoxicitu, pozri časť 5.3). Neexistujú žiadne spoľahlivé údaje o užívaní bosentanu u tehotných žien. Stále nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Bosentan je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku

Pred začatím liečby bosentanom u žien vo fertilnom veku je potrebné overiť, že žena nie je tehotná, poskytnúť jej potrebné informácie o spoľahlivých metódach antikoncepcie a poučiť ju, aby začala používať spoľahlivú antikoncepciu. Pacienti a lekári si musia byť vedomí, že v dôsledku potenciálnych farmakokinetických interakcií môže bosentan spôsobiť neúčinnosť hormonálnych kontraceptív (pozri časť 4.5). Preto ženy vo fertilnom veku nesmú používať hormonálnu antikoncepciu (vrátane perorálnej, injekčnej, transdermálnej alebo implantabilnej formy) ako jedinou metódu antikoncepcie, ale musia používať spoľahlivú doplnkovú alebo alternatívnu antikoncepčnú metódu. Pokiaľ sú akékoľvek pochybnosti, ktorá antikoncepcia sa má odporučiť individuálnej pacientke, odporúča sa konzultácia s gynekológom. Vzhľadom na možné zlyhanie hormonálnej antikoncepcie počas liečby bosentanom ako aj fakt, že počas gravidity sa závažne zhoršuje pľúcna hypertenzia, počas liečby bosentanom sa odporúčajú testy gravidity raz za mesiac, ktoré umožnia skorú detekciu gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či bosentan prechádza do ľudského materského mlieka. Dojčenie sa počas liečby bosentanom neodporúča.

Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali testikulárne účinky (pozri časť 5.3). V štúdiu zisťujúcej účinky bosentanu na testikulárne funkcie u mužských pacientov s PAH sa po 3 alebo 6 mesiacoch liečby bosentanom u 8 z 24 pacientov preukázalo zníženie koncentrácie spermií v porovnaní s východiskovými hodnotami, a to najmenej o 42 %. Na základe týchto zistení a predklinických údajov nie je možné vylúčiť, že by bosentan mohol mať u mužov škodlivé účinky na spermatogézu. U chlapcov nie je možné po liečbe bosentanom vylúčiť dlhodobý vplyv na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie skúmajúce priamy vplyv bosentanu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Bosentan môže vyvolať hypotenziu s príznakmi ako závraty, rozmazané videnie alebo synkopy, ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V 20 placebom kontrolovaných štúdiách vykonaných vo viacerých terapeutických indikáciách bolo 2486 pacientov liečených bosentanom v dennej dávke od 100 mg do 2000 mg a 1838 pacientov bolo liečených placebom. Priemerná dĺžka liečby bola 45 týždňov. Nežiaduce reakcie boli definované ako udalosti vyskytujúce sa u minimálne 1 % pacientov liečených bosentanom, vo frekvencii aspoň o 0,5 % častejšie ako u skupiny s placebom. Najčastejšie nežiaduce reakcie sú bolesť hlavy (11,5 %), edém / retencia tekutín (13,2 %), abnormálne funkčné pečeňové testy (10,9 %) a anémia/pokles hladiny hemoglobínu (9,9 %).

Liečba bosentanom sa spájala s dávkovo závislým vzostupom pečeňových aminotransferáz ako aj poklesom hladiny hemoglobínu (pozri časť 4.4).

Nežiaduce reakcie v 20 placebom kontrolovaných štúdiách a počas postmarketingového sledovania s bosentanom sú zoradené podľa častosti výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (nedajú sa určiť z dostupných údajov).

V každej kategórii sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti. Neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely u nežiaducich reakciách medzi celým súborom a jednotlivými schválenými indikáciami.

Trieda orgánových systémov	Častosť výskytu	Nežiaduca reakcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Anémia, pokles hemoglobínu (pozri časť 4.4)
	Menej časté	Trombocytopénia ¹
	Menej časté	Neutropénia, leukopénia ¹
	Neznáme	Anémia alebo pokles hemoglobínu, ktorý si vyžaduje transfúziu červených krviniek ¹
Poruchy imunitného systému	Časté	Hypersenzitívne reakcie (zahŕňajú dermatitídu, svrbenie a vyrážku) ²
	Zriedkavé	Anafylaxia a/alebo angioedém ¹
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy ³
	Časté	Synkopa ^{1,4}
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Palpitácie ^{1,4}
Poruchy ciev	Časté	Sčervenanie, hypotenzia ^{1,4}
Respiračné, hrudné a mediastálne poruchy	Časté	Nosová kongescia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Refluxná choroba pažeráka Hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	Abnormálne funkčné pečeňové testy (pozri časť 4.4)

	Menej časté	Zvýšenie hladiny aminotransferáz spojené s hepatítidou (vrátane možných exacerbácií existujúcej hepatitídy) a/alebo žltackou ¹ (pozri časť 4.4)
	Zriedkavé	Cirhóza pečene, zlyhanie pečene ¹
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Erytém
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Edém, retencia tekutín ⁵
Poruchy oka	Neznáme	Rozmazané videnie

¹ Údaje boli získané z postmarketingového sledovania, frekvencie výskytu sú založené na štatistickom modelovaní údajov z placebom kontrolovaných klinických štúdií.

² Hypersenzitívne reakcie boli hlásené u 9,9 % pacientov liečených bosentanom a 9,1 % pacientov liečených placebom.

³ Bolesť hlavy bola hlásená u 11,5 % pacientov liečených bosentanom a 9,8 % pacientov liečených placebom.

⁴ Tieto typy reakcií môžu tiež súvisieť s prebiehajúcim ochorením.

⁵ Edém alebo retencia tekutín boli hlásené u 13,2 % pacientov liečených bosentanom a 10,9 % pacientov liečených placebom.

Počas postmarketingového obdobia boli hlásené zriedkavé prípady neobjasnenej cirhózy pečene, ktoré sa vyskytovali u polymorbídnych pacientov, ktorí okrem inej terapie dlhodobu užívali bosentan. Hlásené boli aj zriedkavé prípady zlyhania pečene. Tieto prípady len zvyrazňujú potrebu dodržiavať počas liečby bosentanom pravidelné mesačné sledovanie pečeňových funkcií (pozri časť 4.4).

Pediatriká populácia

Nekontrolované klinické štúdie s pediatrickými pacientmi

Bezpečnostný profil v prvej pediatickej nekontrolovanej štúdií vykonanej s filmom obalenými tabletami (BREATHE-3: n = 19, medián veku 10 rokov [rozpätie 3 až 15 rokov], otvorená, bosentan 2 mg/kg dvakrát denne; dĺžka liečby 12 týždňov) bol podobný s bezpečnostným profilom pozorovaným v pivotných štúdiách u dospelých pacientov s PAH. V štúdií BREATHE-3 boli najčastejšími nežiaducimi reakciami sčervenanie (21 %), bolesť hlavy a abnormálne pečeňové testy (každé 16 %). enzýmov.

Súhrnná analýza nekontrolovaných pediatických štúdií vykonaných u PAH s bosentanom, v dávke 32 mg vo forme dispergovateľných tabliet (FUTURE 1/2, FUTURE 3/predĺženie) zahŕňala celkom 100 detí liečených bosentanom v dávke 2 mg/kg dvakrát denne (n = 33), 2 mg/kg trikrát denne (n = 31) alebo 4 mg/kg dvakrát denne (n = 36). Pri zaradení bolo 6 pacientov vo veku medzi 3 mesiacmi až 1 rokom, 15 detí bolo vo veku medzi 1 rokom a menej ako 2 rokmi a 79 detí bolo vo veku medzi 2 rokmi až 12 rokmi. Medián času trvania liečby bol 71,8 týždňa (rozpätie 0,4 až 258 týždňov).

Bezpečnostný profil bol v tejto súhrnnej analýze nekontrolovaných pediatických štúdií podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému v pivotných štúdiách u dospelých pacientov s PAH s výnimkou infekcií, ktoré boli hlásené častejšie ako u dospelých (69,0 % vs 41,3 %). Tento rozdiel v početnosti infekcií môže byť sčasti spôsobený vyšším mediánom času expozície liečby v pediatickom súbore (medián 71,8 týždňov) v porovnaní so súborom dospelých pacientov (medián 17,4 týždňa). Najčastejšími nežiaducimi udalosťami boli infekcie horných dýchacích ciest (25 %), pľúcna (arteriálna) hypertenzia (20 %), nazofaryngitída (17 %), pyrexia (15 %), vracanie (13 %), bronchitída (10 %), bolesti brucha (10 %) a hnačka (10 %). V početnosti

nežiaducích udalostí nebol medzi pacientami staršími a mladšími ako 2 roky žiadny relevantný rozdiel; toto zistenie je však založené len na 21 deťoch mladších ako 2 roky, vrátane 6 pacientov vo veku medzi 3 mesiacmi a 1 rokom. Nežiaduce udalosti pečenej abnormality sa objavili u 9 % pacientov a nežiaduce udalosti anémie/poklesu hemoglobínu u 5 % pacientov.

V randomizovanej placebom kontrolovanej štúdií (FUTURE-4), ktorá bola vykonaná u pacientov s PPHN bolo bosentanom, v dávke 2 mg/kg dvakrát denne vo forme dispergovateľných tabliet, liečených celkom 13 novorodencov (8 pacientov bolo na placebe). Medián času liečby bol 4,5 dňa pri bosentanom (rozpätie 0,5 až 10,0 dní) a 4,0 dní pri placebe (rozpätie 2,5 až 6,5 dňa). Najčastejšími nežiaducimi udalosťami u pacientov liečených bosentanom a u pacientov na placebe boli, v uvedenom poradí: anémia alebo pokles hemoglobínu (7 a 2 pacienti), generalizovaný edém (3 a 0 pacientov) a vracanie (2 a 0 pacientov).

Laboratórne abnormality

Abnormality pečenej testov

V priebehu klinického programu sa obvykle počas prvých 26 týždňov liečby objavilo dávkovo závislé zvýšenie hladín pečenej aminotransferáz, vyvinulo sa postupne a bolo prevažne asymptomatické. V post-marketingovom období boli hlásené zriedkavé prípady cirhózy pečene a zlyhania pečene.

Mechanizmus tohto nežiaduceho účinku nie je jasný. Zvýšená hladina aminotransferáz sa môže vrátiť do normy spontánne počas pokračujúcej liečby udržiavacou dávkou bosentanom alebo po znížení dávky, ale môže byť potrebné aj prerušenie, prípadne ukončenie liečby (pozri časť 4.4).

V 20 integrovaných placebom kontrolovaných štúdiách bolo pozorované zvýšenie pečenej aminotransferáz na $\geq 3 \times \text{HHN}$ u 11,2 % pacientov liečených bosentanom v porovnaní s 2,4 % pacientov liečených placebom. Zvýšenie na ≥ 8 -násobok HHN bolo zaznamenané u 3,6 % bosentanom liečených pacientov a 0,4 % pacientov liečených placebom. U 0,2 % pacientov (5 pacientov) liečených bosentanom a 0,3 % pacientov (6 pacientov) liečených placebom boli zvýšenia hladiny aminotransferáz spojené so zvýšenými hladinami bilirubínu (≥ 2 násobok HHN) bez dôkazu obštrukcie žlčových ciest.

V súhrnnej analýze vykonanej u 100 detí s PAH z nekontrolovaných pediatrických štúdií FUTURE 1/2 a FUTURE 3/predĺženie bolo pozorované zvýšenie pečenej aminotransferáz $\geq 3 \times \text{HHN}$ u 2 % pacientov.

V štúdií FUTURE-4 zahŕňajúcej 13 novorodencov s PPHN liečených bosentanom, v dávke 2 mg/kg dvakrát denne v čase kratšom ako 10 dní (rozpätie 0,5 až 10,0 dní) sa počas liečby bosentanom nevyskytli žiadne prípady zvýšenia pečenej aminotransferázy $\geq 3 \times \text{HHN}$, ale 3 dni po ukončení liečby bosentanom sa vyskytol jeden prípad hepatitídy.

Hemoglobín

V placebom kontrolovaných štúdiách u dospelých bol hlásený pokles hladiny hemoglobínu z počiatočnej hodnoty na hodnotu menej ako 10 g/dl u 8,0 % pacientov liečených bosentanom a u 3,9 % pacientov liečených placebom (pozri časť 4.4).

V súhrnnej analýze vykonanej u 100 detí s PAH z nekontrolovaných pediatrických štúdií FUTURE 1/2 a FUTURE 3/predĺženie bol u 10,0 % pacientov hlásený pokles koncentrácií hemoglobínu z východiskových hodnôt na menej ako 10 g/dl. K poklesu pod 8 g/dl nedošlo.

V štúdií FUTURE-4 sa počas liečby 6 z 13 novorodencov s PPHN liečených bosentanom vyskytol pokles hemoglobínu z východiskových hodnôt v rámci referenčného rozsahu na hodnoty nižšie, ako je spodný limit normálu.

КОПІЯ ВІРНА

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Bosentan bol podaný ako jednotlivá dávka až do 2400 mg zdravým jedincom a až do 2000 mg/deň počas dvoch mesiacov pacientom s iným ochorením než pľúcna hypertenzia. Najčastejšou nežiaducou reakciou bola bolesť hlavy miernej až strednej intenzity.

Masívne predávkovanie môže mať za následok výraznú hypotenziu vyžadujúcu aktívnu kardiovaskulárnu podporu. Počas postmarketingového obdobia bol zaznamenaný jeden prípad predávkovania bosentanom dávkou 10 000 mg, ktorú užil dospelý pacient mužského pohlavia. Prejavili sa u neho príznaky ako nauzea, vracanie, hypotenzia, závraty, potenie a rozmazané videnie. Za podpory tlaku krvi sa stav pacienta do 24 hodín navrátil do pôvodného stavu. Poznámka: bosentan sa neodstraňuje dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné antihypertenzíva
ATC kód: C02KX01

Mechanizmus účinku

Bosentan je duálny antagonist receptoru pre endotelín (ERA) s afinitou pre endotelínový receptor A a B (ETA a ETB). Bosentan znižuje pľúcnu aj systémovú vaskulárnu rezistenciu, čo má za následok zvýšenie minútového objemu srdca bez zvýšenia frekvencie srdca.

Neurohormón endotelín-1 (ET-1) je jedným z najúčinnjších známych vazokonstriktorov a môže tiež podporovať fibrózu, proliferáciu buniek, srdcovú hypertrofiu a remodeláciu a pôsobí prozápalovo.

Tieto účinky sú sprostredkované väzbou endotelínu na ETA a ETB receptory lokalizované v endoteli a v bunkách hladkého svalstva ciev. Hladina ET-1 v tkanivách a plazme je zvýšená pri rôznych kardiovaskulárnych poruchách a chorobách spojivových tkanív vrátane PAH, sklerodermie, akútneho a chronického zlyhania srdca, ischémie myokardu, systémovej hypertenzie a aterosklerózy, čo naznačuje patogénnu úlohu ET-1 pri týchto ochoreniach. Pri PAH a zlyhaní srdca v neprítomnosti antagonizmu endotelínového receptora zvýšená hladina ET-1 silne koreluje so závažnosťou a prognózou týchto ochorení.

Bosentan súťaží s väzbou ET-1 a iných ET peptidov na obidva ETA a ETB receptory, s mierne zvýšenou afinitou k ETA receptorom ($K_i = 4,1-43$ nanomolov) než k ETB receptorom ($K_i = 38-730$ nanomolov). Bosentan je špecifický antagonist ET receptorov, pričom sa neviaže na iné receptory.

Účinnosť

Zvieracie modely

Na zvieracích modeloch pľúcnej hypertenzie dlhodobé perorálne podávanie bosentanu znižovalo pľúcnu vaskulárnu rezistenciu a zvrátilo pľúcnu vaskulárnu a pravokomorovú hypertrofiu. V zvieracom modeli pľúcnej fibrózy znižoval bosentan ukládanie kolagénu v pľúcach.

Účinnosť u dospelých pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou

Uskutočnili sa dve randomizované, dvojito zaslepené, multicentrické, placebom kontrolované štúdie s 32 (štúdia AC-052-351) a 213 (štúdia AC-052-352, [BREATHE-1]) dospelými pacientmi III.-IV. triedy PAH podľa funkčnej klasifikácie WHO (primárna pľúcna hypertenzia alebo sekundárna pľúcna hypertenzia, najmä pri sklerodermii). Po 4 týždňoch liečby bosentanom v dávke 62,5 mg dvakrát denne boli udržiavacie dávky sledované v týchto štúdiách 125 mg dvakrát denne v AC-052-351 a 125 mg dvakrát denne a 250 mg dvakrát denne v AC-052-352.

Bosentan bol pridaný k aktuálnej terapii pacientov, ktorá mohla obsahovať kombináciu antikoagulancií, vazodilatancií (napr. blokátorov kalciových kanálov), diuretik, kyslíka a digoxínu, ale nie epoprostenolu. Kontrolná skupina dostala k aktuálnej terapii placebo.

Primárnym kritériom hodnotenia každej štúdie bola zmena vzdialenosti v teste 6-minútovej chôdze v 12. týždni v prvej štúdii a v 16. týždni v druhej štúdii. V oboch testoch malo liečenie bosentanom za následok významné zvýšenie záťažovej kapacity. Placebom korigované predĺženie vzdialenosti chôdze oproti vstupným hodnotám v zmysle primárneho kritéria hodnotenia každej štúdie bolo 76 metrov ($p = 0,02$; t-test), resp. 44 metrov ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U test). Rozdiely medzi skupinami so 125 mg dvakrát denne a s 250 mg dvakrát denne neboli štatisticky významné, ale existoval trend smerom ku zlepšeniu záťažovej kapacity v skupine liečenej dávkou 250 mg dvakrát denne.

Pri dvojito zaslepenej liečbe u časti pacientov bolo zlepšenie v teste predĺženia vzdialenosti chôdze zreteľné po 4 týždňoch liečby, zjavné po 8 týždňoch a udržalo sa až do 28. týždňa.

V retrospektívnej analýze respondérov založenej na zmenách v teste vzdialenosti chôdze podľa funkčnej klasifikácie WHO a v dýchavičnosti u 95 pacientov randomizovaných na liečbu bosentanom 125 mg dvakrát denne v placebom kontrolovaných štúdiách bolo zistené, že v 8. týždni sa u 66 pacientov prejavilo zlepšenie, 22 bolo stabilizovaných a u 7 pacientov sa prejavilo zhoršenie. Z 22 pacientov stabilizovaných v 8. týždni sa u 6 prejavilo zlepšenie v týždňoch 12/16 a u 4 sa v porovnaní so vstupnými hodnotami výkon zhoršil. Zo 7 pacientov, u ktorých sa prejavilo zhoršenie v 8. týždni, sa u 3 v týždňoch 12/16 výkon zlepšil a u 4 nastalo zhoršenie v porovnaní so vstupným meraním.

Invazívne hemodynamické parametre boli hodnotené iba v prvej štúdii. Liečba bosentanom viedla k významnému zvýšeniu srdcového indexu spojeného s významným znížením pľúcneho artériového tlaku, pľúcnej vaskulárnej rezistencie a stredného tlaku pravej predsene.

Pri liečbe bosentanom bolo pozorované zníženie príznakov PAH. Miera dyspnoe počas testu chôdze sa u pacientov liečených bosentanom zlepšila. V štúdii AC-052-352 bolo 92 % z 213 pacientov klasifikovaných podľa vstupných hodnôt ako III. trieda podľa funkčnej klasifikácie WHO a 8 % ako trieda IV. Liečba bosentanom viedla ku zlepšeniu triedy funkčnej klasifikácie WHO u 42,4 % pacientov (placebo 30,4 %). Celková zmena triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO v priebehu oboch štúdií bola výrazne lepšia medzi pacientmi liečenými bosentanom v porovnaní s pacientmi liečenými placebom. V 28. týždni bola liečba bosentanom spojená s výrazným znížením podielu klinického zhoršenia v porovnaní s placebom (10,7 % oproti 37,1 %; $p = 0,0015$).

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej, placebom kontrolovannej štúdii (AC-052-364 [EARLY]) dostávalo 185 pacientov s PAH funkčnej triedy II podľa WHO (s priemernou vzdialenosťou v 6-minútovom teste chôdze 435 metrov) najskôr 62,5 mg bosentanu dvakrát denne počas 4 týždňov a následne počas 6 mesiacov buď 125 mg bosentanu dvakrát denne ($n = 93$) alebo placebo ($n = 92$). Zaradení boli pacienti s dosiaľ neliečenou PAH ($n = 156$) alebo liečení stabilnou dávkou sildenafilu ($n = 29$). Primárnymi

cieľovými ukazovateľmi boli percentuálna zmena pľúcnej vaskulárnej rezistencie (PVR) oproti začiatku a zmena vzdialenosti 6-minútového testu chôdze po 6 mesiacoch od začiatku v porovnaní s placebom. Tabuľka nižšie uvádza výsledky analýz definovaných v protokole.

	PVR (dyn. sec/cm ⁵)		6-minútový test chôdze - vzdialenosť (m)	
	Placebo (n=88)	Bosentan (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Začiatok; aritmetický priemer (smerodajná odchýlka)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Zmena oproti začiatku; aritmetický priemer (smerodajná odchýlka)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Účinok liečby	-22,6 %		19	
Interval spoľahlivosti (95 % IS)	-34, -10		-4, 42	
p-hodnota	< 0,0001		0,0758	

PVR – pľúcna vaskulárna rezistencia

Liečba bosentanom preukázala v porovnaní s placebom redukcii miery klinického zhoršenia, definovaného ako kombinovaný parameter zložený z progresie príznakov, hospitalizácie v dôsledku PAH a úmrtia (proporcionálne zníženie rizika 77 %, 95% IS 20-94 %, p = 0,0114). Hlavnou zložkou preukázaného liečebného účinku bolo zlepšenie parametra progresie príznakov. V skupine liečenej bosentanom sa vyskytla len jedna hospitalizácia súvisiaca so zhoršením PAH, kým v skupine s placebom sa vyskytli tri hospitalizácie. Počas 6 mesiacov dvojito zaslepenej štúdie sa v každej zo skupín vyskytlo len jedno úmrtie, preto nemožno v súvislosti s ovplyvnením prežívania formulovať žiadne závery.

Dlhodobé údaje boli získané od 173 pacientov, ktorí boli liečení bosentanom v kontrolovanej fáze a/alebo u ktorých bola zmenená liečba z placeba na bosentan v otvorenom predĺžení štúdie EARLY. Priemerná dĺžka užívania bosentanu bola $3,6 \pm 1,8$ roka (do 6,1 rokov), pričom 73 % pacientov bolo liečených najmenej 3 roky a 62 % pacientov bolo liečených najmenej 4 roky. Počas otvoreného predĺženia štúdie mohli pacienti s PAH užívať doplnkovú liečbu. Väčšina pacientov bola diagnostikovaná s idiopatickou alebo dedičnou PAH (61 %). Celkovo 78 % pacientov ostalo v II. stupni PAH podľa funkčnej klasifikácie WHO. V treťom roku prežilo 90 % a v štvrtom roku 85 % pacientov podľa Kaplanovej- Majerovej krivky mortality. Zároveň u 88 % a 79% pacientov sa v týchto časových intervaloch nezaznamenalo zhoršenie PAH (definované ako celková mortalita, transplantácia pľúc, átrialna septostómia alebo začiatok intravenózne alebo subkutánnej liečby prostanooidmi). Podiel predchádzajúcej liečby placebom v dvojito zaslepenej štúdií alebo podiel ostatných liečiv v otvorenom predĺžení štúdie nie je známy.

V prospektívnej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií (AC- 052-405 [BREATHE-5]) dostávali pacienti s PAH III. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO a Eisenmengerovým syndrómom združeným s vrodenými srdcovými chybami bosentan 62,5 mg dvakrát denne počas 4 týždňov, potom 125 mg dvakrát denne počas ďalších 12 týždňov (n = 37, z ktorých 31 malo primárne pravoľavý, obojsmerný skrat). Primárnym cieľom bolo ukázať, že bosentan nespôsobil zhoršenie hypoxémie. [A1] Po 16 týždňoch sa priemerná saturácia kyslíkom u skupiny liečenej bosentanom zvýšila o 1,0 % (95% IS -0,7-2,8 %) v porovnaní so skupinou s placebom (n = 17), čo názorne dokazuje, že bosentan nespôsobil zhoršenie hypoxémie. Priemerná pľúcna vaskulárna rezistencia sa významne znížila u skupiny liečenej bosentanom (s prevažujúcim účinkom pozorovaným u časti pacientov s obojsmerným vnútroštrcovým skratom.). Po 16 týždňoch bolo priemerné placebom korigované predĺženie vzdialenosti pri 6-minútovom

teste chôdze 53 metrov ($p = 0,0079$), čo odráža zlepšenie záťažovej kapacity. Dvadsaťšesť pacientov pokračovalo v užívaní bosentanu v 24 týždňovom otvorenom predĺžení (AC-052-409) štúdie BREATHE-5 (priemerné trvanie liečby $24,4 \pm 2,0$ týždňa) a účinnosť sa vo všeobecnosti udržala.

Otvorená, nekomparatívna štúdia (AC-052-362 [BREATHE-4]) bola vykonaná u 16 pacientov s PAH III. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO a s infekciou HIV. Pacienti boli liečení bosentanom $62,5$ mg dvakrát denne počas 4 týždňov a následne 125 mg dvakrát denne počas ďalších 12 týždňov. Po 16 týždňoch liečby nastalo oproti východiskovej hodnote významné zlepšenie v 6-minútovom teste chôdze: pri priemernej začiatkovej hodnote $332,6$ metrov bolo priemerné predĺženie vzdialenosti $91,4$ metrov ($p < 0,001$). Nemožno vyvodit' žiadny formálny záver týkajúci sa účinkov bosentanu na účinnosť antiretrovirálnych liekov (pozri tiež časť 4.4).

Nie sú známe žiadne štúdie, ktoré by poukazovali na priaznivé účinky liečby bosentanom na prežívanie. Napriek tomu bolo dlhodobé prežívanie zaznamenané u všetkých 235 pacientov, ktorí boli liečení bosentanom v 2 pilotných placebom kontrolovaných štúdiách (AC-052-351 a AC-052-352) a/alebo v ich dvoch nekontrolovaných, otvorených predĺženiach. Priemerné trvanie liečby bosentanom bolo $1,9 \pm 0,7$ rokov (min. 0,1 roka; max. 3,3 roka), pričom pacienti boli sledovaní priemerne $2,0 \pm 0,6$ roka. Väčšina pacientov mala diagnostikovanú primárnu pľúcnu hypertenziu (72 %) a bola v III. triede podľa funkčnej klasifikácie WHO (84 %). V celej tejto populácii bolo predpokladané prežívanie podľa Kaplanovej-Meierovej metódy 93 % po 1 roku a 84 % po 2 rokoch od začiatku liečby bosentanom. Prežívanie bolo horšie v podskupine pacientov so sekundárnou pľúcnu hypertenziou pri systémovej skleróze. Hodnoty mohli byť ovplyvňované tým, že u 43 z 235 pacientov sa liečba začala epoprostenolom.

Štúdie uskutočnené u detí s pľúcnou artériovou hypertenziou BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentan, filmom obalene tablety, bol hodnotený v otvorenej nekontrolovanej štúdii u 19 pediatrických pacientov s PAH vo veku 3 až 15 rokov. Táto štúdia bola v prvom rade určená ako farmakokinetická štúdia (pozri časť 5.2). Pacienti mali primárnu pľúcnu hypertenziu (10 pacientov) alebo PAH súvisiacu s kongenitálnou srdcovou chybou (9 pacientov) a na začiatku štúdie boli zaradení podľa funkčnej klasifikácie WHO do stupňa II ($n = 15, 79 \%$) alebo stupňa III ($n = 4, 21 \%$). Podľa hmotnosti boli pacienti rozdelení do 3 skupín, z ktorých každá užívala počas 12 týždňov dávku bosentanu približne 2 mg/kg dvakrát denne. Polovica pacientov v každej skupine bola už liečená intravenózne podávaným epoprostenolom a dávka epoprostenolu zostala konštantná po celú dobu trvania štúdie.

Hemodynamické parametre boli merané u 17 pacientov. Srdcový index sa oproti vstupným hodnotám zvýšil priemerne o $0,5$ l/min/m², pľúcny artériový tlak sa znížil priemerne o 8 mmHg a PVR sa znížila priemerne o 389 dyn·s·cm⁻⁵. Tieto hemodynamické zlepšenia oproti vstupným hodnotám boli podobné pri súbežnom podávaní epoprostenolu alebo bez súbežného podávania epoprostenolu. Zmeny parametrov záťažovej kapacity v 12. týždni oproti vstupným hodnotám boli veľmi variabilné a žiadna z nich nebola významná.

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

FUTURE 1 bola otvorenou, nekontrolovanou štúdiou, ktorá sa uskutočnila s bosentanom vo forme dispergovateľných tabliet podávaných v udržiavacej dávke 4 mg/kg dvakrát denne 36 pacientom vo veku od 2 do 11 rokov. Štúdia bola primárne navrhnutá ako farmakokinetická štúdia (pozri časť 5.2). Na začiatku štúdie mali pacienti idiopatickú (31 pacientov [86 %]) alebo familiárnu (5 pacientov [14 %]) PAH a boli zaradení podľa funkčnej klasifikácie WHO do stupňa II ($n = 23, 64 \%$) alebo stupňa III ($n = 13, 36 \%$). V štúdii FUTURE 1 bola stredná doba expozície hodnotenej liečby $13,1$ týždňa (rozsah: $8,4$ až $21,1$). 33 z týchto pacientov bola poskytnutá pokračujúca liečba bosentanom vo forme dispergovateľných tabliet v dávke 4 mg/kg dvakrát denne v nekontrolovanej predĺženej fáze štúdie FUTURE 2 po strednú dobu celkového trvania liečby $2,3$ roka (rozsah: $0,2$ až $5,0$ rokov). Na začiatku štúdie FUTURE 1 užívalo 9 pacientov epoprostenol. U 9 pacientov bola počas štúdie novo začatá liečba špecifická pre PAH. Odhad neprítomnosti zhoršenia PH (úmrtie, transplantácia pľúc alebo

hospitalizácia kvôli zhoršeniu PAH) podľa Kaplan-Meiera po 2 rokoch bol 78,9 %. Odhad celkového prežitia podľa Kaplan-Meiera po 2 rokoch bol 91,2 %.

FUTURE 3 (AC-052-373)

V tejto otvorenej, randomizovanej štúdií s 32 mg bosentanu vo forme dispergovateľných tabliet bolo 64 detí so stabilnou PAH vo veku od 3 mesiacov do 11 rokov randomizovaných do skupiny liečenej 24 týždňov bosentanom v dávke 2 mg/kg dvakrát denne (n = 33) alebo 2 mg/kg trikrát denne (n = 31). 43 detí (67,2 %) bolo vo veku ≥ 2 roky až 11 rokov, 15 detí (23,4 %) bolo vo veku od 1 do 2 rokov a 6 detí (9,4 %) bolo vo veku od 3 mesiacov do 1 roka. Štúdia bola primárne navrhnutá ako farmakokinetická štúdia (pozri časť 5.2), pričom cieľové parametre účinnosti boli len exploratívne. Etiológia PAH, podľa klasifikácie „Dana Point“, zahŕňala idopatickú PAH (46 %), dedičnú PAH (3 %), PAH súvisiacu s korektívnym chirurgickým zákrokom na srdci (38 %) a PAH súvisiacu s kongenitálnym ochorením srdca spojenú so systémovými-pľúcnymi skratkami, vrátane Eisenmengerovho syndrómu (13 %). Na začiatku liečby hodnoteným liečivom boli pacienti zaradení podľa funkčnej klasifikácie WHO do stupňa I (n = 19, 29 %), stupňa II (n = 27, 42 %) alebo stupňa III (n = 18, 28 %). Pri vstupe do štúdie boli pacienti liečení liekmi proti PAH (najčastejšie inhibítorom fosfodiesterázy typu 5 [sildenafil] samotným [35,9 %], bosentanom samotným [10,9 %] a kombináciou bosentanu, iloprostu a sildenafilu [10,9 %]) a v priebehu štúdie pokračovali vo svojej liečbe PAH.

Na začiatku štúdie bola menej ako polovica zaradených pacientov (45,3 % = [29/64]) liečená bosentanom samotným, nekombinovaným s ďalšími liekmi proti PAH. Počas 24 týždňov hodnotenej liečby 40,6 % (26/64) zostalo na monoterapii bosentanom bez toho, aby u nich došlo k zhoršeniu. Analýza celkovej zahrnutej populácie (64 pacientov) preukázala, že väčšina zostala počas doby liečby prinajmenšom stabilná (t. j. bez zhoršenia) na základe nepediatrického špecifického funkčného hodnotenia podľa WHO (97 % dvakrát denne, 100 % trikrát denne) a na základe lekárovho celkového klinického dojmu (94 % dvakrát denne, 93 % trikrát denne). Odhad neprítomnosti zhoršenia PAH (úmrtie, transplantácia pľúc alebo hospitalizácia kvôli zhoršeniu PAH) podľa Kaplan-Meiera po 24 týždňoch bol 96,9 % v skupine s podávaním dvakrát denne a 96,7 % v skupine s podávaním trikrát denne.

Pri podávaní dávky 2 mg/kg trikrát denne v porovnaní s dávkou 2 mg/kg dvakrát denne nebol preukázaný žiadny klinický prínos.

Štúdia uskutočnená u novorodencov s pretrvávajúcou pľúcnou hypertenziou novorodencov (PPHN):

FUTURE 4 (AC-052-391)

Išlo o dvojité zaslepenú, placebom kontrolovanú randomizovanú štúdiu u predčasne narodených alebo v termíne narodených novorodencov (gestačný vek 36 až 42 týždňov) s PPHN. Pacienti so suboptimálnou odpoveďou na inhalovaný oxid dusnatý (iNO) napriek najmenej 4 hodinám kontinuálnej liečby boli liečení bosentanom vo forme dispergovateľných tabliet v dávke 2 mg/kg dvakrát denne (N = 13) alebo placebom (N = 8) podávaným nazogastrickou sondou ako prídavná liečba k iNO do kompletného vysadenia iNO alebo do zlyhania liečby (definované ako potreba extrakorporálnej membránovej oxygenácie [ECMO] alebo nasadenia alternatívneho pľúcneho vazodilatátora) počas maximálne 14 dní. Stredná doba expozície hodnotenej liečby bola 4,5 (rozsah: 0,5 až 10,0) dní v skupine liečenej bosentanom a 4,0 (rozsah: 2,5 až 6,5) dní v skupine liečenej placebom.

Výsledky u tejto populácie nenaznačili dostatočný prínos bosentanu:

- stredná doba do úplného vysadenia iNO bola 3,7 dňa (95 % medze intervalu spoľahlivosti [CLs] 1,17, 6,95) pri bosentane a 2,9 dňa (95 % CLs 1,26, 4,23) pri placebe (p = 0,34).
- stredná doba do úplného vysadenia mechanickej ventilácie bola 10,8 dňa (95 % CLs 3,21, 12,21 dňa) pri bosentane a 8,6 (95 % CLs 3,71, 9,66 dňa) pri placebe (p = 0,24).
- pri jednom pacientovi v skupine liečenej bosentanom došlo k zlyhaniu liečby (potreba ECMO podľa definície v protokole), čo bolo stanovené na základe zvyšujúcich sa

hodnôt oxygenačného indexu počas 8 hodín po prvej dávke hodnoteného liečiva. Tento sa počas 60 dní následného pozorovania uzdravil.

Kombinácia s epoprostenolom

Kombinácia bosentanu a epoprostenolu bola sledovaná v dvoch štúdiách: AC-052-355 (BREATHE-2) a AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 bola multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená placebom kontrovaná štúdia bosentanu verzus placebo u 33 pacientov so závažnou PAH, ktorí dostávali súbežne epoprostenol. AC-052-356 bola otvorená, nekontrovaná štúdia, v ktorej počas 12 týždňov 10 z 19 pediatrických pacientov dostávalo súbežne bosentan a epoprostenol. Bezpečnostný profil kombinácie sa nelíšil od profilu očakávaného u každej zložky a kombinovaná liečba bola dobre znášaná deťmi a dospelými. Klinický prínos kombinácie nebol preukázaný.

Systémová skleróza s vredovou chorobou prstov

Boli uskutočnené dve randomizované, dvojito zaslepené, multicentrické a placebom kontrované štúdie u 122 (štúdia AC-052-401, [RAPIDS-1]) a 190 (štúdia AC-052-331, [RAPIDS-2]) dospelých pacientov so systémovou sklerózou a vredovou chorobou prstov (buď pretrvávajúce vredy prstov, alebo údaj o vredoch prstov v priebehu predchádzajúceho roka). V štúdiu AC-052-331 museli mať pacienti aspoň jeden nedávno vzniknutý vred na prste a počas obidvoch štúdií muselo mať 85 % pacientov vznikajúci vred na prste na začiatku. Po 4 týždňoch liečby bosentanom v dávke 62,5 mg dvakrát denne bola sledovaná udržiavacia dávka v obidvoch štúdiách 125 mg dvakrát denne. Dĺžka dvojito zaslepenej liečby bola v štúdiu AC-052-401 16 týždňov a v štúdiu AC-052-331 24 týždňov.

Pôvodná liečba systémovej sklerózy a vredov na prstoch bola prípustná, ak ostali bez zmeny najmenej počas jedného mesiaca predchádzajúceho začiatku liečby a v priebehu trvania dvojito zaslepenej štúdie.

Počet nových vredov prstov od začiatku do ukončenia štúdie bol primárnym kritériom hodnotenia pre obidve štúdie. V priebehu štúdie liečba bosentanom viedla v porovnaní s placebom ku zníženiu výskytu nových vredov prstov. V štúdiu AC-052-401 sa v priebehu 16 týždňov dvojito zaslepenej liečby v skupine pacientov liečených bosentanom objavilo v priemere 1,4 nových vredov na prstoch oproti 2,7 nových vredov na prstoch v skupine s placebom ($p = 0,0042$). V štúdiu AC-052-331 v priebehu 24 týždňov dvojito zaslepenej liečby boli zhodné údaje pre nové vredy na prstoch 1,9, resp. 2,7 ($p = 0,0351$). V obidvoch štúdiách boli pacienti na bosentane menej náchylní k vzniku viacpočetných nových vredov na prstoch v priebehu štúdie a dlhšie trvalo, než sa každý nasledujúci vred rozvinul, než tomu bolo u pacientov v skupine s placebom. Účinok bosentanu na zníženie počtu nových vredov na prstoch bol viac zrejmy u pacientov s viacpočetnými vredmi na prstoch.

Ani v jednej z obidvoch štúdií sa nepozoroval žiadny účinok bosentanu na rýchlosť vyhojenia vredov na prstoch.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

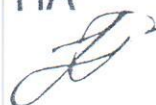
Farmakokinetické vlastnosti bosentanu boli dokumentované najmä u zdravých osôb. Obmedzené údaje u pacientov ukazujú, že vplyv bosentanu u dospelých pacientov s PAH je približne 2-krát väčší než u dospelých zdravých osôb.

U zdravých osôb vykazuje bosentan farmakokinetiku závislú od dávky a času. Klírens a distribučný objem sa znižujú so zvýšenými intravenóznymi dávkami a stúpajú s časom. Po perorálnom podaní je systémová dostupnosť úmerná dávke až po dávku 500 mg. Pri vyšších perorálnych dávkach sa zvyšuje C_{max} a AUC menej než úmerne dávke.

Absorpcia

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



U zdravých osôb je absolútna biologická dostupnosť bosentanu približne 50 % a nie je ovplyvnená potravou. Maximálna plazmatická hladina sa dosiahne v priebehu 3-5 hodín.

Distribúcia

Bosentan je výrazne viazaný (> 98 %) na plazmatické proteíny, najmä albumín. Bosentan nepreniká do erytrocytov.

Distribučný objem (V_{ss}) asi 18 litrov bol stanovený po intravenózne dávke 250 mg.

Biotransformácia a eliminácia

Po jednorazovej intravenózne dávke 250 mg bol klírens 8,2 l/h. Terminálny polčas eliminácie ($t_{1/2}$) je 5,4 hodiny.

Pri viacnásobnom dávkovaní sa plazmatické hladiny bosentanu postupne znižujú až na 50-65 % pôvodnej hodnoty stanovenej po podaní jednorazovej dávky. Toto zníženie je pravdepodobne dôsledkom autoindukcie metabolických pečenejých enzýmov. Rovnovážny stav bol dosiahnutý v priebehu 3-5 dní.

Bosentan je eliminovaný žlčou po metabolizácii v pečeni izoenzýmami CYP2C9 a CYP3A4 cytochrómu P450. Menej než 3 % perorálne podanej dávky sa nachádzajú v moči.

Bosentan vytvára tri metabolity a iba jeden z nich je farmakologicky účinný. Tento metabolit sa vylučuje prevažne nezmenený žlčou. U dospelých pacientov je systémová dostupnosť aktívneho metabolitu väčšia než u zdravých osôb. U pacientov so známkami cholestázy môže byť systémová dostupnosť aktívneho metabolitu zvýšená.

Bosentan je induktor CYP2C9 a CYP3A4 a možno tiež CYP2C19 a P-glykoproteínu. *In vitro* bosentan inhibuje exportnú pumpu žlčových solí v kultúrach hepatocytov.

In vitro údaje preukázali, že bosentan nemal relevantný inhibičný vplyv na testované izoenzýmy CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Preto sa pod vplyvom bosentanu neočakáva zvyšovanie plazmatickej hladiny liečiv metabolizovaných týmito izoenzýmami.

Farmakokinetika u osobitných skupín

Na základe skúmaného rozmedzia každého parametra sa neočakáva, že farmakokinetika bosentanu bude v dospeljej populácii relevantne ovplyvnená pohlavím, hmotnosťou, rasou alebo vekom.

Deti

Farmakokinetika bola u pediatrických pacientov hodnotená v 4 klinických štúdiách (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 a FUTURE-4, pozri časť 5.1). Vzhľadom na obmedzené údaje u detí mladších ako 2 roky je farmakokinetika v tejto vekovej kategórii stále nedostatočne charakterizovaná.

Štúdia AC-052-356 (BREATHE-3) hodnotila farmakokinetiku jednorazových a opakovaných perorálnych dávok liekovej formy filmom obalených tabliet bosentanu u 19 detí vo veku od 3 do 15 rokov s PAH, pričom dávkovanie záviselo od telesnej hmotnosti 2 mg/kg dvakrát denne. V tejto štúdiu expozícia bosentanu sa znížila s časom spôsobom konzistentným so známymi autoindukčnými vlastnosťami bosentanu. Stredné hodnoty AUC (CV%) bosentanu u pediatrických pacientov liečených 31,25; 62,5 alebo 125 mg dvakrát denne boli 3496 (49), 5428 (79) a 6124 (27) ng·h/ml v danom poradí a boli nižšie než hodnota 8 149 (47) ng·h/ml pozorovaná u dospelých pacientov s PAH, ktorí boli liečení dávkou 125 mg dvakrát denne. V rovnovážnom stave systémová dostupnosť u pediatrických pacientov vážiach 10-20 kg

20–40 kg a >40 kg tvorila 43 %, 67 % a 75 % v danom poradí, systémovej dostupnosti u dospelých.

V štúdiu AC-052-365 (FUTURE 1) boli podávané dispergovateľné tablety u 36 detí s PAH vo veku 2–11 rokov. Nepozorovala sa žiadna dávková úmernosť, rovnovážne plazmatické hladiny bosentanu a AUC boli podobné pri perorálnych dávkach 2 a 4 mg/kg. AUC_{τ} bol 3,577 ng·h/ml pri dávke 2 mg/kg dvakrát denne a 3,371 ng·h/ml pri dávke 4 mg/kg dvakrát denne. Priemerná expozícia bosentanu u týchto pediatrických pacientov predstavovala približne polovicu expozície u dospelých pacientov pri udržiavacej dávke 125 mg dvakrát denne, ale preukázala značné prekrytie s expozíciou u dospelých pacientov.

V štúdiu AC-052-373 [FUTURE 3], využívajúcej dispergovateľné tablety, bola expozícia bosentanu u pacientov liečených dávkou 2 mg/kg dvakrát denne porovnateľná s expozíciou v štúdiu FUTURE 1. V celkovej populácii (n = 31) viedla dávka 2 mg/kg dvakrát denne k dennej expozícii 8535 ng·h/ml; AUC_{τ} bola 4268 ng·h/ml (CV: 61 %). U pacientov vo veku od 3 mesiacov do 2 rokov bola denná expozícia 7879 ng·h/ml; AUC_{τ} bola 3939 ng·h/ml (CV: 72 %). U pacientov vo veku od 3 mesiacov a 1 rokom (n = 2) bola AUC_{τ} 5914 ng·h/ml (CV: 85 %) a u pacientov vo veku od 1 do 2 rokov (n = 7) bola AUC_{τ} 3507 ng·h/ml (CV: 70 %). U pacientov vo veku viac ako 2 roky (n = 22) bola denná expozícia 8820 ng·h/ml; AUC_{τ} bola 4410 ng·h/ml (CV: 58 %). Dávkovanie bosentanu 2 mg/kg trikrát denne expozíciu nezvyšovalo, denná expozícia bola 7275 ng·h/ml (CV: 83 %, n = 27).

Na základe zistení v štúdiách BREATHE-3 a FUTURE 1 a FUTURE 3 sa javí, že expozícia bosentanu dosahuje u pediatrických pacientov *plateau* pri nižších dávkach ako u dospelých a že dávky vyššie ako 2 mg/kg dvakrát denne (4 mg/kg dvakrát denne alebo 2 mg/kg trikrát denne) u pediatrických pacientov nedosiahnu vyššiu expozíciu bosentanu.

V štúdiu AC-052-391 [FUTURE 4] uskutočnenej u novorodencov sa koncentrácie bosentanu počas prvého dávkovacieho intervalu pomaly a kontinuálne zvyšovali, čo viedlo k nízkej expozícii (AUC_{0-12} v plnej krvi: 164 ng·h/ml, n = 11). V rovnovážnom stave AUC_{τ} v plnej krvi bola 6165 ng·h/ml (CV: 133 %, n = 7), čo sa podobá na expozíciu pozorovanú u dospelých pacientov s PAH liečených 125 mg dvakrát denne, pričom sa berie do úvahy distribučný pomer krv/plazma 0,6.

Dôsledky týchto záverov ohľadom hepatotoxicity nie sú známe. Pohlavie a súbežné používanie intravenózne podaného epoprostenolu nemajú významný vplyv na farmakokinetiku bosentanu.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s mierne porušenou funkciou pečene (Childovo-Pughovo skóre A) neboli vo farmakokinetike pozorované žiadne podstatné zmeny. V rovnovážnom stave bola hodnota AUC bosentanu o 9 % vyššia a hodnota AUC aktívneho metabolitu Ro 48-5033 o 33 % vyššia u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

Vplyv stredne ťažkej poruchy funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B) na farmakokinetiku bosentanu a jeho primárneho metabolitu Ro 48-5033 bol skúmaný v štúdiu, ktorá zahŕňala 5 pacientov s pľúcnou hypertenziou s pridruženou portálnou hypertenziou a poruchou pečenej funkcie (Childovo-Pughovo skóre B) a 3 pacientov s PAH z iných príčin a normálnou funkciou pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene Childovo-Pughovo skóre B bola priemerná (95% IS) AUC bosentanu v rovnovážnom stave 360 (212-613) ng·h/ml, t.j. 4,7-krát vyššia a priemerná (95% IS) AUC aktívneho metabolitu Ro 48-5033 bola 106 (58,4-192) ng·h/ml, t.j. 12,4-krát vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou pečene (bosentan: priemerná [95 % IS] AUC : 76,1 [9,07-638] ng·h/ml; Ro 48-5033: priemerná [95% IS] AUC 8,57 [1,28-57,2] ng·h/ml). Hoci počet zaradených pacientov bol obmedzený a vysoko variabilný, tieto údaje naznačujú značné zvýšenie expozície bosentanu a jeho primárneho metabolitu Ro 48-5033 u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B).

Farmakokinetika bosentanu sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie pečene Childovo-Pughovo skóre C. Bosentan je kontraindikovaný u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene, t. j. Childovo-Pughovo skóre B alebo C (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15-30 ml/min) sa plazmatická hladina bosentanu znížila približne o 10 %. Plazmatické hladiny metabolitov bosentanu sa u týchto pacientov zvýšili asi dvojnásobne v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa úprava dávky nevyžaduje. Neexistuje špecifická klinická skúsenosť s pacientmi podstupujúcimi dialýzu. Na základe fyzikálno-chemických vlastností a vysokého stupňa väzby na plazmatické proteíny sa neočakáva, že by bosentan bol vo významnej miere odstránený z cirkulácie dialýzou (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Dvojiročná štúdia karcinogenity u myší ukázala zvýšený kombinovaný výskyt hepatocelulárnych adenómov a karcinómov u samcov, nie však u samíc, s plazmatickými hladinami asi 2-krát až 4-krát vyššími než plazmatické hladiny, ktoré sa dosiahli pri liečebnej dávke u ľudí. U potkanov vyvolalo perorálne podávanie bosentanu počas 2 rokov nízke, významné zvýšenie kombinovaného výskytu tyreoidných folikulárnych bunkových adenómov a karcinómov u samcov, nie však u samíc, s plazmatickými hladinami asi 9-krát až 14-krát vyššími než plazmatické hladiny, ktoré sa dosiahli pri liečebnej dávke u ľudí. Bosentan bol negatívny v testoch genotoxicity. U potkanov bola bosentanom vyvolaná mierna tyreoidná hormonálna dysbalancia. Nedokázalo sa však, že by bosentan ovplyvňoval tyreoidné funkcie (tyroxín, TSH) u ľudí.

Vplyv bosentanu na mitochondriálne funkcie nie je známy.

Ukázalo sa, že bosentan je teratogénny u potkanov pri plazmatických hladinách viac ako 1,5krát vyšších než plazmatické hladiny, ktoré boli dosiahnuté v liečebnej dávke u ľudí. Teratogénne účinky vrátane malformácie hlavy a tváre a veľkých ciev boli závislé od dávky. Podobné typy malformácií pozorované s inými antagonistami ET receptora a u myší s vyradenými ET receptormi naznačujú skupinový účinok. U žien vo fertilnom veku sa musia prijať príslušné preventívne opatrenia (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.6).

S chronickým podávaním antagonistov endotelinového receptora hlodavcom sa spája rozvoj testikulárnej tubulárnej atrofie a zhoršenie fertility.

V štúdiách fertility u samcov a samíc potkanov, nebol pozorovaný žiadny vplyv na počet spermíí, motilitu a životnosť, ani na schopnosť páriť sa alebo na plodnosť, pri 21-násobných respektíve 43-násobných plazmatických hladinách než sú očakávané liečebné hladiny u ľudí. Neexistoval ani žiadny nežiaduci vplyv na vývoj embrya pred nidáciou alebo na nidáciu.

Mierne zvýšená incidencia testikulárnej tubulárnej atrofie bola pozorovaná u potkanov, ktorým sa podával bosentan perorálne v dávkach 125 mg/kg/deň (asi štvornásobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí [maximum recommended human dose - MRHD] a najnižšej testovacej dávky) počas dvoch rokov, avšak nie v dávkach až 1500 mg/kg/deň (asi 50-násobok MRHD) počas 6 mesiacov. V štúdiu toxicity na juvenilných potkanoch, kde potkany dostávali bosentan od 4. dňa po vrhu až do dospelosti, boli po odstavení pozorované znížené absolútne hmotnosti semenníkov a nadsemenníkov a znížené počty spermíí v nadsemenníkoch. Hladina, pri ktorej sa nepozorujú žiadne účinky (NOAEL), bola 21-násobkom (21 dní po vrhu) a 2,3-násobkom (69 dní po vrhu) ľudskej terapeuticko

Avšak 21 dní po vrhu neboli po 7-násobku (samce) a 19-násobku (samice) ľudskej terapeuticko

expozície zistené žiadne účinky na celkový vývoj, rast, zmyslové a kognitívne funkcie, reprodukčné schopnosti. V dospelosti (69 dní po vrhu) neboli účinky bosentanu zistené pri 1,3-násobku (samce) a 2,6-násobku (samice) terapeutické expozície u detí s PAH.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

kukuričný škrob
škrob, predželatinovaný (kukuričný)
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)
povidón
stearát horečnatý

Obal tablety:

hypromelóza
triacetín
mastenec
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Al/Al blistre
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

PVC/PE/PVDC-Al blistre
Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/Al blister a PVC/PE/PVDC-Al blistre s obsahom 14 filmom obalených tabliet.


Bosentan Accord 62,5 mg filmom obalené tablety sú dostupné v škatuľkách obsahujúcich 14, 56 alebo 112 filmom obalených tabliet.

Bosentan Accord 125 mg filmom obalené tablety sú dostupné v škatuľkách obsahujúcich 56 alebo 112 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Taśmowa 7
02-677 Varšava
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Bosentan Accord 62,5 mg filmom obalené tablety: 58/0064/15-S
Bosentan Accord 125 mg filmom obalené tablety: 58/0065/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. marec 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2021

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. *[Signature]*