

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пулмохиперта 125 mg филмирани таблетки
Pulmohyperta 125 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 125 mg бозентан (като *Креолонидрид*)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № *20140133*

Разрешение № *11-25645* / *23-04-2014*

Одобрение №

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Светло оранжеви, елипсовидни, двойноизпъкнали филмирани таблетки с дължина 11 mm и дебелина 4.1 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Пулмонална артериална хипертония

Лечението трябва да бъде назначавано и проследявано само от лекар с опит в лечението на белодробната артериална хипертония.

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

Педиатрична популация

При педиатрични пациенти на възраст от 2 години нагоре оптималната поддържаща доза не е установена при добре контролирани проучвания. Независимо от това, педиатрични фармакокинетични данни показват, че средните плазмени концентрации на бозентан при деца са по-ниски, отколкото при възрастни пациенти и не се повишават при повишаване на дозата на



Пулмохиперта над 2 mg/kg телесно тегло два пъти дневно (вж. точка 5.2 Фармакокинетични свойства). Въз основа на тези фармакокинетични резултати е малко вероятно по-високите дози да бъдат по-ефективни и не може да се изключи формално по-голяма честота на нежеланите реакции след повишаване на дозата при малки деца. Няма проведено клинично проучване за сравняване на съотношението ефикасност/безопасност при 2 mg/kg до 4 mg/kg телесно тегло два пъти дневно при деца.

Има ограничен клиничен опит при педиатрични пациенти под 2-годишна възраст.

Лечение в случай на клинично влошаване на БАХ

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

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

Спиране на лечението

Опитът с рязкото спиране на Пулмохиперта е ограничен. Не са наблюдавани доказателства за остър ребаунд. Все пак, за да се предотврати възможната поява на увреждащо клинично влошаване поради потенциалния ребаунд ефект, трябва да се мисли за постепенно намаляване на дозата (намаляване дозата наполовина за 3 до 7 дни). За периода на спиране на лечението се препоръчва интензивно проследяване. Ако е взето решение да се прекрати лечението с Пулмохиперта, това трябва да стане постепенно, докато се въвежда алтернативната терапия.

Особени групи пациенти

Дозировка при чернодробно увреждане

При пациенти с леко чернодробно увреждане (т.е. Child-Pugh клас А) не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2 Фармакокинетични свойства). Пулмохиперта е противопоказан при пациенти с умерена до тежка чернодробна дисфункция (вж. точки 4.3 Противопоказания, 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и 5.2 Фармакокинетични свойства).

Дозировка при бъбречно увреждане

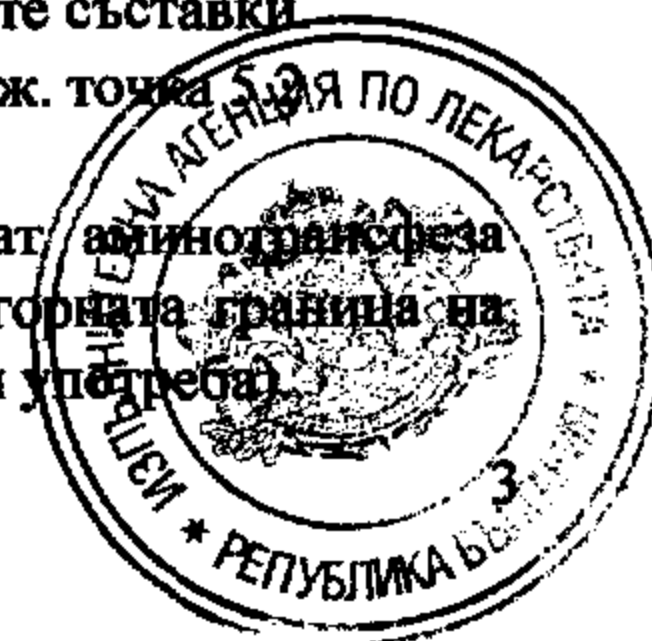
При пациенти с бъбречно увреждане не се налага коригиране на дозата. Не се налага коригиране на дозата при пациенти, подлежащи на диализа (вж. точка 5.2 Фармакокинетични свойства).

Дозировка при пациенти в старческа възраст

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

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някоя от помощните съставки
- Умерено до тежко чернодробно увреждане, т.е. Child-Pugh клас В или С (вж. точка 5.2 Фармакокинетични свойства).
- Основни стойности на чернодробните аминотрансфери, т.е. аспартат аминотрансфераза (АСАТ) и/или аланин аминотрансфераза (АЛАТ), по-високи от 3 пъти горната граница на нормата (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).



- Едновременна употреба на циклоспорин А (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).
- Бременност (вж. точки 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и 4.6 Бременност и кърмене).
- Жени с детероден потенциал, които не използват надеждни методи за контрацепция (вж. точки 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие и 4.6 Бременност и кърмене).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефикасността на Пулмохиперта при пациенти с тежка белодробна артериална хипертония не е доказана. Ако клиничното състояние се влошава (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение), трябва да се обсъди преминаване към терапия, препоръчвана за тежката фаза на заболяването (напр. епопростенол).

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

Пулмохиперта трябва да бъде започнат, само ако системното систолично кръвно налягане е по-високо от 85 mmHg.

Не е доказано, че Пулмохиперта има благоприятен ефект върху нарастването на съществуващи дигитални язви.

Чернодробна функция

Свързаното с бозентан повишаване на чернодробните аминотрансферази, т.е. аспартат и аланин аминотрансферази (АСАТ и/или АЛАТ), е дозозависимо. Промените в чернодробните ензими обикновено възникват през първите 16 седмици от лечението (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции). Тези покачвания може да се дължат частично на конкурентното потискане на елиминацията на жлъчните соли от хепатоцитите, но вероятно във възникването на чернодробната дисфункция са включени и други механизми, които не са напълно установени. Не е изключена акумулацията на бозентан в хепатоцитите, водеща до цитоллиза с възможно тежко увреждане на черния дроб, както и имунологичен механизъм. Рискът от чернодробна дисфункция може да се повиши и при едновременното приемане на бозентан с лекарствени продукти, които са инхибитори на експортната помпа за жлъчни соли, напр. рифампицин, глибенкламид и циклоспорин А (вж. точки 4.3 Противопоказания и 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие), но данните за това са ограничени.

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

Препоръки в случай на повишени АЛАТ / АСАТ

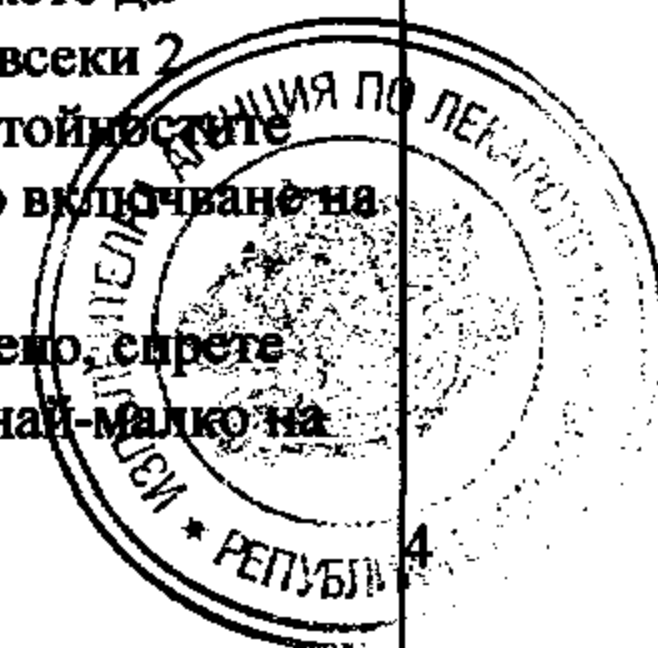
Нива на АСАТ / АЛАТ Препоръки за лечение и проследяване

> 3 и ≤ 5 × ГН

Потвърдете с друго чернодробно изследване; ако е потвърдено, трябва да се реши, на индивидуална база, дали да се продължи по възможност с намалена доза Пулмохиперта или да се спре прилагането на Пулмохиперта (вж. Точка 4.2 Дозировка и начин на приложение). Продължете да проследявате нивата на аминотрансферазите най-малко на всеки 2 седмици. Ако нивата на аминотрансферазите се върнат до стойностите преди лечението, обсъдете продължаването или повторното включване на Пулмохиперта според описаните по-долу условия.

> 5 и ≤ 8 × ГН

Потвърдете с друго чернодробно изследване; ако е потвърдено, спрете лечението и проследявайте нивата на аминотрансферазите най-малко на



> 8 × ГГН

всеки 2 седмици. Ако нивата на аминотрансферазите се върнат до стойностите преди лечението, обсъдете повторното включване на Пулмохиперта според описаните по-долу условия.

Лечението трябва да бъде спряно и да не се обсъжда повторно включване на Пулмохиперта.

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

Повторно включване на лечението

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

ГГН = Горна граница на нормата

Концентрация на хемоглобин

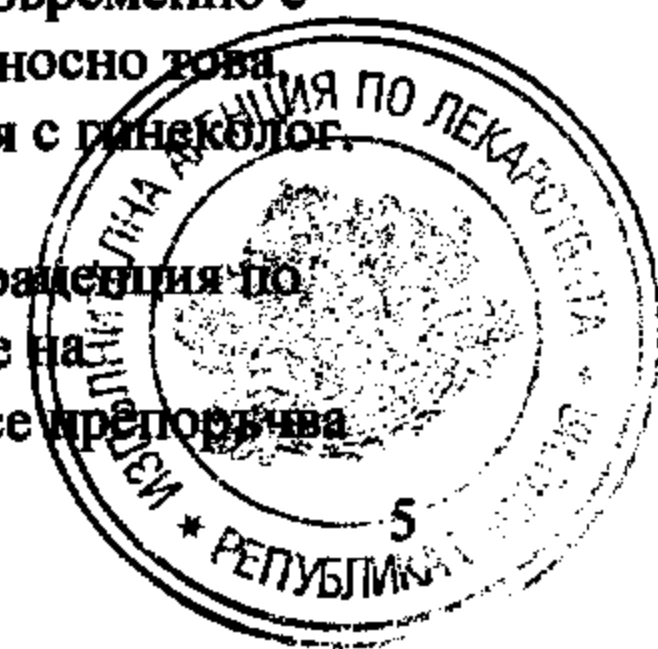
Лечението с бозентан е било свързано с дозозависимо понижение на концентрацията на хемоглобина (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции). При плацебо контролирани проучвания свързаното с бозентан понижение на концентрацията на хемоглобина не се е задълбочавало, а се е стабилизирало след първите 4–12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

Жени с детероден потенциал

Лечението с Пулмохиперта не трябва да бъде започвано при жени с детероден потенциал, освен ако те не използват надеждна контрацепция (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие) и резултатът от теста за бременност преди лечението не е отрицателен (вж. точка 4.6 Бременност и кърмене).

Преди започване на лечение с Пулмохиперта при жени със запазен детероден потенциал трябва да се провери, че не е налице бременност, трябва да се дадат подходящи съвети относно надеждни методи за контрацепция, като трябва да се започне и прилагането на подходяща контрацепция. Пациентите и лекарите, предписващи лечението, трябва да знаят, че поради възможни фармакокинетични взаимодействия Пулмохиперта може да предизвика неефикасност на хормоналната контрацепция (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие). Поради това жените с детероден потенциал не трябва да прилагат хормоналната контрацепция (вкл. перорални, инжекционни, трансдермални и имплантируеми лекарствени форми) като единствен метод за контрацепция, а трябва да ползват едновременно с това надеждни алтернативни методи на контрацепция. Ако съществува съмнение относно това какъв съвет да се даде на конкретен пациент, трябва да му се препоръча консултация с гинеколог.

Поради съществуващата вероятност от неуспех от прилагането на хормонална контрацепция по време на лечение с Пулмохиперта и като се има предвид рискът от тежко влошаване на белодробната хипертония при бременност, по време на лечението с Пулмохиперта се препоръчва



да се правят ежемесечни тестове за бременност с цел ранно откриване на бременността.

Белодробна венооклузивна болест

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

Пациенти с белодробна артериална хипертония и съпътстваща левокамерна недостатъчност

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

Белодробна артериална хипертония, свързана с HIV инфекция

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

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

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

Едновременна употреба с други лекарствени продукти



Глибенкламид: Пулмохиперта не трябва да се използва едновременно с глибенкламид, поради увеличения риск от повишаване на чернодробните аминотрансферази (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие). При пациентите, при които се налага антидиабетично лечение, трябва да се използва алтернативен антидиабетичен лекарствен продукт.

Флуконазол: едновременната употреба на Пулмохиперта с флуконазол не се препоръчва (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие). Въпреки че липсват изследвания, тази комбинация може да доведе до голямо повишаване на плазмените концентрации на бозентан.

Рифампицин: едновременното прилагане на Пулмохиперта с рифампицин не се препоръчва (вж. Точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Едновременното прилагане на Пулмохиперта както с инхибитор на CYP3A4, така и с инхибитор на CYP2C9, трябва да се избягва (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

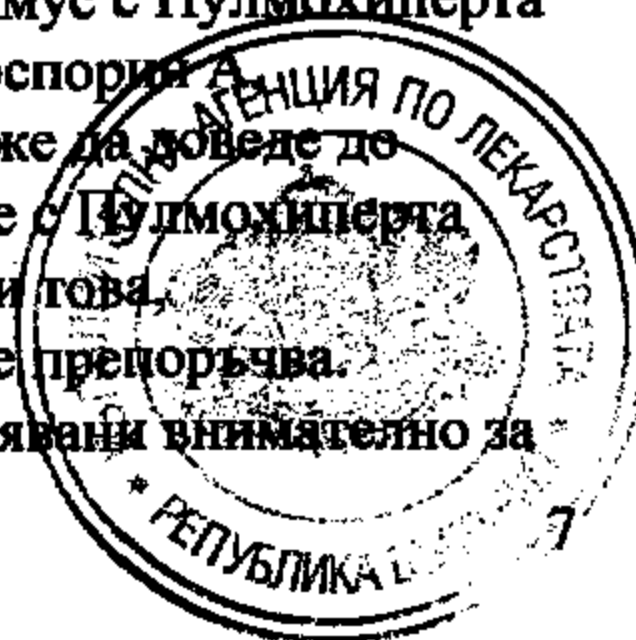
Бозентан е индуктор на цитохром P450 (CYP) изоензимите CYP2C9 и CYP3A4. Данните *in vitro* предполагат и индукция на CYP2C19. Следователно, плазмените концентрации на веществата, които се метаболизират от тези изоензими, ще бъдат понижени при едновременното прилагане на Пулмохиперта. Трябва да се има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

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

Комбинацията трябва да бъде използвана с повишено внимание. Едновременното прилагане с флуконазол, който потиска главно CYP2C9, но до известна степен и CYP3A4, може да доведе до голямо повишаване на плазмените концентрации на бозентан. Комбинацията не се препоръчва. По същата причина не се препоръчва едновременното прилагане на Пулмохиперта както с мощен инхибитор на CYP3A4 (като кетоназол, итраконазол или ритонавир), така и с инхибитор на CYP2C9 (като вориконазол).

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

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



нежелани реакции, свързани с Пулмохиперта, и за плазмените концентрации на такролимус и сиролимус.

Глибенкламид: едновременното прилагане с бозентан 125 mg два пъти дневно в продължение на 5 дни понижава плазмените концентрации на глибенкламид (субстрат на CYP3A4) с 40%, с възможно значително намаляване на хипогликемичния ефект. Плазмените концентрации на бозентан също се понижават с 29%. Освен това, при пациентите, получаващи комбинирана терапия, се наблюдава по-голяма честота на повишаване на аминотрансферазите. Както глибенкламидът, така и бозентанът потиска експортната помпа на жлъчните соли, което би могло да обясни повишените аминотрансферази. В контекста на това, тази комбинация не трябва да се използва (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Няма налични данни за лекарствените взаимодействия с другите сулфанилурейни препарати.

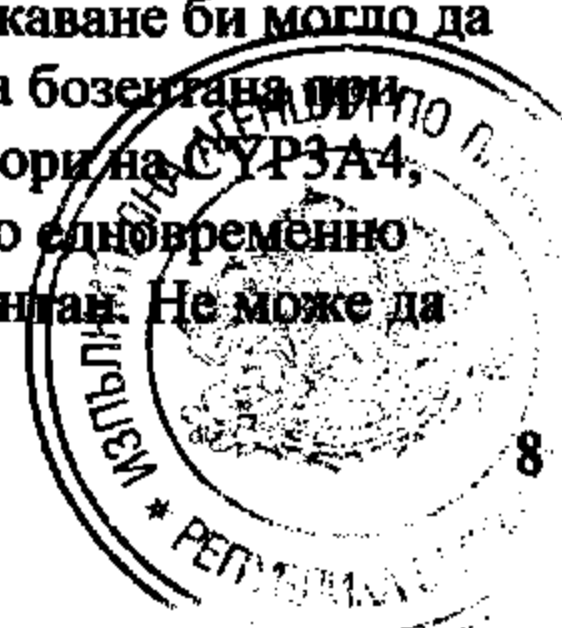
Хормонални контрацептиви: едновременното прилагане на бозентан 125 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни с единична доза перорален контрацептив, съдържащ норетистерон 1 mg + етинил естрадиол 35 µg, намалява площта под кривата (AUC – Area Under the Curve) на норетистерон и етинил естрадиол, съответно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

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

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

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

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



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

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

Дигоксин: едновременното прилагане в продължение на 7 дни на бозентан 500 mg два пъти дневно с дигоксин намалява площта под кривата (AUC – Area Under the Curve), максималната (C_{max}) и минималната (C_{min}) концентрация на дигоксина съответно до 12 %, 9 % и 23 %. Механизмът на това взаимодействие може да бъде индукция на Р-гликопротеина. Няма вероятност това взаимодействие да бъде от клинична значимост.

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

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

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

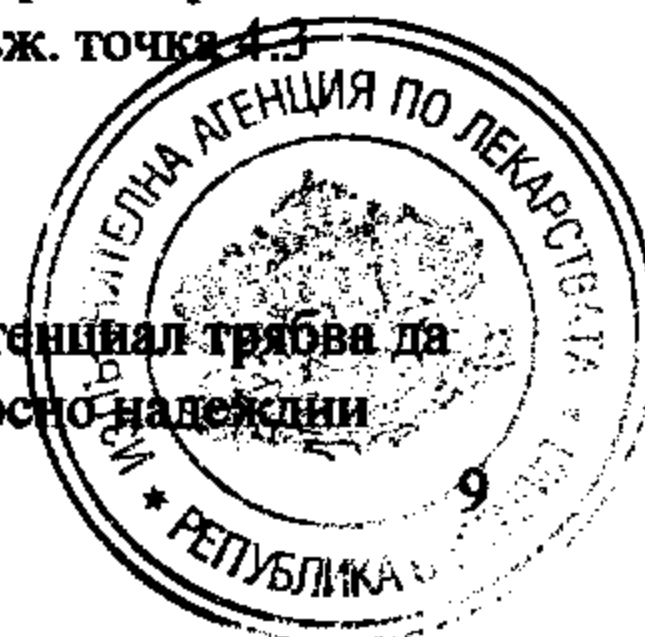
4.6 Бременност и кърмене

Бременност

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

Употреба при жени с детероден потенциал

Преди започване на лечение с Пулмохиперта при жени със запазен детероден потенциал трябва да се провери, че не е налице бременност, трябва да се дадат подходящи съвети относно надеждни



методи за контрацепция, като трябва да се започне и прилагането на подходяща контрацепция. Пациентите и лекарите, предписващи лечението, трябва да знаят, че поради възможни фармакокинетични взаимодействия, Пулмохиперта може да направи неефективни хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие). Поради това, жените с детероден потенциал не трябва да използват хормоналните контрацептиви (в това число перорални, инжекционни, трансдермални или под формата на импланти) като единствен метод на контрацепция, а да използват допълнителен или алтернативен надежден метод на контрацепция. Ако съществува съмнение относно това какъв съвет да се даде на конкретен пациент, трябва да му се препоръча консултация с гинеколог. Поради съществуващата вероятност от неуспех от прилагането на хормонална контрацепция по време на лечение с Пулмохиперта и като се има предвид рискът от тежко влошаване на белодробната хипертония при бременност, по време на лечението с Пулмохиперта се препоръчва да се правят ежемесечни тестове за бременност с цел ранно откриване на бременността.

Употреба по време на кърмене

Не е известно дали бозентан се излъчва в майчиното мляко при хора. Не се препоръчва да се кърми по време на лечение с Пулмохиперта.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са правени проучвания за ефекта на Пулмохиперта върху способността за шофиране и работа с машини. Пулмохиперта може да причини замаяност, която би могла да наруши способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При 20 плацебо контролирани проучвания, проведени при различни терапевтични показания, общо 2,486 пациенти са приемали бозентан в дневна доза от 100 mg до 2000 mg и 1,838 пациенти са приемали плацебо. Средната продължителност на лечението е била 45 седмици. Най-често съобщените нежелани лекарствени реакции (които възникват при най-малко 1 % от приемащите бозентан пациенти и с честота поне 0,5 % по-голяма от тази на приемащите плацебо пациенти) са главоболие (11,5 % срещу 9,8 %), оток/задръжка на течности (13,2 % срещу 10,9 %), абнормни изследвания за чернодробна функция (10,9 % срещу 4,6 %) и анемия/понижен хемоглобин (9,9 % срещу 4,9 %).

Лечението с бозентан е било свързано с дозозависимо повишаване на чернодробните аминотрансфери и понижаване на концентрацията на хемоглобина (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Нежеланите лекарствени реакции/нежелани ефекти при 20 плацебо контролирани проучвания с бозентан са степенувани по честота, като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$).

Съобщенията от пост-маркетинговия опит са представени с курсив в категории по честота, въз основа на честотата на нежеланите лекарствени реакции, съобщени при 20 плацебо контролирани проучвания с бозентан.

Категориите по честота не вземат под внимание други фактори като различна продължителност на проучването, предварително съществуващи заболявания и изходни характеристики на пациента. Във всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Не са наблюдавани клинично значими разлики в нежеланите лекарствени реакции между общата база данни и одобрените показания.

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани реакции
------------------------------	---------	------------------



Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Анемия, понижен хемоглобин (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)
	С неизвестна честота ¹	Анемия или понижаване на хемоглобина, което понякога налага преливане на червени кръвни клетки
	Нечести	Тромбоцитопения
	Нечести	Неутропения, левкопения
Нарушения на имунната система	Чести	Реакции на свръхчувствителност (включващи дерматит, сърбеж или обрив) ²
	Редки	Анафилаксия и/или ангиоедем
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие ³
	Чести	Синкоп ⁴
Сърдечни нарушения	Чести	Палпитации ⁴
Съдови нарушения	Чести	Зачервяване
	Чести	Хипотония ⁴ ,
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гастроезофагеална рефлуксна болест Диария



Хепато-билиарни нарушения	Много чести	Абнормни чернодробни функционални тестове (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)
	Нечести	Повишени аминотрансферази, свързани с хепатит и/или жълтеница (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)
	Редки	Цироза на черния дроб, чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток, задръжка на течности ⁵

¹От наличните данни не може да бъде направена оценка.

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

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

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

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

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

Неконтролирани проучвания при педиатрични пациенти с БАХ (AC-052-356 [BREATHE-3]; AC-052-365 [FUTURE 1])

Профилът на безопасност при тази група (BREATHE-3: n = 19, бозентан 2 mg/kg два пъти дневно; продължителност на лечение 12 седмици; FUTURE 1: n = 36, бозентан 2 mg/kg два пъти дневно за 4 седмици, последвано от 4 mg/kg два пъти дневно; продължителност на лечение 12 седмици) е подобен на този, наблюдаван при основни проучвания при възрастни пациенти с БАХ. При BREATHE-3 най-честите нежелани събития са зачервяване (21 %), главоболие и абнормни чернодробни функционални тестове (16 % всяка). При FUTURE 1, най-честите нежелани събития са инфекции (33 %) и коремна болка/дискомфорт (19 %). Няма случаи на повишени чернодробни ензими при проучването FUTURE 1.

Лабораторни отклонения

Отклонения в чернодробните изследвания

По време на клиничната програма, дозозависимите повишения на чернодробните аминотрансферази обикновено са възниквали през първите 26 седмици от лечението.



обикновено са се развивали постепенно и са били главно асимптомни. По време на пост-маркетинговия период са съобщени редки случаи на цироза и недостатъчност на черния дроб

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

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

Хемоглобин

Понижаване на концентрацията на хемоглобина под 10 g/dL от началото на проучването е съобщено при 8,0 % от приемащите бозентан пациенти и при 3,9 % от приемащите плацебо пациенти (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Контакти:

Изпълнителна агенция по лекарствата.

България

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

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

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



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антихипертензивни лекарства, АТС код: C02KX01.

Механизъм на действие

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

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

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

Ефикасност

Модели на животни

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

Ефикасност при възрастни пациенти с белодробна артериална хипертония

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

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



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

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

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

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

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

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



	БСС (dyn.sec/cm ⁵)		Ходене 6 минути, Разстояние (м)	
	Плацебо (n=88)	Бозентан (n=80)	Плацебо (n=91)	Бозентан (n=86)
Изходно ниво (BL); средно (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Промяна спрямо BL; средно SD	128 (465)	69 (475)	8 (79)	11 (74)
Ефект от лечение	22,6%		19	
95% доверителни граници	34, 10		4,42	
p-стойност	< 0,0001		0,0758	

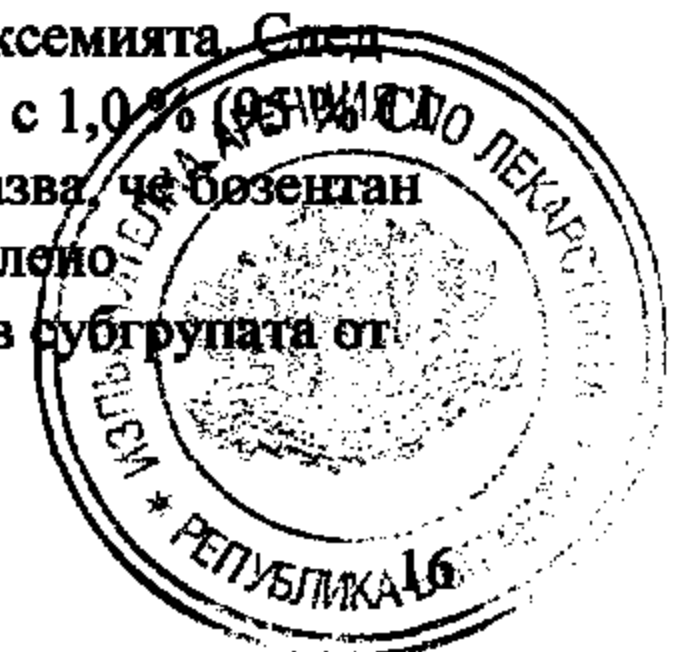
БСС= белодробно съдово съпротивление

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

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

Сравнителният принос на предхождащото лечение с плацебо в на двойно-сляпата фаза и на други лекарства, започнати по време на фазата на отворено продължение на проучването, не е известен.

В проспективно, мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване (AC-052-405 [BREATHE-5]) пациентите с белодробна артериална хипертония, функционален клас III по СЗО, и физиология на Айзенменгер, свързана с вродено сърдечно заболяване, са получавали бозентан 62,5 mg два пъти дневно за 4 седмици, след което 125 mg два пъти дневно за още 12 седмици (n = 37, от които 31 са имали предимно десено към ляво двупосочен шънт). Основната цел е да се докаже, че бозентан не влошава хипоксемията. След 16 седмици в групата на бозентан средната кислородна сатурация се повишава с 1,0 % (95% ДИ - 0,7 %- 2,8 %), в сравнение с групата на плацебо (n = 17 пациенти), което показва, че бозентан не влошава хипоксемията. Средното белодробно съдово съпротивление е намалено значително в групата на бозентан (като преобладаващият ефект е наблюдаван в субгрупата от



пациенти с двойно насочващ интракардиален шънт). След 16 седмици средното плацебо-коригирано повишаване на изминатото разстояние с ходене за 6 минути е 53 метра ($p = 0,0079$), което показва подобряване на капацитета за упражнения. При фазата на отворено продължение (AC-052-409) на проучването BREATHE-5 26 пациенти са продължили да получават бозентан по време на 24-седмичния допълнителен период (средно $24,4 \pm 2,0$ седмици), главно с поддържащ ефект.

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

Няма проучвания, които да доказват благоприятните ефекти върху преживяемостта при лечение с Пулмохиперта. Но дългосрочният витален статус е документиран при всичките 235 пациенти, лекувани с бозентан при двете основни плацебо контролирани проучвания (AC-052-351 и AC-052-352) и/или техните две неконтролирани, отворени продължения. Средната продължителност на експозицията на бозентан е $1,9$ години $\pm 0,7$ години (мин.: $0,1$ година; макс.: $3,3$ години) и пациентите са наблюдавани средно $2,0 \pm 0,6$ години. Болшинството от пациентите са диагностицирани с първична белодробна хипертония (72%) и с III функционален клас по СЗО (84%). В тази обща популация оценките на преживяемостта по Kaplan-Meier са 93% и 84% , съответно 1 и 2 години след започване на лечението с бозентан. Оценките на преживяемостта са по-ниски в подгрупата от пациенти с белодробна артериална хипертония, вторична на системна склероза. Оценките може да са повлияни от започването на лечение с епопростенол при $43/235$ пациенти.

Проведено проучване при деца с белодробна артериална хипертония

При деца с белодробна хипертония е проведено едно проучване. Бозентан е оценяван в отворено, неконтролирано проучване при 19 педиатрични пациенти с белодробна артериална хипертония (AC-052-356 [BREATHE-3]: 10 пациенти с първична белодробна хипертония и 9 пациенти с белодробна артериална хипертония, свързана с вродено сърдечно заболяване). Това проучване първоначално е замисляно като фармакокинетично проучване (вж. точка 5.2 Фармакокинетични свойства). Пациентите са разделени на три групи, в зависимост от телесното тегло, и съответно на това са определяни и дозите (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение) в продължение на 12 седмици. Половината от пациентите от всяка група вече са били лекувани интравенозно с епопростенол, като дозата на епопростенола не е променяна по време на проучването. Възрастовият диапазон е 3–15 години. В началото пациентите са били с II функционален клас по СЗО ($n = 15$ пациенти, 79%) или с III функционален клас ($n = 4$ пациенти, 21%).

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

Комбинация с епопростенол

Комбинацията на бозентан и епопростенол е изследвана в две проучвания: AC-052-355 (BREATHE-2) и AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 е мултицентрово, рандомизирано



двойно-сляпо, паралелно групово проучване на бозентан срещу плацебо при 33 пациенти с тежка белодробна артериална хипертония, които са получавали съпътстваща терапия с епопростенол. АС-052-356 е отворено, неконтролирано проучване; 10 от 19-те педиатрични пациенти са били на съпътстваща терапия с бозентан и епопростенол по време на 12-седмичното проучване. Профилът на безопасност за комбинацията не се е различавал от очаквания профил за всеки един от компонентите и комбинираната терапия е понасяна добре от децата и от възрастните. Клиничната полза от комбинацията не е доказана.

5.2 Фармакокинетични свойства

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

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

Абсорбция

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

Разпределение

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

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

Биотрансформация и елиминация

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

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

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

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

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

Данните *in vitro* показват, че бозентан няма значим инхибиторен ефект върху



изследваните изоензими на CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Поради това не се очаква бозентан да повишава плазмените концентрации на лекарствените продукти, метаболизирани от тези изоензими.

Фармакокинетика при специални популации

Въз основа на изследвания обхват на всяка променлива, при възрастната популация не се очаква фармакокинетиката на бозентан да бъде повлияна в значителна степен от пола, телесното тегло, расата или възрастта. Няма данни за фармакокинетиката при деца под 2-годишна възраст.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката при еднократно и многократно перорално дозиране е изследвана при педиатрични пациенти с белодробна артериална хипертония, при които дозите са определени въз основа на телесното тегло (вж. точка 5.1 Фармакодинамични свойства AC-052-356 [BREATHE-3]). Експозицията на бозентан намалява с времето по начин, съответстващ на известните автоиндукционни свойства на бозентана. Средните стойности на AUC (CV%) за бозентан при педиатрични пациенти, лекувани с 31,25, 62,5 или 125 mg два пъти дневно, са съответно 3496 (49), 5428 (79), и 6124 (27) ng·h/mL и са по-ниски от стойността 8149 (47) ng·h/mL, наблюдавана при възрастни пациенти с белодробна артериална хипертония, получаващи 125 mg два пъти дневно. При стабилно плазмено ниво системните експозиции при педиатрични пациенти, тежащи 10–20 kg, 20–40 kg и > 40 kg е съответно 43 %, 67 % и 75 % от системната експозиция при възрастни.

При второ проучаване на фармакокинетиката (AC-052-365 [FUTURE 1]) 36 педиатрични пациенти на възраст 2–11 години с БАХ са лекувани с 2 и 4 mg/kg два пъти дневно с разтворима таблетка. Не е наблюдавана дозова пропорционалност. Стабилните плазмени концентрации на бозентан са подобни при перорални дози от 2 и 4 mg/kg. Стойността на AUC е 3,577 ng·h/mL при 2 mg/kg два пъти дневно и 3,371 ng·h/mL при 4 mg/kg два пъти дневно. Средната експозиция на бозентан при педиатрични пациенти е около половината от експозицията при възрастни пациенти при поддържащата доза от 125 mg два пъти дневно, но показва широко припокриване с експозицията при възрастни. Въз основа на находките при проучаванията BREATHE-3 и FUTURE 1, изглежда, че експозицията на бозентан достига плато при по-ниски дози при педиатрични пациенти, отколкото при възрастни и че дози над 2 mg/kg два пъти дневно не водят до по-голяма експозиция на бозентан при педиатричните пациенти.

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

Чернодробноувреждане

При пациенти с леко увредена чернодробна функция (Child-Pugh клас A) не са наблюдавани значими промени във фармакокинетиката. Стационарното състояние на AUC за бозентан е с 9 % по-високо и AUC за активния метаболит, Ro 48-5033, е с 33 % по-високо при пациентите с леко чернодробно увреждане, отколкото при здрави доброволци. Фармакокинетиката на бозентан не е проучена при пациенти с чернодробно увреждане Child-Pugh, клас B или C и Пулмохиперта е противопоказан при тази популация пациенти (вж. точка 4.3 Противопоказания).

Бъбречноувреждане

При пациентите с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15–30 mL/мин) плазмените концентрации на бозентан намаляват с приблизително 10 %. Плазмените концентрации на



метаболитите на бозентана се повишават около 2 пъти при тези пациенти в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. При пациентите с бъбречно увреждане не се налага корекция на дозата. Няма специфичен клиничен опит при пациентите, подлежащи на диализа. Поради физикохимичните свойства и високата степен на свързване с протеините не се очаква диализата да отстрани бозентана от кръвообращението в значителна степен (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение).

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Не е известен ефектът на бозентана върху митохондриалната функция.

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетка:

Царевично нишесте

Прежелатинизирано нишесте

Натриев нишестен гликолат

Повидон К-30

Полоксамер 188 (микронизиран)

Силициев диоксид, колоиден (Аерозил 200)

Глицеролов дибехенат

Магнезиев стеарат



Обвивка:

Опадрай (оранжев 21K230007)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
Да се съхранява при температура под 25 °С.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/ PVDC/ Alu блистери, съдържащи 14 филмирани таблетки.
Опаковките съдържат 56 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД
бул. ”Г.М.Димитров” №1, гр. София 1172, България
тел.: +359 2 962 54 54
факс: +359 2 9603 703
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари 2014 г.

