

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tracleer 62,5 mg филмирани таблетки

Tracleer 125 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Tracleer 62,5 mg филмирани таблетки

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

Tracleer 125 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 125 mg бозентан (bosentan) (като монохидрат).

Помощно вещество с известно действие

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетки):

Tracleer 62,5 mg филмирани таблетки

Оранжево-бели, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "62,5" от едната страна.

Tracleer 125 mg филмирани таблетки

Оранжево-бели, овални, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "125" от едната страна.

## 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).

Tracleer е показан също и за намаляване на броя на новопоявили се дигитални улцерации по върха на пръстите при пациенти със системна склероза и съществуващи улцерации по върха на пръстите (виж точка 5.1).

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Начин на приложение

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

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не поглъщат десиканта, който се намира в белите бутилки от полиетилен с висока плътност.

### Дозировка

#### Белодробна артериална хипертония

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

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

### Възрастни

При възрастни пациенти лечението с Tracleer 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. Същите препоръки се отнасят за повторното включване на Tracleer след прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

### Педиатрична популация

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

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

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

### *Лечение в случай на клинично влошаване на БАХ*

В случай на клинично влошаване (например, намаляване на разстоянието поне с 10% при 6-минутния тест с ходене, в сравнение с изследването преди лечението), въпреки поне 8-седмичното лечение с Tracleer (таргетна доза най-малко 4 седмици), трябва да се мисли за алтернативна терапия. Все пак, някои пациенти, които след 8-седмично лечение с Tracleer 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 Tracleer (т.е., след няколко месечно лечение), трябва да се направи преоценка на лечението. Някои пациенти с незадоволителен отговор на 125 mg Tracleer два пъти дневно могат леко да подобрят своя физически капацитет при повишаване на дозата до 250 mg два пъти дневно. Трябва да се направи внимателна оценка на полза/риск, като се има предвид, че чернодробната токсичност е дозозависима (вж. точки 4.4 и 5.1).

## *Стиране на лечението*

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

## Системна склероза в хода на дигитална язвена болест

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

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

## Възрастни

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

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

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

## Педиатрична популация

Няма данни за безопасност и ефикасност при пациенти под 18-годишна възраст. Няма информация за фармакокинетиката на Tracleer при малки деца с това заболяване.

## Специални популации

### *Чернодробно увреждане*

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

### *Бъбречно увреждане*

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

### *Старческа възраст*

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

## **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Умерено до тежко чернодробно увреждане, т.е. Child-Pugh клас В или С (вж. точка 5.2)

- Основни стойности на чернодробните аминотрансфери, т.е., аспартат аминотрансфераза (АСАТ) и/или аланин аминотрансфераза (АЛАТ), по-високи от  $3 \times$  горната граница на нормата (ГГН; вж. точка 4.4)
- Едновременна употреба на циклоспорин А (вж. точка 4.5)
- Бременност (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Жени с детероден потенциал, които не използват надеждни методи за контрацепция (вж. точки 4.4, 4.5 и 4.6)

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

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

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

#### Чернодробна функция

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

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

#### Препоръки в случай на повишени АЛАТ / АСАТ

##### **Нива на АСАТ / АЛАТ**

$> 3$  и  $\leq 5 \times$  ГГН

##### **Препоръки за лечение и проследяване**

Резултатът трябва да бъде потвърден с второ чернодробно изследване; ако е потвърдено, трябва да се реши, на индивидуална база, дали да се продължи по възможност с намалена доза Tracleer или да се спре прилагането на Tracleer (вж. точка 4.2). Проследяването на нивата на аминотрансферазите трябва да продължи най-малко на всеки 2 седмици. Ако нивата на аминотрансферазите се върнат до стойностите преди лечението, трябва да се обмисли продължаването или повторното включване на Tracleer, според описаните по-долу условия.

$> 5$  и  $\leq 8 \times$  ГГН

Резултатът трябва да бъде потвърден с второ чернодробно изследване; ако е потвърдено, лечението трябва да се спре и нивата на аминотрансферазите да се проследяват най-малко на всеки 2 седмици. Ако нивата на аминотрансферазите се върнат до

> 8 × ГГН

стойностите преди лечението, трябва да се обмисли повторното включване на Tracleer, според описаните по-долу условия. Лечението трябва да бъде спряно и да не се обсъжда повторно включване на Tracleer.

**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 Tracleer.**

#### Повторно включване на лечението

Повторно включване на лечението с Tracleer трябва да се обсъжда, само ако потенциалните ползи от лечението с Tracleer 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. **В този случай нивата на аминотрансферазите трябва да бъдат изследвани до 3 дни след повторното включване, след това отново след още 2 седмици и по-нататък според горните препоръки.**

ГГН = горна граница на нормата

#### Концентрация на хемоглобин

Лечението с бозентан е било свързано с дозозависимо понижение на концентрацията на хемоглобина (вж. точка 4.8). При плацебо контролирани проучвания, свързаното с бозентан понижение на концентрацията на хемоглобина не се е задълбочавало, 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 постмаркетинговия период са съобщени случаи на анемия, изискваща трансфузия на червени кръвни клетки (вж. точка 4.8).

#### Жени с детероден потенциал

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

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

За допълнителна информация вижте точки 4.5 и 4.6.

#### Белодробна венооклузивна болест

Има съобщения за случаи на белодробен оток при употребата на вазодилатори (главно простациклини) от пациенти с белодробна венооклузивна болест. Следователно, ако при лечението с Tracleer на пациенти с БАХ 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 Tracleer, 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 (ХСН) са лекувани със средна продължителност от 1,5 години в плацебо-контролирано проучване (проучване АС-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). В това проучване има повишена честота на хоспитализациите, дължащи се на ХСН, през първите 4–8 седмици от лечението с бозентан което може да е в резултат от задръжката на течности. В това проучване задръжката на течности се проявява с ранно наддаване на тегло, понижена концентрация на хемоглобина и по-честата поява на отоци по краката. В края на проучването не е установена разлика в честотата на хоспитализации във връзка със сърдечната недостатъчност, нито в смъртността между пациентите, лекувани с 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 Tracleer.

### Белодробна артериална хипертония, свързана с HIV инфекция

Опитът от клиничните проучвания с употреба на Tracleer при пациенти с белодробна артериална хипертония, свързана с HIV инфекция, лекувани с антиретровирусни лекарствени продукти, е ограничен (вж. точка 5.1). Проучване върху взаимодействията между бозентан и лопинавир+ритонавир при здрави индивиди показва повишени плазмени концентрации на бозентан, с максимални нива през първите 4 дни на лечение ( вж. точка 4.5). При започване на лечение с Tracleer при пациенти, които се нуждаят от ритонавир-активирани протеазни инхибитори, поносимостта на пациента към Tracleer трябва внимателно да се следи, като се обърне особено внимание, в началото на въвеждащата фаза, на риска от хипотония и на чернодробните функционални тестове. Повишен дългосрочен риск от чернодробна токсичност и хематологични нежелани ефекти не могат да бъдат изключени при комбинирана употреба на бозентан с антиретровирусни лекарствени продукти. Поради потенциала за такива взаимодействия, свързани с индуциращия ефект на бозентана върху СYP450 (вж. точка 4.5), който може да окаже ефект върху ефикасността на антиретровирусната терапия, тези пациенти също трябва да бъдат проследявани внимателно по отношение на HIV инфекцията.

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

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

### Едновременна употреба с други лекарствени продукти

Едновременната употреба на Tracleer и циклоспорин А е противопоказана (вж. точки 4.3 и 4.5).

Едновременната употреба на Tracleer с глибенкламид, флуконазол и рифампицин не се препоръчва. За повече подробности вж. точка 4.5.

Едновременното прилагане на Tracleer, както с инхибитор на СYP3A4, така и с инхибитор на СYP2C9 трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

#### 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 Tracleer. 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 Tracleer.

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

*Флуконазол и други инхибитори на CYP2C9 и CYP3A4:* едновременното прилагане с флуконазол, който потиска главно CYP2C9, но до известна степен и CYP3A4, може да доведе до голямо повишаване на плазмените концентрации на бозентан. Комбинацията не се препоръчва. По същата причина не се препоръчва едновременното прилагане на Tracleer както с мощен инхибитор на CYP3A4 (като кетоконазол, итраконазол или ритонавир), така и с инхибитор на CYP2C9 (като вориконазол).

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

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

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

*Рифампицин:* при 9 здрави пациента едновременното прилагане в продължение на 7 дни на бозентан 125 mg два пъти дневно с рифампицин, мощен индуктор на CYP2C9 и CYP3A4, понижава плазмените концентрации на бозентан с 58%, като в отделен случай това понижаване би могло да достигне почти 90%. В резултат на това се очаква значително намален ефект на бозентан при едновременното му прилагане с рифампицин. Едновременното прилагане на рифампицин и Tracleer не се препоръчва. Липсват данни за другите индуктори на CYP3A4,



например карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин и жълт кантарион, но тяхното едновременно прилагане се очаква да доведе до намаляване на системната експозиция на бозентан. Не може да бъде изключено клинично значимо намаляване на ефикасността.

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

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

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

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

*Варфарин:* едновременното прилагане с бозентан 500 mg два пъти дневно в продължение на 6 дни понижава плазмените концентрации както на S-варфарин (субстрат на CYP2C9), така и на R-варфарин (субстрат на CYP3A4), съответно с 29% и с 38%. Клиничният опит с комбинираното прилагане на бозентан и варфарин при пациенти с БАХ не е довел до клинично значими промени в Международно нормализирано съотношение (INR - International Normalized Ratio) или в дозата на варфарина (изходно ниво спрямо 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 Tracleer. 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 метаболитатори на CYP2C9, има риск от повишаване на плазмените концентрации на бозентан в по-висока степен, което да доведе до възможни вредни нежелани реакции.

*Епопростенол*: ограничените данни, получени от проучване (AC-052-356 [BREATHE-3]), при което 10 педиатрични пациенти са приемали комбинацията от бозентан и епопростенол сочат, че както след прием 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 със или без постоянно вливане на епопростенол (вж. точка 5.1).

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

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

*Дигоксин*: едновременното прилагане на дигоксин с бозентан 500 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни 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.

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

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

### Бременност

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

### Жени с детероден потенциал

Преди започване на лечение с Tracleer 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, Tracleer може да направи неефективни хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.5). Поради това, жените с детероден потенциал не трябва да използват хормоналните контрацептиви (в това число перорални, инжекционни, трансдермални или под формата на имплантати) като единствен метод на контрацепция, а да използват допълнителен или алтернативен надежден метод на контрацепция. Ако съществува съмнение относно това, какъв съвет да се даде на конкретен пациент, трябва да му се препоръча консултация с гинеколог. Поради съществуващата вероятност от неуспех от прилагането на хормонална контрацепция по време на лечение с Tracleer и като се има предвид рискът от

тежко влошаване на белодробната хипертония при бременност, по време на лечението с Tracleer се препоръчва да се правят ежемесечни тестове за бременност с цел ранно откриване на бременността.

### Кърмене

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

### Фертилитет

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

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

При 20 плацебо контролирани проучвания, проведени при различни терапевтични показания, общо 2 486 пациенти са приемали бозентан в дневна доза от 100 mg до 2 000 mg и 1 838 пациенти са приемали плацебо. Средната продължителност на лечението е била 45 седмици. Нежеланите лекарствени реакции се дефинират като събития, които възникват при най-малко 1% от приемащите бозентан пациенти и с честота поне 0,5% по-голяма от тази на приемащите плацебо пациенти. Най-честите нежелани лекарствени реакции са главоболие (11,5%), оток/задръжка на течности (13,2%), абнормни изследвания за чернодробна функция (10,9%) и анемия/понижен хемоглобин (9,9%).

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

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

Във всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции 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)

	С неизвестна честота	Анемия или понижаване на хемоглобина, което понякога налага преливане на червени кръвни клетки <sup>1</sup>
	Нечести	Тромбоцитопения <sup>1</sup>
	Нечести	Неутропения, левкопения <sup>1</sup>
Нарушения на имунната система	Чести	Реакции на свръхчувствителност (включващи дерматит, сърбеж или обрив) <sup>2</sup>
	Редки	Анафилаксия и/или ангиоедем <sup>1</sup>
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие <sup>3</sup>
	Чести	Синкоп <sup>1, 4</sup>
Нарушения на очите	С неизвестна честота	Замъглено зрение <sup>1</sup>
Сърдечни нарушения	Чести	Палпитации <sup>1, 4</sup>
Съдови нарушения	Чести	Зачервяване
	Чести	Хипотония <sup>1, 4</sup>
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Назална конгестия <sup>1</sup>
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гастроезофагеална рефлуксна болест Диария
Хепато-билиарни нарушения	Много чести	Абнормни чернодробни функционални тестове (вж. точка 4.4)
	Нечести	Повишени аминотрансферази, свързани с хепатит (включително възможно обостряне на подлежащ хепатит) и/или жълтеница <sup>1</sup> (вж. точка 4.4)
	Редки	Цироза на черния дроб, чернодробна недостатъчност <sup>1</sup>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток, задръжка на течности <sup>5</sup>

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

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

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

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

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

По време на пост-маркетинговия период са съобщени редки случаи на необяснима цироза на черния дроб след продължително лечение с Tracleer 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 Tracleer (вж. точка 4.4)

## Педиатрична популация

### *Неконтролирани клинични проучвания при педиатрични пациенти*

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

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

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

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

## Лабораторни отклонения

### *Отклонения в чернодробните изследвания*

По време на клиничната програма, дозозависимите повишения на чернодробните 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 Tracleer, или след намаляване на дозата, но може да бъде необходимо прекъсване или спиране на лечението (вж. точка 4.4).

При 20-те обединени плацебо контролирани проучвания, повишаването на чернодробните аминотрансферази  $\geq 3 \times$  ГН е наблюдавано при 11,2% от приемащите бозентан пациенти, в

сравнение с 2,4% от приемащите плацебо пациенти. Повишаване до  $\geq 8$  x ГГН е наблюдавано при 3,6% от пациентите, лекувани с бозентан и 0,4% от приемащите плацебо пациенти. Повишаването на аминотрансферазите е било свързано с повишаване на билирубина ( $\geq 2 \times$  ГГН) без данни за билиарна обструкция при 0,2% (5 пациенти) приемащи бозентан и 0,3% (6 пациенти) приемащи плацебо.

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

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

#### *Хемоглобин*

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

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

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

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

### **4.9 Предозиране**

Бозентан е прилаган в единична доза до 2 400 mg при здрави индивиди и до 2 000 mg на ден в продължение на 2 месеца при пациенти със заболяване, различно от белодробна хипертония. Най-честата нежелана лекарствена реакция е била главоболие с лека до умерена интензивност.

Голямото предозиране може да доведе до силно изразена хипотония, изискваща активна подкрепа на сърдечносъдовата система. В периода след пускане на пазара, се съобщава за един случай на предозиране с 10 000 mg Tracleer, 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<sub>А</sub> и ЕТ<sub>В</sub>) 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<sub>А</sub> и ЕТ<sub>В</sub> рецепторите, разположени в клетките на ендотелиума и гладката мускулатура на съдовете. Концентрациите на ЕТ-1 в тъканите и плазмата се повишават при някои сърдечносъдови разстройства и заболявания на съединителната тъкан, в това число БАХ, склеродермия, остра и хронична сърдечна недостатъчност, исхемия на миокарда, системна хипертония и атеросклероза, което предполага патогенната роля на ЕТ-1 при тези заболявания. При БАХ и сърдечна недостатъчност, в отсъствието на ендотелин рецепторен антагонизъм, повишените концентрации на ЕТ-1 са силно свързани с тежестта и прогнозата на тези заболявания.

Бозентан се конкурира за свързването с ЕТ-1 и другите ЕТ пептиди, както за ЕТ<sub>А</sub>, така и за ЕТ<sub>В</sub> рецепторите, с малко по-висок афинитет за ЕТ<sub>А</sub> рецепторите ( $K_i = 4,1\text{--}43$  наномола), отколкото за ЕТ<sub>В</sub> рецепторите ( $K_i = 38\text{--}730$  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 БАХ III–IV функционален клас по СЗО (първична белодробна хипертония или белодробна хипертония, вторична главно на склеродермия). След 4 седмици на бозентан 62.5 mg два пъти дневно, изследваната поддържаща доза при тези проучвания е 125 mg два пъти дневно при 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 двойносляпото лечение в една подгрупа от популацията на пациентите.

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

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

При лечението с бозентан е наблюдавана редукция в симптоматиката на БАХ. Изследването на диспнеята по време на тестовете с ходене показва подобрение 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, двойносляпо, 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 <sup>5</sup> )		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)
Ефекти от лечение	22,6%		19	
95% доверителна граница	34, 10		4,42	
p-стойност	< 0,0001		0,0758	

ДГ = доверителна граница; БСС= белодробно съдово съпротивление; SD = стандартно отклонение.

Лечението с бозентан се свързва с намаление на честотата на клинично влошаване, определено като съставено от прогресия на симптомите, хоспитализация поради БАХ и смърт, в сравнение с плацебо (пропорционално намаление на риска 77%, 95% доверителен интервал [ДИ] 20 - 94%,



$p = 0,0114$ ). Ефектът от лечението е проследен чрез подобрене в компонентите на прогресия на симптомите. Наблюдавани са една хоспитализация, дължаща се на влошаване на БАХ в групата, лекувана с бозентан, и три хоспитализации в групата на плацебо. При всяка група на лечение е наблюдаван един случай на смърт през шестте месеца на двойно-слепия период на проучването, поради което не може да се направи заключение за преживяемостта.

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  $3,6 \pm 1,8$  години (до 6,1 години), като 73% от пациентите са лекувани най-малко 3 години и 62% - най-малко 4 години. Пациентите биха могли да получат допълнително лечение за БАХ, както се изисква в отвореното продължение на проучването. По-голямата част от пациентите са диагностицирани с идиопатична или наследствена БАХ (61%). Като цяло, 78% от пациентите са продължили с функционален клас II според класификацията на СЗО. Оценките на Kaplan-Meier за преживяемост са съответно 90% и 85% на 3<sup>тата</sup> и 4<sup>тата</sup> година от започване на лечението. В същите времеви точки, 88% и 79% от пациентите продължили без влошаване на БАХ (определено като смърт, по всякаква причина, трансплантация на бял дроб, атриална септостомия или започване на интравенозно или подкожно простаноидно лечение). Сравнителния принос на предлагащото 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, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (AC-052-405 [BREATHE-5]) пациентите с БАХ, функционален клас III по СЗО и физиология на Айзенменгер, свързана с вродено сърдечно заболяване, са получавали бозентан 62,5 mg два пъти дневно за 4 седмици, след което 125 mg два пъти дневно за още 12 седмици ( $n = 37$ , от които 31 са имали предимно десено към ляво двупосочен шънт). Основната цел е да се докаже, че бозентан не влошава хипоксемията. След 16 седмици, в групата на бозентан средната кислородна сатурация се повишава с 1,0% (95% CI – 0,7%- 2,8%), в сравнение с групата на плацебо ( $n = 17$ ), което показва, че бозентан не влошава хипоксемията. Средното белодробно съдово съпротивление е намалено значително в групата на бозентан (като преобладаващият ефект е наблюдаван в субгрупата от пациенти с двойно насочващ интракардиален шънт). След 16 седмици, средното плацебо-коригирано повишаване на изминатото разстояние с ходене за 6 минути е 53 метра ( $p = 0,0079$ ), което показва подобряване на капацитета за упражнения. Двадесет и шест пациенти са продължили да получават бозентан по време на 24-седмичната фаза на отворено продължение (AC-052-409) на проучването BREATHE-5 (средна продължителност на лечението =  $24,4 \pm 2,0$  седмици) и като цяло ефикасността е била поддържана.

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

Няма проучвания, които да доказват благоприятните ефекти върху преживяемостта при лечение с Tracleer. 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. Оценката може да са повлияни от започването на лечение с епопростенол при 43/235 пациенти.

#### *Проучвания, проведени при деца с белодробна артериална хипертония*

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

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

Хемодинамиката е изследвана при 17 пациента. Средното повишаване на сърдечния индекс от началото на проучването е 0,5 l/min./m<sup>2</sup>, намаляването на средното белодробно артериално налягане е средно 8 mmHg, а намаляването на БСС е средно 389 dyn·sec·cm<sup>-5</sup>. Тези подобрения на хемодинамиката от началото на проучването са сходни със или без едновременното прилагане на епопростенол. Промените в параметрите на теста с натоварване на 12-та седмица от началото на проучването са много несигурни и не са значими.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Резултатите не показват допълнителна полза от бозентан при тази популация:

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

#### *Комбинация с епопростенол*

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

#### *Системна склероза с дигитална язвена болест*

Проведени са две рандомизирани, двойно слепи, мултицентрови, плацебо контролирани проучвания при 122 (проучване AC-052-401 [RAPIDS-1]) и при 190 (проучване AC-052-331 [RAPIDS-2]) възрастни пациенти със системна склероза и дигитална язвена болест (или в хода на дигитална язвена болест, или с анамнеза за дигитална язвена болест през предходната година). В проучването AC-052-331, пациентите е трябвало да имат най-малко една новопоявила се дигитална язва, а сред двете проучвания общо 85% от пациентите дигитална язвена болест е била в ход към изходния момент. След прилагане на бозентан по 62,5 mg два пъти дневно в продължение на 4 седмици, поддържащата доза, изследвана в рамките и на двете проучвания е била по 125 mg два пъти дневно. Продължителността на двойносляпото лечение е била 16 седмици при проучването AC-052-401 и 24 седмици при проучването AC-052-331.

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

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

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

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

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

При здрави индивиди, фармакокинетиката на бозентан е дозо- и времезависима. Клирънсът и обемът на разпределение намаляват с повишаване на интравенозните дози и нарастват с времето. След перорално приложение, системната експозиция е пропорционална на дозата до 500 mg. При по-високи орални дози,  $C_{max}$  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 *ин 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, метаболизиращи от тези изоензими.

## Фармакокинетика при специални популации

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

### *Педиатрична популация*

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

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

При проучване AC-052-365 (FUTURE 1) при 36 деца с БАХ на възраст от 2 до 11 години са приложени диспергиращи се таблетки. Не е наблюдавана дозова пропорционалност, тъй като плазмените концентрации и AUC на бозентан в стационарно състояние са подобни при

перорални дози от 2 и 4 mg/kg. ( $AUC_{\tau}$ : 3,577 ng h/ml и 3,371 ng h/ml съответно с 2 mg/kg два пъти дневно и 4 mg/kg два пъти дневно). Средната експозиция на бозентан при тези педиатрични пациенти е около половината от експозицията при възрастни пациенти при поддържащата доза от 125 mg два пъти дневно, но показва широко припокриване с експозицията при възрастни.

В проучването AC-052-373 (FUTURE 3) с използване на диспергиращи се таблетки, експозицията на бозентан при пациенти, лекувани с 2 mg/kg два пъти дневно е сравнима с тази при проучването FUTURE 1. При цялостната популация ( $n = 31$ ), 2 mg/kg два пъти дневно са довели до дневна експозиция 8 535 ng h/ml;  $AUC_{\tau}$  е 4 268 ng h/ml (CV: 61%). При пациенти на възраст между 3 месеца и 2 години, дневната експозиция е 7 879 ng h/ml;  $AUC_{\tau}$  е 3 939 ng h/ml (CV: 72%). При пациенти на възраст между 3 месеца и 1 година ( $n = 2$ )  $AUC_{\tau}$  е 5 914 ng h/ml (CV: 85%) и при пациенти на възраст между 1 и 2 години ( $n = 7$ )  $AUC_{\tau}$  е 3 507 ng·h/ml (CV: 70%). При пациенти над 2 години ( $n = 22$ ) дневната експозиция е 8 820 ng·h/ml;  $AUC_{\tau}$  е 4,410 ng h/ml (CV: 58%). Прилагането на бозентан 2 mg/kg три пъти дневно не е повишило експозицията; дневната експозиция е 7 275 ng h/ml (CV: 83%,  $n = 27$ ).

Въз основа на находките при проучванията BREATHE-3, FUTURE 1 и FUTURE 3, изглежда, че експозицията на бозентан достига плато при по-ниски дози при педиатрични пациенти, отколкото при възрастни и, че дози над 2 mg/kg два пъти дневно (4 mg/kg два пъти дневно или 2 mg/kg три пъти дневно) не водят до по-голяма експозиция на бозентан при педиатричните пациенти.

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

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

#### *Чернодробно увреждане*

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

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

Фармакокинетиката на бозентан не е проучена при пациенти с чернодробно увреждане Child-Pugh клас. Tracleer е противопоказан при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, т.е. Child-Pugh клас В или С (вж. точка 4.3).

#### *Бъбречно увреждане*

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

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

2-годишно проучване на карциногенността при мишки показва повишена честота на комбинирани хепатоцелуларни аденоми и карциноми при мъжки, но не и при женски мишки, при плазмени концентрации от около 2 до 4 пъти надвишаващи плазмените концентрации, достигани при терапевтични дози при хора. При плъхове, пероралното прилагане на бозентан за период от 2 години причинява малко, значимо повишаване на честотата на комбинираните фоликулоклетъчни аденоми и карциноми на щитовидната жлеза при мъжки, но не и при женски плъхове, при плазмени концентрации от около 9 до 14 пъти надвишаващи плазмените концентрации, достигани при терапевтични дози при хора. 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, свидетелства за ефект на класа медикаменти. При жени с детероден потенциал трябва да се вземат подходящи предпазни мерки (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.6).

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

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

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката:

Царевично нишесте  
Прежелатинизирано нишесте  
Натриев нишестен гликолат (тип А)  
Повидон  
Глицеролов дибехенат  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие:

Хипромелоза  
Глицеролов триацетат  
Талк  
Титанов диоксид (E171)  
Железен оксид, жълт (E172)  
Железен оксид, червен (E172)  
Етилцелулоза

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

4 години

За белите бутилки от полиетилен с висока плътност – да се използва до 30 дни след първоначалното отваряне.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

За PVC/PE/PVDC/алуминиевите блистери:  
Да се съхранява при температура под 25°C.

За белите бутилки от полиетилен с висока плътност:

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

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

#### Tracleer 62,5 mg филмирани таблетки

PVC/PE/PVDC/алуминиеви блистери, съдържащи 14 филмирани таблетки.

Опаковките съдържат 14, 56 или 112 филмирани таблетки.

Бели бутилки от полиетилен с висока плътност с десикант силициев диоксид гел, съдържащи 56 филмирани таблетки

Опаковките съдържат 56 филмирани таблетки.



Tracleer 125 mg филмирани таблетки

PVC/PE/PVDC/алуминиеви блистери, съдържащи 14 филмирани таблетки.

Опаковките съдържат 56 или 112 филмирани таблетки.

Бели бутилки от полиетилен с висока плътност с десикант силициев диоксид гел, съдържащи 56 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 при изхвърляне.

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

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

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Белгия

## **8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Tracleer 62,5 mg филмирани таблетки

EU/1/02/220/001

EU/1/02/220/002

EU/1/02/220/003

EU/1/02/220/007

Tracleer 125 mg филмирани таблетки

EU/1/02/220/004

EU/1/02/220/005

EU/1/02/220/008

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

Дата на първото разрешение: 15 май 2002 г.

Дата на последно подновяване: 20 април 2012 г.

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

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tracleer 32 mg диспергиращи се таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 32 mg бозентан (bosentan) (като монохидрат).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 3,7 mg аспартам (E951).

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Диспергираща се таблетка (таблетки):

Бледо-жълти до почти бели с форма на детелина таблетки, разделени на квадрати от едната страна, с вдлъбнато релефно означение "32" от другата страна. Диспергиращата се таблетка може да се раздели на четири равни части.

## 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).

Tracleer е показан също и за намаляване на броя на новопоявили се дигитални улцерации по върха на пръстите при пациенти със системна склероза и съществуващи улцерации по върха на пръстите (виж точка 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат през устата сутрин и вечер, със или без храна.

Разтворимите таблетки трябва да се сложат в лъжица с малко вода и течността да се разбърка, за да се улесни разтварянето преди поглъщане. Още малко вода трябва да се добави в лъжицата и да се погълне от пациента, за да се осигури пълното приемане на лекарството. Ако е възможно, трябва да се изпие чаша вода, за да е сигурно, че цялото количество лекарство е погълнато. Ако е

необходимо, диспергиращата се таблетка може да се раздели като се счупи по протежение на линиите, изрязани на повърхността (вж. точка 6.6).

Диспергиращата таблетка е проучена само при педиатрични пациенти. Сравнение на бионаличността между диспергиращи сетаблетки и филмирани таблетки направено при възрастни пациенти показва по-ниска експозиция на бозентан при диспергиращите се таблетки (вж. точка 5.2). Поради това, употребата им при възрастни трябва да се ограничи само до пациенти, които не могат да приемат филмирани таблетки.

### Дозировка

#### Белодробна артериална хипертония

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

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

#### Възрастни

При възрастни пациенти лечението с Tracleer 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. Същите препоръки се отнасят за повторното включване на Tracleer след прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

#### Педиатрична популация

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

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

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

#### *Лечение в случай на клинично влошаване на БАХ*

В случай на клинично влошаване (например, намаляване на разстоянието поне с 10% при 6-минутния тест с ходене, в сравнение с изследването преди лечението), въпреки поне 8-седмичното лечение с Tracleer (таргетна доза най-малко 4 седмици), трябва да се мисли за алтернативна терапия. Все пак, някои пациенти, които след 8-седмично лечение с Tracleer 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 Tracleer (т.е., след няколко месечно лечение), трябва да се направи преоценка на лечението. Някои пациенти с незадоволителен отговор на 125 mg Tracleer два пъти дневно могат леко да подобрят своя физически капацитет при повишаване на дозата до 250 mg два пъти дневно. Трябва да се направи внимателна оценка на полза /риск, като се има предвид, че чернодробната токсичност е дозозависима (вж. точки 4.4 и 5.1).

## *Стиране на лечението*

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

## Системна склероза в хода на дигитална язвена болест

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

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

## Възрастни

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

Опитът с контролирани клинични проучвания при това показание е ограничен до продължителност от 6 месеца (вж. точка 5.1).

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

## Педиатрична популация

Няма данни за безопасност и ефикасност при пациенти под 18-годишна възраст. Няма информация за фармакокинетиката на Tracleer при малки деца с това заболяване.

## Специални популации

### *Чернодробно увреждане*

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

### *Бъбречно увреждане*

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

### *Старческа възраст*

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

## **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Умерено до тежко чернодробно увреждане, т.е. Child-Pugh клас В или С (вж. точка 5.2)

- Основни стойности на чернодробните аминотрансфери, т.е., аспартат аминотрансфераза (АСАТ) и/или аланин аминотрансфераза (АЛАТ), по-високи от  $3 \times$  горната граница на нормата (ГГН; вж. точка 4.4)
- Едновременна употреба на циклоспорин А (вж. точка 4.5)
- Бременност (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Жени с детероден потенциал, които не използват надеждни методи за контрацепция (вж. точки 4.4, 4.5 и 4.6)

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

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

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

#### Чернодробна функция

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

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

#### Препоръки в случай на повишени АЛАТ / АСАТ

##### **Нива на АСАТ / АЛАТ**

$> 3$  и  $\leq 5 \times$  ГГН

##### **Препоръки за лечение и проследяване**

Резултатът трябва да бъде потвърден с второ чернодробно изследване; ако е потвърдено, трябва да се реши на индивидуална база дали да се продължи по възможност с намалена доза Tracleer, или да се спре лечението с Tracleer (вж. точка 4.2). Проследяването на нивата на аминотрансферазите трябва да продължи най-малко на всеки 2 седмици. Ако нивата на аминотрансферазите се върнат до стойностите преди лечението, трябва да се обмисли продължаването или повторното включване на Tracleer, според описаните по-долу условия.

$> 5$  и  $\leq 8 \times$  ГГН

Резултатът трябва да бъде потвърден с второ чернодробно изследване; ако е потвърдено, лечението трябва да се спре и нивата на аминотрансферазите да се проследяват най-малко на всеки 2 седмици. Ако нивата на аминотрансферазите се върнат до

> 8 × ГГН

стойностите преди лечението, трябва да се обмисли повторното включване на Tracleer, според описаните по-долу условия. Лечението трябва да бъде спряно и да не се обсъжда повторно включване на Tracleer.

**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 Tracleer.**

#### Повторно включване на лечението

Повторно включване на лечението с Tracleer трябва да се обсъжда, само ако потенциалните ползи от лечението с Tracleer 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. **В този случай нивата на аминотрансферазите трябва да бъдат изследвани до 3 дни след повторното включване, след това отново след още 2 седмици и по-нататък според горните препоръки.**

ГГН = горна граница на нормата

#### Концентрация на хемоглобин

Лечението с бозентан е било свързано с дозозависимо понижение на концентрацията на хемоглобина (вж. точка 4.8). При плацебо контролирани проучвания, свързаното с бозентан понижение на концентрацията на хемоглобина не се е задълбочавало, 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 постмаркетинговия период са съобщени случаи на анемия, изискваща трансфузия на червени кръвни клетки (вж. точка 4.8).

#### Жени с детероден потенциал

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

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

За допълнителна информация вижте точки 4.5 и 4.6.

#### Белодробна венооклузивна болест

Има съобщения за случаи на белодробен оток при употребата на вазодилататори (главно простациклини) от пациенти с белодробна венооклузивна болест. Следователно, ако при лечението с Tracleer на пациенти с БАХ 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 Tracleer, 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 (ХСН) са лекувани със средна продължителност от 1,5 години в плацебо-контролирано проучване (проучване АС-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). В това проучване има повишена честота на хоспитализациите, дължащи се на ХСН, през първите 4–8 седмици от лечението с бозентан, което може да е в резултат от задръжката на течности. В това проучване задръжката на течности се проявява с ранно наддаване на тегло, понижена концентрация на хемоглобина и по-честата поява на отоци по краката. В края на проучването не е установена разлика в честотата на хоспитализации във връзка със сърдечната недостатъчност, нито в смъртността между пациентите, лекувани с 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 Tracleer.

### Белодробна артериална хипертония, свързана с HIV инфекция

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

### Белодробна 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 ХОБ (III степен по класификацията GOLD). Наблюдавани са повишена минутна вентилация и понижено кислородно насищане като най-честото нежелано събитие е била диспнея, която е отзвучавала след спирането на бозентан.

### Едновременна употреба с други лекарствени продукти

Едновременната употреба на Tracleer и циклоспорин А е противопоказана (вж. точки 4.3 и 4.5).

Едновременната употреба на Tracleer с глибенкламид, флуконазол и рифампицин не се препоръчва. За повече подробности вж. точка 4.5.

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

#### Помощно вещество

Tracleer 32 mg диспергиращи се таблетки съдържат източник на фенилаланин (Аспартам – E951). Това може да бъде вредно за индивиди с фенилкетонурия. Липсват както клинични, така и неклинични данни за употребата на аспартам при кърмачета под 12-седмична възраст.

#### **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 Tracleer. 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 Tracleer.

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

*Флуконазол и други инхибитори на CYP2C9 и CYP3A4:* едновременното прилагане с флуконазол, който потиска главно CYP2C9, но до известна степен и CYP3A4, може да доведе до голямо повишаване на плазмените концентрации на бозентан. Комбинацията не се препоръчва. По същата причина не се препоръчва едновременното прилагане на Tracleer както с мощен инхибитор на CYP3A4 (като кетоконазол, итраконазол или ритонавир), така и с инхибитор на CYP2C9 (като вориконазол).

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

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

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



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

*Лопинавир+ритонавир (и други 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 Tracleer трябва да се следи.

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

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

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

*Варфарин:* едновременното прилагане с бозентан 500 mg два пъти дневно в продължение на 6 дни понижава плазмените концентрации както на S-варфарин (субстрат на CYP2C9), така и на R-варфарин (субстрат на CYP3A4), съответно с 29% и с 38%. Клиничният опит с комбинираното прилагане на бозентан и варфарин при пациенти с БАХ не е довел до клинично значими промени в Международно нормализирано съотношение (INR - International Normalized Ratio) или в дозата на варфарина (изходно ниво спрямо 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  $\beta$ -хидрокси киселина, съответно с 34% и с46%. 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 Tracleer. 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 метаболитатори на CYP2C9, има риск от повишаване на плазмените концентрации на бозентан в по-висока степен, което да доведе до възможни вредни нежелани реакции.

*Епопростенол*: ограничените данни, получени от проучване (AC-052-356, BREATHE-3), при което 10 педиатрични пациенти са приемали комбинацията от бозентан и епопростенол сочат, че както след прием 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 със или без постоянно вливане на епопростенол (вж. точка 5.1).

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

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

*Дигоксин*: едновременното прилагане на дигоксин с бозентан 500 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни 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 P-гликопротеина. Няма вероятност това взаимодействие да бъде от клинична значимост.

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

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

#### Бременност

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

#### Жени с детероден потенциал

Преди започване на лечение с Tracleer 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, Tracleer може да направи неефективни хормоналните

контрацептиви (вж. точка 4.5). Поради това, жените с детероден потенциал не трябва да използват хормоналните контрацептиви (в това число перорални, инжекционни, трансдермални или под формата на имплантати) като единствен метод на контрацепция, а да използват допълнителен или алтернативен надежден метод на контрацепция. Ако съществува съмнение относно това, какъв съвет да се даде на конкретен пациент, трябва да му се препоръча консултация с гинеколог. Поради съществуващата вероятност от неуспех от прилагането на хормонална контрацепция по време на лечение с Tracleer и като се има предвид рискът от тежко влошаване на белодробната хипертония при бременност, по време на лечението с Tracleer се препоръчва да се правят ежемесечни тестове за бременност с цел ранно откриване на бременността.

### Кърмене

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

### Фертилитет

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

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

При 20 плацебо контролирани проучвания, проведени при различни терапевтични показания, общо 2 486 пациенти са приемали бозентан в дневна доза от 100 mg до 2 000 mg и 1 838 пациенти са приемали плацебо. Средната продължителност на лечението е била 45 седмици. Нежеланите лекарствени реакции се дефинират като събития, които възникват при най-малко 1% от приемащите бозентан пациенти и с честота поне 0,5% по-голяма от тази на приемащите плацебо пациенти. Най-честите нежелани лекарствени реакции са главоболие (11,5%), оток/задръжка на течности (13,2%), абнормни изследвания на чернодробната функция (10,9%) и анемия/понижен хемоглобин (9,9%).

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

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

При 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)
	С неизвестна честота	Анемия или понижаване на хемоглобина, което понякога налага преливане на червени кръвни клетки <sup>1</sup>
	Нечести	Тромбоцитопения <sup>1</sup>
	Нечести	Неутропения, левкопения <sup>1</sup>
Нарушения на имунната система	Чести	Реакции на свръхчувствителност (включващи дерматит, сърбеж или обрив) <sup>2</sup>
	Редки	Анафилаксия и/или ангиоедем <sup>1</sup>
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие <sup>3</sup>
	Чести	Синкоп <sup>1, 4</sup>
Нарушения на очите	С неизвестна честота	Замъглено зрение <sup>1</sup>
Сърдечни нарушения	Чести	Палпитации <sup>1, 4</sup>
Съдови нарушения	Чести	Зачервяване
	Чести	Хипотония <sup>1, 4</sup>
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Назална конгестия <sup>1</sup>
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гастроезофагеална рефлуксна болест Диария
Хепато-билиарни нарушения	Много чести	Абнормни чернодробни функционални тестове (вж. точка 4.4)
	Нечести	Повишени аминотрансферази, свързани с хепатит (включително възможно обостряне на подлежащ хепатит) и/или жълтеница <sup>1</sup> (вж. точка 4.4)
	Редки	Цироза на черния дроб, чернодробна недостатъчност <sup>1</sup>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток, задръжка на течности <sup>5</sup>

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

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

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

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

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

По време на пост-маркетинговия период са съобщени редки случаи на необяснима цироза на черния дроб след продължително лечение с Tracleer 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 ежемесечния график за контрол на чернодробната функция, докато трае лечението с Tracleer (вж. точка 4.4)

### Педиатрична популация

#### *Неконтролирани клинични проучвания при педиатрични пациенти*

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

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

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

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

### Лабораторни отклонения

#### *Отклонения в чернодробните изследвания*

По време на клиничната програма, дозозависимите повишавания на чернодробните аминотрансфериози 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 Tracleer, или след намаляване на дозата, но може да бъде необходимо прекъсване или спиране на лечението (вж. точка 4.4).

При 20-те обединени плацебо контролирани проучвания, повишаването на чернодробните аминотрансферази  $\geq 3 \times$  ГГН е наблюдавано при 11,2% от приемащите бозентан пациенти, в сравнение с 2,4% от приемащите плацебо пациенти. Повишения до  $\geq 8 \times$  ГГН е наблюдавано при 3,6% от пациентите, лекувани с бозентан и 0,4% от приемащите плацебо пациенти. Повишенията на аминотрансферазите са били свързани с повишаване на билирубина ( $\geq 2 \times$  ГГН) без данни за билиарна обструкция при 0,2% (5 пациенти) приемащи бозентан и 0,3% (6 пациенти) приемащи плацебо.

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

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

#### *Хемоглобин*

При плацебо-контролирани проучвания при възрастни, понижаване на концентрацията на хемоглобина под 10 g/dl от началото на проучването е съобщено при 8% от приемащите бозентан пациенти и при 3.9% от приемащите плацебо пациенти (вж. точка 4.4).

При комбинираният анализ на 100 деца с БАХ от неконтролирани педиатрични проучвания FUTURE 1/2 и FUTURE 3/Продължение, е съобщено понижаване на изходната концентрация на хемоглобин до под 10 g/dl при 10,0% от пациентите. Не е имало понижаване под 8 g/dl.

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

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

## **4.9 Предозиране**

Бозентан е прилаган в единична доза до 2 400 mg при здрави индивиди и до 2 000 mg на ден в продължение на 2 месеца при пациенти със заболяване, различно от белодробна хипертония. Най-честата нежелана лекарствена реакция е била главоболие с лека до умерена интензивност.

Голямото предозиране може да доведе до силно изразена хипотония, изискваща активна подкрепа на сърдечносъдовата система. В периода след пукане на пазара, се съобщава за един случай на предозиране с 10 000 mg Tracleer, 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<sub>А</sub> и ЕТ<sub>В</sub>) 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<sub>А</sub> и ЕТ<sub>В</sub> рецепторите, разположени в клетките на ендотелиума и гладката мускулатура на съдовете. Концентрациите на ЕТ-1 в тъканите и плазмата се повишават при някои сърдечносъдови разстройства и заболявания на съединителната тъкан, в това число БАХ, склеродермия, остра и хронична сърдечна недостатъчност, исхемия на миокарда, системна хипертония и атеросклероза, което предполага патогенната роля на ЕТ-1 при тези заболявания. При БАХ и сърдечна недостатъчност, в отсъствието на ендотелин рецепторен антагонизъм, повишените концентрации на ЕТ-1 са силно свързани с тежестта и прогнозата на тези заболявания.

Бозентан се конкурира за свързването с ЕТ-1 и другите ЕТ пептиди, както за ЕТ<sub>А</sub>, така и за ЕТ<sub>В</sub> рецепторите, с малко по-висок афинитет за ЕТ<sub>А</sub> рецепторите ( $K_i = 4,1\text{--}43$  наномола), отколкото за ЕТ<sub>В</sub> рецепторите ( $K_i = 38\text{--}730$  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 прилагане 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 БАХ III–IV функционален клас по СЗО (първична белодробна хипертония или белодробна хипертония, вторична главно на склеродермия). След 4 седмици на бозентан 62,5 mg два пъти дневно, изследваната поддържаща доза при тези проучвания е 125 mg два пъти дневно при 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 двойносляпото лечение в една подгрупа от популацията на пациентите.

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

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

При лечението с бозентан е наблюдавана редукция в симптоматиката на БАХ. Изследването на диспнеята по време на 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, двойносляпо, 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 <sup>5</sup> )		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)
Ефекти от лечение	22,6%		19	
95% доверителна	34, 10		4,42	



граница		
p-стойност	< 0,0001	0,0758

ДГ = доверителна граница; БСС = белодробно съдово съпротивление; SD = стандартно отклонение.

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

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 продължението на проучването EARLY. Средната продължителност на експозиция на лечение с бозентан е била  $3,6 \pm 1,8$  години (до 6,1 години), като 73% от пациентите са лекувани най-малко 3 години и 62% най-малко 4 години. Пациентите биха могли да получат допълнително лечение за БАХ, както се изисква през отвореното продължение на проучването. По-голямата част от пациентите са диагностицирани с идиопатична или наследствена БАХ (61%). Като цяло, 78% от пациентите са продължили с функционален клас II според класификацията на СЗО. Оценките на Kaplan-Meier за преживяемост са съответно 90% и 85% на 3<sup>тата</sup> и 4<sup>тата</sup> година от започване на лечението. В същите времеви точки, 88% и 79% от пациентите не са имали влошаване на БАХ (определено като смърт по всякаква причина, трансплантация на бял дроб, атриална септостомия или започване на интравенозно или подкожно простаноидно лечение). Относителният принос на предхождащото лечение с плацебо по време на двойно-сляпата фаза и на други лекарства, започнати по време на удължената фаза на отвореното проучване не е известен.

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

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

Няма проучвания, които да доказват благоприятните ефекти от лечението с Tracleer върху преживяемостта. 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.:  $0,1$  години; макс.:  $3,3$  години] и пациентите са наблюдавани средно  $2,0 \pm 0,6$  години. Болшинството от пациентите са диагностицирани като първична белодробна хипертония (72%) и функционален клас III 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.

### *Проведени проучвания при деца с белодробна артериална хипертония*

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

Филмираните таблетки бозентан са оценявани в отворено, неконтролирано проучване при 19 педиатрични пациента с БАХ на възраст от 3 до 15 години. Това проучване е създадено предимно като фармакокинетично проучване (вж. точка 5.2). Пациентите са имали първична белодробна хипертония (10 пациенти) или БАХ, свързана с вродено сърдечно заболяване (9 пациенти) и функционален клас II, според класификацията на СЗО ( $n = 15$ , 79%) или клас III ( $n = 4$ , 21%) на изходно ниво. Пациентите са били разделени на три групи, в зависимост от телесното тегло и дозирани с бозентан приблизително  $2 \text{ mg/kg}$  два пъти дневно в продължение на 12 седмици. Половината от пациентите от всяка група вече са били лекувани интравенозно с епопростенол, като дозата на епопростенола не е променяна по време на проучването. Хемодинамиката е изследвана при 17 пациента. Средното повишаване на сърдечния индекс от началото на проучването е  $0,5 \text{ l/min./m}^2$ , намаляването на средното белодробно артериално налягане е средно  $8 \text{ mmHg}$ , 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 със или без едновременното прилагане на епопростенол. Промените в параметрите на теста с натоварване на 12-та седмица от началото на проучването са много несигурни и не са значими.

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

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

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

При това отворено, рандомизирано проучване с диспергиращи се таблетки бозентан  $32 \text{ mg}$ , 64 деца със стабилна БАХ на възраст от 3 месеца до 11 години са били рандомизирани на 24 седмици лечение с бозентан  $2 \text{ mg/kg}$  два пъти дневно ( $n = 33$ ) или  $2 \text{ mg/kg}$  три пъти дневно ( $n = 31$ ). 43 (67,2%) са били на възраст от  $\geq 2$  до 11 години, 15 (23,4%) са били между 1 и 2 години, и 6 (9,4%) са били между 3 месеца и 1 година. Проучването е създадено предимно като фармакокинетично проучване (вж. точка 5.2). и крайните точки на ефикасност са само експлораторни. Етиологията на БАХ, според класификацията Dana Point, включва идиопатична БАХ (46%), наследствена БАХ (3%), БАХ след корективна сърдечна интервенция (38%) и БАХ, при вродено сърдечно заболяване, свързана със системно-пулмонарни шънтове, включително

синдрома на Eisenmenger (13%). Пациентите са с функционален клас I, според класификацията на СЗО (n = 19, 29%), клас II (n = 27, 42%) или клас III (n = 18, 28%) при започване на проучваната терапия. При започване на проучването, пациентите са лекувани с лекарства за БАХ (най-често само с инхибитор на фосфодиестераза тип 5 [силденафил][35,9%], само с бозентан [10,9%] и с комбинация от бозентан, илопрост и силденафил [10,9%]) и са продължили БАХ терапията си по време на проучването.

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

Няма данни за никаква клинична полза с 2 mg/kg три пъти дневно в сравнение с 2 mg/kg два пъти дневно дозиране.

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

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

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

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

Резултатите не показват допълнителна полза от бозентан при тази популация:

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

#### *Комбинация с епопростенол*

Комбинацията на бозентан и епопростенол е изследвана в две проучвания: AC-052-355 (BREATHE-2) и AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 е мултицентрово, рандомизирано, двойносляпо, паралелно групово проучване на бозентан срещу плацебо при 33 пациенти с тежка БАХ, които са получавали съпътстваща терапия с епопростенол. AC-052-356 е отворено, неконтролирано проучване; 10 от 19-те педиатрични пациента са били на съпътстваща терапия с бозентан и епопростенол по време на 12-седмичното проучване. Профилът на безопасност за

комбинацията не се е различавал от очаквания профил за всеки един от компонентите и комбинираната терапия е понасяна добре от децата и от възрастните. Клиничната полза от комбинацията не е доказана.

### *Системна склероза с дигитална язвена болест*

Проведени са две рандомизирани, двойно слепи, мултицентрови, плацебо контролирани проучвания при 122 (проучване AC-052-401 [RAPIDS-1]) и при 190 (проучване AC-052-331 [RAPIDS-2]) възрастни пациенти със системна склероза и дигитална язвена болест (или в хода на дигитална язвена болест, или с анамнеза за дигитална язвена болест през предходната година). В проучването AC-052-331, пациентите е трябвало да имат най-малко една новопоявила се дигитална язва, а сред двете проучвания общо 85% от пациентите дигитална язвена болест е била в ход към изходния момент. След прилагане на бозентан по 62,5 mg два пъти дневно в продължение на 4 седмици, поддържащата доза, изследвана в рамките и на двете проучвания е била по 125 mg два пъти дневно. Продължителността на двойнослепото лечение е била 16 седмици при проучването AC-052-401, и 24 седмици при проучването AC-052-331.

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

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

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

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетиката на бозентан е документирана главно при здрави индивиди. Ограничените данни при пациентите показват, че експозицията на бозентан при възрастни пациенти с БАХ е приблизително 2 пъти по-голяма, 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 перорални 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 орална 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 *ин 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.

#### Сравнение на формите

При фармакокинетично кръстосано проучване (AC-052-116), 16 здрави възрастни индивиди са получили 62,5 mg бозентан под формата на 62,5 mg филмирана таблетка или 64 mg бозентан под формата на 32 mg диспергираща се таблетка. След лечението с диспергиращата се таблетка, експозицията на бозентан е била по-ниска от тази с филмираната таблетка (съотношение на средните геометрични за  $AUC_{0-\infty}$  0,87 [90% CI: 0,78, 0,97]).  $T_{max}$  и  $t_{1/2}$  на бозентан не са повлияни значимо от формата.

#### Фармакокинетика при специални популации

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

#### Педиатрична популация

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

Проучването AC-052-356 (BREATHE-3) оценява фармакокинетиката при еднократно и многократно перорално дозиране на филмираната таблетка бозентан при 19 деца на възраст от

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

При проучването AC-052-365 (FUTURE 1), на 36 деца с БАХ на възраст от 2 до 11 години с БАХ са приложени диспергиращи таблетки. Не е наблюдавана дозова пропорционалност като стабилните плазмени концентрации на бозентан и AUCs са подобни при перорални дози от 2 и 4 mg/kg (AUC<sub>τ</sub>: 3 577 ng h/ml и 3 371 ng h/ml съответно с 2 mg/kg два пъти дневно и 4 mg/kg два пъти дневно). Средната експозиция на бозентан при тези педиатрични пациенти е около половината от експозицията при възрастни пациенти при поддържаща доза от 125 mg два пъти дневно, но показва широко припокриване с находките при възрастни.

При проучването AC-052-373 (FUTURE 3), което прилага диспергиращи се таблетки, експозицията на бозентан при пациенти, лекувани с 2 mg/kg два пъти дневно е сравнена с тази при проучването FUTURE 1. При цялостната популация (n = 31), 2 mg/kg два пъти дневно е имала за резултат дневна експозиция от 8 535 ng·h/ml; AUC<sub>τ</sub> е 4 268 ng·h/ml (CV: 61%). При пациенти на възраст между 3 месеца и 2 години дневната експозиция е 7 879 ng·h/ml; AUC<sub>τ</sub> е 3 939 ng·h/ml (CV: 72%). При пациенти на възраст между 3 месеца и 1 година (n = 2) AUC<sub>τ</sub> е 5 914 ng·h/ml (CV: 85%) и при пациенти на възраст между 1 и 2 години (n = 7) AUC<sub>τ</sub> е 3 507 ng·h/ml (CV: 70%). При пациенти над 2 години (n = 22) дневната експозиция е 8 820 ng·h/ml; AUC<sub>τ</sub> е 4,410 ng·h/ml (CV: 58%). Дозировката на бозентан от 2 mg/kg три пъти дневно не е повишила експозицията; дневната експозиция е 7,275 ng·h/ml (CV: 83%, n = 27).

Въз основа на находките при проучванията BREATHE-3 FUTURE 1 и FUTURE 3, изглежда, че експозицията на бозентан достига плато при по-ниски дози при педиатрични пациенти, отколкото при възрастни и, че дози над 2 mg/kg два пъти дневно (4 mg/kg два пъти дневно или 2 mg/kg три пъти дневно) не водят до по-голяма експозиция на бозентан при педиатричните пациенти.

При проучването AC-052-391 (FUTURE 4) проведено при новородени, концентрациите на бозентан са бавно и продължително повишавани през първия дозов интервал, което е довело до ниска експозиция (AUC<sub>0-12</sub> в цяла кръв: 164 ng·h/m, n = 11). В стационарното състояние, AUC<sub>τ</sub> е 6 165 ng·h/ml (CV: 133%, n = 7), което е подобно на експозицията, наблюдавана при възрастни пациенти с БАХ, които получават 125 mg два пъти дневно, като се вземе под внимание съотношението на разпределение на кръв/плазма 0,6.

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

#### *Чернодробно увреждане*

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

Ефектът на умерено увредена чернодробна функция (Child-Pugh клас B) върху фармакокинетиката на бозентан и неговия първичен метаболит Ro 48-5033 е изследван при проучване, включващо 5 пациенти с белодробна хипертония, свързана с портална хипертония и

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

Фармакокинетиката на бозентан не е проучена при пациенти с чернодробно увреждане Child-Pugh. Tracleer е противопоказан при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, т.е. Child-Pugh клас В или С (вж. точка 4.3).

### *Бъбречно увреждане*

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

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

2-годишно проучване на карциногенността при мишки показва повишена честота на комбинирани хепатоцелуларни аденоми и карциноми при мъжки, но не и при женски мишки, при плазмени концентрации от около 2 до 4 пъти надвишаващи плазмените концентрации, достигани при терапевтични дози при хора. При плъхове, пероралното прилагане на бозентан за период от 2 години причинява малко, значимо повишаване на честотата на комбинираните фоликулоклетъчни аденоми и карциноми на щитовидната жлеза при мъжки, но не и при женски плъхове, при плазмени концентрации от около 9 до 14 пъти надвишаващи плазмените концентрации, достигани при терапевтични дози при хора. 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 ET рецепторни антагонисти и мишките с дефицит на ET, свидетелства за ефект на класа медикаменти. При жени с детороден потенциал трябва да се вземат подходящи предпазни мерки (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.6).

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

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

Леко повишена честота на поява на тестикуларна тубуларна атрофия е наблюдавана при плъхове, на които е даван орален бозентан в ниски дози от 125 mg/kg/ден (около 4 пъти максималната препоръчвана доза при хора [МПДХ] и най-ниските тествани дози) в продължение на две години, но не при високи от 1 500 mg/kg/ден (около 50 пъти МПДХ) в продължение на 6 месеца. При проучване на токсичност при подрастващи плъхове, където плъховете са лекувани от Ден 4 *post partum* до възрастни, са наблюдавани намалени абсолютни тегла на тестисите и епидидима и намален брой на сперматозоиди в епидидима след прекъсването. NOAEL е бил съответно 21 пъти (в Ден 21 *post partum*) и 2,3 пъти (Ден 69 *post partum*) терапевтичната експозиция при хора.

Въпреки това, не са установени ефекти върху общото развитие, растеж, сензорни, когнитивни функции и репродуктивно поведение при 7 (мъжки) и 19 (женски) пъти терапевтичната експозиция при хора в Ден 21 *post partum*. При възрастни (Ден 69 *post partum*) не са установени никакви ефекти на бозентан при 1,3 (мъжки) и 2,6 (женски) пъти терапевтичната експозиция при деца с БАХ.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Целулоза, микрокристална  
Калциев хидрогененфосфат, безводен  
Кроскармелоза натрий  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Винена киселина  
Есенция Тути-Фрути  
Аспартам (Е951)  
Ацесулфам калий  
Магнезиев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

5 години

Останалите части от разделената диспергираща се таблетка могат да се съхранят на стайна температура и трябва да се използват в рамките на 7 дни.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

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

Алуминий/алуминиеви, защитени от деца (peel-push) блистери, които съдържат 14 диспергиращи се таблетки.

Опаковките съдържат 56 диспергиращи се таблетки.

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

Диспергиращата се таблетка се съдържа в защитен от деца блистер.



Всяка диспергираща се таблетка може да се разтвори във вода и да стане течено лекарство чрез прибавянето на таблетката към малко количество вода в лъжица, използвайки достатъчно вода за покриването на цялата таблетка. Когато таблетката се разтвори напълно дайте течността на пациента.

Ако е необходимо, диспергиращата се таблетка може да се раздели, като се счупи по протежение на линиите, изрязани на повърхността. Хванете таблетката между палеца и показалеца, поставени върху всяка от двете страни на една от линиите, обърната нагоре, и счупете таблетката по протежението на линията (вижте фигурата по-долу).



Останалите части от разделената диспергираща се таблетка могат да се съхранят на стайна температура и трябва да се използват в рамките на 7 дни.

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

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Белгия

#### **8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/02/220/006

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

Дата на първото разрешение: 15 май 2002 г.

Дата на последно подновяване: 20 април 2012 г.

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

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаването на партидите

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Белгия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2)

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този продукт, включително доклади за влиянието върху черния дроб, са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Програмата за обучение се състои от Сигнална карта на пациента, която той трябва да носи със себе си. Общата цел на Сигналната карта на пациента е да образова пациентите относно важна информация за безопасност, с която те трябва да са запознати преди и по време на лечение с Tracleer.

Сигналната карта на пациента, предоставена като част от опаковката на продукта, има за цел:

- да улесни запознаването на пациентите с необходимостта от редовни кръвни изследвания за чернодробната функция.

- да информира пациентите за нуждата да се избягва бременност и да се осигури използването на ефективни контрацептивни мерки.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
КУТИЯ С 14, 56 И 112 ТАБЛЕТКИ**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА/БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Tracleer 62,5 mg филмирани таблетки

бозентан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

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

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 филмирани таблетки  
56 филмирани таблетки  
112 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25 °C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Белгия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/02/220/001  
EU/1/02/220/002  
EU/1/02/220/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Tracleer 62,5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
КУТИЯ С 56 И 112 ТАБЛЕТКИ**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА/БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Tracleer 125 mg филмирани таблетки

бозентан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка филмирана таблетка съдържа 125 mg бозентан (като монохидрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

56 филмирани таблетки  
112 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25 °C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Белгия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/02/220/004  
EU/1/02/220/005

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Tracleer 125 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
КУТИЯ С 56 ТАБЛЕТКИ**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА/БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Tracleer 32 mg диспергиращи се таблетки

бозентан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 32 mg бозентан (като монохидрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Аспартам (E951), за допълнителна информация вижте листовката  
Аспартам (E951) може да бъде вреден за хора с фенилкетонурия

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

56 разтворими таблетки (14 x 4)

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25 °C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Белгия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/02/220/006

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Tracleer 32 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА  
КУТИЯ С 56 ТАБЛЕТКИ**

**ЕТИКЕТ НА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И БУТИЛКА/БУТИЛКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Tracleer 62,5 mg филмирани таблетки

бозентан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

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

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

56 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Да не се поглъща сушителят.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

Да се използва до 30 дни след първоначалното отваряне.

Дата на отваряне:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Белгия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/02/220/007

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА (ОТНАСЯ СЕ САМО ЗА КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА)**

Tracleer 62,5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД (ОТНАСЯ СЕ САМО ЗА КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА)**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА (ОТНАСЯ СЕ САМО ЗА КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА)**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА  
КУТИЯ С 56 ТАБЛЕТКИ**

**ЕТИКЕТ НА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И БУТИЛКА/БУТИЛКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Tracleer 125 mg филмирани таблетки

бозентан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 125 mg бозентан (като монохидрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

56 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Да не се поглъща сушителят.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

Да се използва до 30 дни след първоначалното отваряне.

Дата на отваряне:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Белгия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/02/220/008

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА (ОТНАСЯ СЕ САМО ЗА КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА)**

Tracleer 125 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД (ОТНАСЯ СЕ САМО ЗА КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА)**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА (ОТНАСЯ СЕ САМО ЗА КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА)**

PC  
SN  
NN



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Tracleer 62,5 mg таблетки

бозентан

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Janssen-Cilag Int

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Tracleer 125 mg таблетки

бозентан

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Janssen-Cilag Int

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Tracleer 32 mg диспергиращи се таблетки

бозентан

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Janssen-Cilag Int

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**СИГНАЛНА КАРТА НА ПАЦИЕНТА****СИГНАЛНА КАРТА НА ПАЦИЕНТА**

(Предна страна)

**Важни предупреждения относно безопасността на пациентите, приемащи Tracleer (бозентан)**

В тази карта се съдържа важна информация за Tracleer. Моля, прочетете внимателно тази карта, преди да започнете лечение с Tracleer.

Вашето име: \_\_\_\_\_

Предписващ лекар: \_\_\_\_\_

Ако имате въпроси относно Tracleer, попитайте Вашия лекар.

Janssen-Cilag International NV

(Задна страна)

**Контрацепция**

Ползвате ли /приемате ли контрацептиви в момента?

Да  Не

Ако „Да“, запишете имената им тук:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Занесете тази карта на Вашия лекар или гинеколог при следващото си посещение и той ще Ви посъветва дали е нужно да прилагате допълнителни или алтернативни методи за контрацепция.

(Вътрешна страна 1)

**Ако сте жена в детородна възраст, прочетете внимателно тази страница****Бременност**

Tracleer може да увреди развитието на плода. Поради това не трябва да приемате Tracleer, ако сте бременна, а освен това не трябва да забременявате, докато приемате Tracleer.

Нещо повече, ако страдате от белодробна хипертония, настъпването на бременност може да влоши тежко симптомите на вашето заболяване. Ако подозирате, че може да сте бременна, уведомете Вашия лекар или гинеколог.

**Контрацепция**

Предпазването от забременяване на базата на хормони, например перорални контрацептиви или таблетки против забременяване, хормонални инжекции, имплантати или пластири за кожа за предпазване от бременност не могат надеждно да предотвратят забременяване при жени, които вземат Tracleer. Трябва да използвате бариерен метод за предпазване от забременяване, например презерватив, диафрагма или вагинална гъба, в допълнение към някой от посочените видове хормонални средства за предпазване от забременяване. Непременно трябва да обсъдите всички възникнали въпроси с Вашия лекар или гинеколог. Попълнете подробната информация на гърба на тази карта и я занесете на Вашия лекар или гинеколог при следващото посещение.

Преди започване на лечението с Tracleer и всеки месец, докато трае лечението, трябва да правите тест за бременност, дори и да мислите, че не сте бременна.

Дата на първия месечен тест: \_\_\_\_\_

(Вътрешна страна 2)

**Кръвни изследвания на чернодробната функция**

Установено е, че някои от пациентите, приемащи Tracleer, имат отклонения в чернодробните функционални показатели. По време на лечението с Tracleer Вашият лекар ще Ви назначава редовно кръвни изследвания за откриване на промени в чернодробната функция.

**Не забравяйте да правите всеки месец кръвните изследвания на чернодробната функция. Две седмици след увеличаване на дозата ще се направи допълнително изследване.**

Дата на първото месечно изследване: \_\_\_\_\_

График на Вашите ежемесечни чернодробни изследвания:

януари \_\_\_\_\_  май \_\_\_\_\_  септември \_\_\_\_\_

февруари \_\_\_\_\_  юни \_\_\_\_\_  октомври \_\_\_\_\_

март \_\_\_\_\_  юли \_\_\_\_\_  ноември \_\_\_\_\_

април \_\_\_\_\_  август \_\_\_\_\_  декември \_\_\_\_\_

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация на потребителя

### Tracleer 62,5 mg филмирани таблетки Tracleer 125 mg филмирани таблетки бозентан (bosentan)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tracleer и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tracleer
3. Как да приемате Tracleer
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tracleer
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Tracleer и за какво се използва

Таблетките Tracleer съдържат бозентан, който блокира естествения хормон, наречен ендотелин-1 (ET-1), причиняващ стесняване на кръвоносните съдове. Така Tracleer води до разширяване на кръвоносните съдове и принадлежи към група лекарства, наречени “ендотелин рецепторни антагонисти”.

Tracleer се използва за лечение на:

- **Белодробна артериална хипертония (БАХ):** БАХ е заболяване със силно стесняване на кръвоносните съдове в белите дробове, водещо до високо кръвно налягане в кръвоносните съдове на белите дробове (белодробните артерии), които носят кръв от сърцето към белите дробове. Това налягане намалява количеството кислород, което може да влезе в кръвта в белите дробове, затруднявайки физическата активност. Tracleer разширява белодробните артерии, като по този начин улеснява изтласкването на кръвта от сърцето през тях. Това понижава кръвното налягане и облекчава симптомите.

Tracleer се използва за лечение на пациенти с БАХ клас III за подобряване на физическия капацитет (способността за извършване на физическа активност) и на симптомите. „Класът” отразява сериозността на болестта: „клас III” означава изразено ограничение на физическата активност. Наблюдавано е известно подобрение и при пациенти с БАХ клас II. „Клас II” означава леко ограничение на физическата активност. БАХ, за която е показан Tracleer, може да бъде:

- първична (без идентифицирана причина или фамилна);
- причинена от склеродермия (наречена още системна склероза, заболяване, при което има необичаен растеж на съединителната тъкан, поддържаща кожата и другите органи);
- причинена от конгенитални (вродени) сърдечни дефекти с шънтове (патологични отвори), причиняващи необичаен поток на кръвта през сърцето и белите дробове.
- **Дигитални улцерации по върха на пръстите:** (рани по пръстите на ръцете и краката) при възрастни пациенти, страдащи от заболяване, наречено склеродермия. Tracleer намалява броя на новопоявилите се язви по пръстите на ръцете и краката.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tracleer

### Не приемайте Tracleer

- ако сте алергични към бозентан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако имате чернодробни проблеми (посъветвайте се със своя лекар)
- ако сте бременна или бихте могла да забременеете, тъй като не използвате надеждни контрацептивни методи. Моля, прочетете информацията, озаглавена „Контрацептивни средства“ и „Други лекарства и Tracleer“
- ако приемате циклоспорин А (лекарство, използвано след трансплантация или за лечение на псориазис)

Ако някое от горните се отнася до Вас, кажете на Вашия лекар.

### Предупреждения и предпазни мерки

#### Изследвания, които Вашият лекар ще Ви назначи преди лечението

- кръвни изследвания с цел проверка на чернодробната Ви функция
- кръвни изследвания, за да се провери за анемия (нисък хемоглобин)
- тест за бременност, ако сте жена с детероден потенциал

При някои от пациентите, приемащи Tracleer, са установени отклонения в чернодробните функционални показатели и анемия (нисък хемоглобин).

#### Изследвания, които Вашият лекар ще Ви назначи по време на лечението

По време на лечението с Tracleer Вашият лекар ще Ви назначава редовни кръвни изследвания за установяване на промени в чернодробната функция и нивото на хемоглобина.

Относно всички изследвания, моля вижте Сигналната карта на пациента (вътре в опаковката на Tracleer таблетки). Важно е да провеждате тези редовни кръвни изследвания, докато приемате Tracleer. Съветваме Ви да записвате датата на Вашето последно изследване, както и на следващото изследване (попитайте Вашия лекар за датата) в Сигналната карта на пациента, за да не забравите кога трябва да направите следващото изследване.

#### Кръвни изследвания за чернодробна функция

Тези изследвания ще се правят всеки месец, докато трае лечението с Tracleer. Две седмици след повишаване на дозата ще се направи допълнително изследване.

#### Кръвни изследвания за анемия

Тези изследвания ще се правят всеки месец през първите 4 месеца на лечение, след това на всеки 3 месеца, тъй като пациентите, приемащи Tracleer може да развият анемия.

Ако резултатите от тези изследвания са извън границите на нормата, Вашият лекар може да реши да намали дозата или да спре лечението с Tracleer и да направи допълнителни изследвания, за да установи причината.

#### Деца и юноши

Tracleer не се препоръчва при педиатрични пациенти със системна склероза и налична дигитална язвена болест. Моля, вижте също точка 3 „Как да приемате Tracleer“.

#### Други лекарства и Tracleer

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и лекарства, отпускани без рецепта. Особено важно е да уведомите своя лекар, ако приемате:

- циклоспорин А (лекарство, използвано след трансплантация и за лечение на псориазис), който не трябва да се използва заедно с Tracleer.

- сиролимус или такролимус, които са лекарства, използвани след трансплантация, тъй като употребата им заедно с Tracleer не се препоръчва.
- глибенкламид (лекарство за диабет), рифампицин (лекарство за туберкулоза), флуконазол (лекарство срещу гъбични инфекции), кетоконазол (лекарство, използвано за лечението на синдром на Кушинг) или невирапин (лекарство за HIV), тъй като тези лекарства употребата им заедно с Tracleer не се препоръчва.
- други лекарства за лечение на HIV инфекция, които могат да налагат специално проследяване, ако се използват заедно с Tracleer.
- хормонални контрацептиви, които не са ефикасни като единствен метод за контрацепция, докато приемате Tracleer. Вътре в опаковката на Tracleer таблетки ще намерите Сигналната карта на пациента, която трябва внимателно да прочетете. Вашият лекар и/или гинеколог ще установи какъв метод за контрацепция е подходящ за Вас.
- други лекарства за лечение на белодробна хипертония – силденафил и тадалафил.
- варфарин (противосъсирващо средство).
- симвастатин (използван за лечение на повишени нива на холестерол в кръвта - хиперхолестеролия).

### **Шофиране и работа с машини**

Tracleer не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Tracleer обаче може да причини хипотония (понижаване на кръвното налягане), от което можете да се почувствате замаяни и да окаже влияние върху зрението и способността за шофиране и работа с машини. Ако се чувствате замаяни или зрението Ви е замъглено, докато приемате Tracleer, не шофирайте и не работете с инструменти или машини.

### **Жени в детеродна възраст**

НЕ приемайте Tracleer, ако сте бременна или планирате бременност.

### **Тестове за бременност**

Tracleer може да увреди неродените бебета, заченати преди започването или по време на лечението. Ако сте жена, която би могла да забременее, Вашият лекар ще поиска да направите тест за бременност, преди да започнете да приемате Tracleer и редовно, докато приемате Tracleer.

### **Контрацептивни средства**

Ако има вероятност да забременеете, използвайте надежден метод за предпазване от забременяване (контрацепция), докато приемате Tracleer. Вашият лекар или гинеколог ще Ви препоръча надеждни контрацептивни методи, докато приемате Tracleer.

Тъй като Tracleer може да направи хормоналните контрацептиви (например перорални, инжекционни, имплантанти или пластири за кожата) неефективни, този метод, приложен самостоятелно, не е надежден. Поради това, ако използвате хормонални контрацептиви, трябва заедно с това да прилагате и бариерен метод (например женски кондом, диафрагма, контрацептивна гъбичка или Вашият партньор трябва да използва кондом). Вътре в опаковката на Tracleer таблетки ще намерите Сигнална карта на пациента, която трябва да попълните и да я занесете на Вашия лекар при следващото посещение, за да може Вашият лекар или гинеколог да прецени дали се нуждаете от допълнителни или алтернативни надеждни методи за контрацепция. Препоръчва се всеки месец да правите тест за бременност, докато приемате Tracleer и ако сте в детеродна възраст.

Уведомете веднага Вашия лекар, ако забременеете по време на приема на Tracleer или планирате бременност в близко бъдеще.

### **Кърмене**

Tracleer преминава в кърмата. Препоръчва се да прекратите кърменето, ако Ви бъде предписан Tracleer, тъй като не е известно дали наличието на Tracleer в кърмата може да навреди на Вашето бебе. Говорете с Вашия лекар за това.



### **Фертилитет**

Ако сте мъж и приемате Tracleer, възможно е това лекарство да намали броя на Вашите сперматозоиди. Не може да се изключи, че това може да се отрази на способността Ви да имате деца. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако имате въпроси или притеснения във връзка с това.

### **Tracleer съдържа натрий**

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

## **3. Как да приемате Tracleer**

Лечението с Tracleer трябва да се започва и наблюдава само от лекар с опит в лечението на БАХ или на системна склероза. Винаги приемайте това лекарство, точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Tracleer с храна и напитки**

Tracleer може да се приема със или без храна.

### **Препоръчителна доза**

#### **Възрастни**

Лечението при възрастните обикновено започва с доза от 62,5 mg два пъти дневно (сутрин и вечер) през първите 4 седмици, след което обикновено Вашият лекар ще Ви посъветва да приемате таблетка от 125 mg два пъти дневно в зависимост от това как реагирате на Tracleer.

#### **Деца и юноши**

Препоръката за дозиране при деца е само за БАХ. При деца на възраст 1 година и по-големи лечението с Tracleer обикновено започва с 2 mg на kg телесно тегло два пъти дневно (сутрин и вечер). Вашият лекар ще Ви посъветва относно дозировката.

Обърнете внимание, че Tracleer се предлага и под формата на разтворима таблетка от 32 mg, която може да улесни правилното дозиране за деца и пациенти с ниско телесно тегло или за такива, за които е трудно да преглъщат филмираните таблетки.

Ако Ви се струва, че ефектът на Tracleer е твърде силен или твърде слаб, говорете със своя лекар, за да разберете дали дозата Ви трябва да се промени.

### **Как да приемате Tracleer**

Таблетките трябва да се приемат (сутрин и вечер), като се гълтат с вода. Таблетките може да се приемат със или без храна.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Tracleer**

Ако приемете повече таблетки, отколкото Ви е казано, незабавно се свържете със своя лекар.

### **Ако сте пропуснали да приемете Tracleer**

Ако забравите да приемете Tracleer, вземете дозата веднага, щом се сетите, след това продължете да приемате таблетките в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите таблетки.

### **Ако сте спрели приема на Tracleer:**

Внезапното спиране на лечението с Tracleer може да доведе до влошаване на Вашите симптоми. Не спирайте приема на Tracleer, освен ако Вашият лекар не Ви каже. Вашият лекар може да Ви назначи намаляване на дозата за няколко дни, преди пълното спиране на лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-сериозните нежелани реакции на Tracleer са

- Отклонения в чернодробната функция, които могат да засегнат повече от 1 на 10 души
- Анемия (ниска стойност на хемоглобин в кръвта), която може да засегне до 1 на 10 души. Анемията може понякога да налага кръвопреливане

Стойностите на Вашите чернодробни и кръвни показатели ще се наблюдават по време на лечението с Tracleer (вижте точка 2). Важно е да правите тези изследвания според препоръките на Вашия лекар.

Признаците на нарушена функция на черния дроб включват:

- гадене (позиви за повръщане)
- повръщане
- треска (висока температура)
- болка в стомаха (корема)
- жълтеница (пожълтяване на кожата или бялото на очите)
- тъмно оцветяване на урината
- сърбеж на кожата
- летаргия или умора (необичайна уморяемост или изтощение)
- грипоподобен синдром (ставни и мускулни болки с температура)

Ако забележите някои от тези признаци, **кажете незабавно на Вашия лекар.**

Други нежелани реакции

**Много чести** (могат да засегнат **повече от един на 10** души):

- Главоболие
- Оток (подуване на краката и глезените или други признаци за задръжка на течности)

**Чести** (могат да засегнат **до един на 10** души):

- Зачервяване на кожата
- Реакции на свръхчувствителност (включващи възпаление, сърбеж и обрив на кожата)
- Гастроезофагеална рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха в хранопровода)
- Диария
- Синкоп (припадък)
- Сърцебиене (ускорена или неравномерна сърдечна дейност)
- Ниско кръвно налягане
- Запушен нос

**Нечести** (могат да засегнат **до един на 100** души):

- Тромбоцитопения (нисък брой тромбоцити)
- Неутропения/левкопения (нисък брой бели кръвни клетки)
- Повишени стойности на чернодробните функционални показатели с хепатит (възпаление на черния дроб), включително възможно обостряне на съществуващ хепатит и/или жълтеница (пожълтяване на кожата или бялото на очите)

**Редки** (могат да засегнат до един на 1 000 души):

- Анафилаксия (генерализирана алергична реакция), ангиоедем (оток, най-често около очите, устните, езика или гърлото)
- Цироза (образуване на ръбци) на черния дроб, чернодробна недостатъчност (сериозно нарушение на чернодробната функция)

Съобщава се също за замъглено зрение с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

### **Нежелани реакции при деца и юноши**

Нежеланите реакции, съобщени при деца, лекувани с Tracleer, са същите като тези при възрастните.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Tracleer**

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката и блистера след „Годен до:“.

За белите бутилки от полиетилен с висока плътност – да се използва до 30 дни след първоначалното отваряне.

За блистерите от PVC/PE/PVDC/алуминий:

Съхранявайте при температура под 25°C.

За белите бутилки от полиетилен с висока плътност:

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате.

Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Tracleer**

- **Tracleer 62,5 mg филмирани таблетки:** активното вещество е бозентан като монохидрат. Всяка таблетка съдържа 62,5 mg бозентан (като монохидрат).
- **Tracleer 125 mg филмирани таблетки:** активното вещество е бозентан като монохидрат. Всяка таблетка съдържа 125 mg бозентан (като монохидрат).
- **Другите съставки** в ядрото на таблетката са: царевично нишесте, прежелатинизирано нишесте, натриев нишестен гликолат (тип А), повидон, глицеролов дибехенат и магнезиев стеарат. **Филмовото покритие** съдържа: хипромелоза, глицеролов триацетат, талк, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172) и етилцелулоза.

## Как изглежда Tracleer и какво съдържа опаковката

### Tracleer 62,5 mg филмирани таблетки:

Tracleer 62,5 mg филмирани таблетки са оранжево-бели, кръгли филмирани таблетки, с “62,5” от едната страна.

**Блистери от PVC/PE/PVDC/алуминий, съдържащи 14 филмирани таблетки.** Опаковката съдържа 14, 56 или 112 филмирани таблетки (Tracleer 62,5 mg филмирани таблетки).

**Бели бутилки от полиетилен с висока плътност със сушител силикагел,** съдържащи 56 филмирани таблетки. Опаковките съдържат 56 филмирани таблетки (Tracleer 62,5 mg филмирани таблетки).

Да не се поглъща сушителят.

### Tracleer 125 mg филмирани таблетки:

Tracleer 125 mg филмирани таблетки са оранжево-бели, овални филмирани таблетки, със “125” от едната страна.

**Блистери от PVC/PE/PVDC/алуминий, съдържащи 14 филмирани таблетки.** Опаковката съдържа 56 или 112 филмирани таблетки (Tracleer 125 mg филмирани таблетки).

**Бели бутилки от полиетилен с висока плътност със сушител силикагел,** съдържащи 56 филмирани таблетки. Опаковките съдържат 56 филмирани таблетки (Tracleer 125 mg филмирани таблетки).

Да не се поглъща сушителят.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба:**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Белгия

### **Производител:**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

### **България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

### **Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

### **Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**Latvija**

UAB "JOHNSON &amp; JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: +44 1 494 567 444

medinfo@its.jnj.com

**Дата на последно преразглеждане на листовката:**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Листовка: информация на потребителя

### Tracleer 32 mg диспергиращи се таблетки бозентан (bosentan)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tracleer и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tracleer
3. Как да приемате Tracleer
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tracleer
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Tracleer и за какво се използва

Таблетките Tracleer съдържат бозентан, който блокира естествения хормон, наречен ендотелин-1 (ET-1), причиняващ стесняване на кръвоносните съдове. Така Tracleer води до разширяване на кръвоносните съдове и принадлежи към група лекарства, наречени “ендотелин рецепторни антагонисти”.

Tracleer се използва за лечение на:

- **Белодробна артериална хипертония (БАХ):** БАХ е заболяване със силно стесняване на кръвоносните съдове в белите дробове, водещо до високо кръвно налягане в кръвоносните съдове на белите дробове (белодробните артерии), които носят кръв от сърцето към белите дробове. Това налягане намалява количеството кислород, което може да влезе в кръвта в белите дробове, затруднявайки физическата активност. Tracleer разширява белодробните артерии, като по този начин улеснява изтласкването на кръвта от сърцето през тях. Това понижава кръвното налягане и облекчава симптомите.

Tracleer се използва за лечение на пациенти с БАХ клас III за подобряване на физическия капацитет (способността за извършване на физическа активност) и на симптомите. „Класът” отразява сериозността на болестта: „клас III” означава изравено ограничение на физическата активност. Наблюдавано е известно подобрение и при пациенти с БАХ клас II. „Клас II” означава леко ограничение на физическата активност. БАХ, за която е показан Tracleer, може да бъде:

- първична (без идентифицирана причина или фамилна);
- причинена от склеродермия (наречена още системна склероза, заболяване, при което има необичаен растеж на съединителната тъкан, поддържаща кожата и другите органи);
- причинена от конгенитални (вродени) сърдечни дефекти с шънтове (патологични отвори), причиняващи необичаен поток на кръвта през сърцето и белите дробове.
- **Дигитални улцерации по върха на пръстите:** (рани по пръстите на ръцете и краката) при възрастни пациенти, страдащи от заболяване, наречено склеродермия. Tracleer намалява броя на новопоявилите се язви по пръстите на ръцете и краката.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tracleer

### Не приемайте Tracleer

- ако сте алергични към бозентан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате чернодробни проблеми (посъветвайте се със своя лекар)
- ако сте бременна или бихте могла да забременеете, тъй като не използвате надеждни контрацептивни методи. Моля, прочетете информацията, озаглавена „Контрацептивни средства“ и „Други лекарства и Tracleer“
- ако приемате циклоспорин А (лекарство, използвано след трансплантация или за лечение на псориазис)

Ако някое от горните се отнася до Вас, кажете на Вашия лекар.

### Предупреждения и предпазни мерки

#### Изследвания, които Вашият лекар ще Ви назначи преди лечението

- кръвни изследвания с цел проверка на чернодробната Ви функция
- кръвни изследвания, за да се провери за анемия (нисък хемоглобин)
- тест за бременност, ако сте жена с детероден потенциал

При някои от пациентите, приемащи Tracleer, са установени отклонения в чернодробните функционални показатели и анемия (нисък хемоглобин).

#### Изследвания, които Вашият лекар ще Ви назначи по време на лечението

По време на лечението с Tracleer Вашият лекар ще Ви назначава редовни кръвни изследвания за установяване на промени в чернодробната функция и нивото на хемоглобина.

Относно всички изследвания, моля вижте Сигналната картата на пациента (вътре в опаковката на Tracleer таблетки). Важно е да провеждате тези редовни кръвни изследвания, докато приемате Tracleer. Съветваме Ви да записвате датата на Вашето последно изследване, както и на следващото изследване (попитайте Вашия лекар за датата) в Сигналната карта на пациента, за да не забравите кога трябва да направите следващото изследване.

#### Кръвни изследвания за чернодробна функция

Тези изследвания ще се правят всеки месец, докато трае лечението с Tracleer. Две седмици след повишаване на дозата ще се направи допълнително изследване.

#### Кръвни изследвания за анемия

Тези изследвания ще се правят всеки месец през първите 4 месеца на лечение, след това на всеки 3 месеца, тъй като пациентите приемащи Tracleer може да развият анемия.

Ако тези изследвания са извън границите на нормата, Вашият лекар може да реши да намали дозата или да спре лечението с Tracleer и да направи допълнителни изследвания, за да установи причината.

#### Деца и юноши

Tracleer не се препоръчва при педиатрични пациенти със системна склероза и налична дигитална язвена болест. Моля, вижте също точка 3 „Как да приемате Tracleer“.

#### Други лекарства и Tracleer

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и лекарства, отпускани без рецепта. Особено важно е да уведомите своя лекар, ако приемате:

- циклоспорин А (лекарство, използвано след трансплантация и за лечение на псориазис), който не трябва да се използва заедно с Tracleer.



- сиролимус или такролимус, които са лекарства, използвани след трансплантация, тъй като употребата им заедно с Tracleer не се препоръчва.
- глибенкламид (лекарство за диабет), рифампицин (лекарство за туберкулоза), флуконазол (лекарство срещу гъбични инфекции), кетоконазол (лекарство, използвано за лечението на синдром на Кушинг) или невирапин (лекарство на HIV), тъй като употребата на тези лекарства заедно с Tracleer не се препоръчва.
- други лекарства за лечение на HIV инфекция, които могат да налагат специално проследяване, ако се използват заедно с Tracleer.
- хормонални контрацептиви, които не са ефикасни като единствен метод за контрацепция, докато приемате Tracleer. Вътре в опаковката на Tracleer таблетки ще намерите Сигнална карта на пациента, която трябва внимателно да прочетете. Вашият лекар и/или гинеколог ще установи какъв метод за контрацепция е подходящ за Вас.
- други лекарства за лечение на белодробна хипертония – силденафил и тадалафил.
- варфарин (противосъсирващо средство).
- симвастатин (използван за лечение на повишени нива на холестерол в кръвта-хиперхолестеролия).

### **Шофиране и използване на машини**

Tracleer не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Tracleer обаче може да причини хипотония (понижаване на кръвното налягане), от което можете да се почувствате замаяни и да окаже влияние върху зрението и способността за шофиране и работа с машини. Ако се чувствате замаяни или зрението Ви е замъглено, докато приемате Tracleer, не шофирайте и не работете с инструменти или машини.

### **Жени в детеродна възраст**

НЕ приемайте Tracleer, ако сте бременна или планирате бременност.

### **Тестове за бременност**

Tracleer може да увреди неродените бебета, заченати преди започването или по време на лечението. Ако сте жена, която би могла да забременее, Вашият лекар ще поиска да направите тест за бременност, преди да започнете да приемате Tracleer и редовно, докато приемате Tracleer.

### **Контрацептивни средства**

Ако има вероятност да забременеете, използвайте надежден метод за предпазване от забременяване (контрацепция), докато приемате Tracleer. Вашият лекар или гинеколог ще Ви препоръча надеждни контрацептивни методи, докато приемате Tracleer. Тъй като Tracleer може да направи хормоналните контрацептиви (например перорални, инжекционни, имплантанти или пластири за кожата) неефективни, този метод, приложен самостоятелно, не е надежден. Поради това, ако използвате хормонални контрацептиви, трябва заедно с това да прилагате и бариерен метод (например женски кондом, диафрагма, контрацептивна гъбичка или Вашият партньор трябва да използва кондом). Вътре в опаковката на Tracleer таблетки ще намерите Сигнална карта на пациента, която трябва да попълните и да я занесете на Вашия лекар при следващото посещение, за да може Вашият лекар или гинеколог да прецени дали се нуждаете от допълнителни или алтернативни надеждни методи за контрацепция. Препоръчва се всеки месец да правите тест за бременност, докато приемате Tracleer и ако сте в детеродна възраст.

Уведомете веднага Вашия лекар, ако забременеете по време на приема на Tracleer или планирате бременност в близко бъдеще.

### **Кърмене**

Tracleer преминава в кърмата. Препоръчва се да прекратите кърменето, ако Ви бъде предписан Tracleer, тъй като не е известно дали наличието на Tracleer в кърмата може да навреди на Вашето бебе. Говорете с Вашия лекар за това.

## Фертилитет

Ако сте мъж и приемате Tracleer, възможно е това лекарство да намали броя на Вашите сперматозоиди. Не може да се изключи, че това може да се отрази на способността Ви да имате деца. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако имате въпроси или притеснения във връзка с това.

## Tracleer съдържа аспартам и натрий

Това лекарство съдържа 3,7 mg аспартам във всяка диспергираща се таблетка. Аспартамът е източник на фенилаланин. Може да Ви навреди, ако имате фенилкетонурия (ФКУ), рядко генетично заболяване, при което се натрупва фенилаланин, тъй като организмът не може да го отдели правилно.

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

## 3. Как да приемате Tracleer

Лечението с Tracleer трябва да се започва и наблюдава само от лекар с опит в лечението на БАХ или на системна склероза. Винаги приемайте това лекарство, точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### Tracleer с храна и напитки

Tracleer може да се приема със или без храна.

### Препоръчителна доза

#### Възрастни

Лечението при възрастните обикновено започва с доза от 62,5 mg два пъти дневно (сутрин и вечер) през първите 4 седмици, след което обикновено Вашият лекар ще Ви посъветва да вземате таблетка от 125 mg два пъти дневно в зависимост от това как реагирате на Tracleer.

#### Деца и юноши

Препоръката за дозиране при деца е само за БАХ. При деца на възраст 1 година и по-големи лечението с Tracleer обикновено започва с 2 mg на kg телесно тегло два пъти дневно (сутрин и вечер). Вашият лекар ще Ви посъветва относно дозировката.

Ако е необходимо, диспергиращата се таблетка може да се раздели по протежението на разделителните черти на четири равни части.

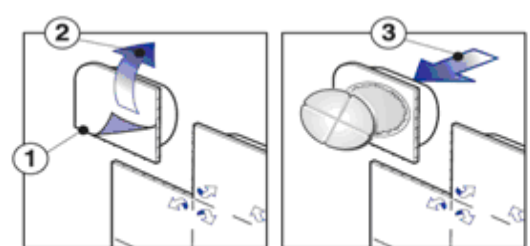
Ако Ви се струва, че ефектът на Tracleer е твърде силен или твърде слаб, говорете със своя лекар, за да разберете дали дозата Ви трябва да се промени.

### Как да приемате Tracleer

Таблетките трябва да се приемат (сутрин и вечер), като се гълтат с вода. Таблетките може да се приемат със или без храна.

Диспергиращата се таблетка се съдържа в защитен от деца блистер.

За да извадите диспергиращата се таблетка:



1. Разделете индивидуалната блистерна кухина по перфорациите.
2. Отлепете покриващия слой.
3. Избутайте лекарството през фолиото.

Всяка диспергираща се таблетка Tracleer може да се разтвори във вода и да стане течно лекарство. За да приготвите течно лекарство, добавете таблетката към малко вода в лъжица. Сложете достатъчно вода така, че да покрие цялата таблетка. Оставете за около една минута, докато таблетката се разтвори напълно и тогава погълнете цялата течност. Прибавете още малко вода в лъжицата и погълнете цялата течност, за да сте сигурни, че цялото количество лекарство е прието. Ако е възможно, изпийте чаша вода да сте сигурни, че цялото количество лекарство е прието.

Ако е необходимо, диспергиращата се таблетка може да се раздели, като се счупи по протежение на линиите, изрязани на повърхността. Хванете таблетката между палеца и показалеца, поставени върху всяка от двете страни на една от линиите, обърната нагоре, и счупете таблетката по протежението на линията (вижте фигурата по-долу).



#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Tracleer**

Ако приемете повече таблетки, отколкото Ви е казано, незабавно се свържете със своя лекар.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Tracleer**

Ако забравите да приемете Tracleer, вземете дозата веднага щом се сетите, след това продължете да приемате таблетките в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите таблетки.

#### **Ако сте спрели приема на Tracleer**

Внезапното спиране на лечението с Tracleer може да доведе до влошаване на Вашите симптоми. Не спирайте приема на Tracleer, освен ако Вашият лекар не Ви каже. Вашият лекар може да Ви назначи намаляване на дозата за няколко дни преди пълното спиране на лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, Tracleer може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-сериозните нежелани реакции на Tracleer са

- Отклонения в чернодробната функция, които могат да засегнат повече от 1 на 10 души
- Анемия (ниска стойност на хемоглобин в кръвта), която може да засегне до 1 на 10 души.  
Анемията може понякога да налага кръвопреливане

Стойностите на Вашите чернодробни и кръвни показатели се наблюдават по време на лечението с Tracleer (вижте точка 2). Важно е да правите тези изследвания според препоръките на Вашия лекар.

Признаците на нарушена функция на черния дроб включват:

- гадене (позиви за повръщане)

- повръщане
- втрисане (висока температура)
- болка в стомаха (корема)
- жълтеница (пожълтяване на кожата и бялата част на очите)
- тъмно оцветена урина
- сърбеж по кожата
- летаргия или умора (необичайна уморяемост или изтощение)
- грипоподобен синдром (болка в ставите и мускулите с втрисане)

Ако забележите някой от тези признаци, **уведомете незабавно Вашия лекар.**

Други нежелани реакции

**Много чести** (могат да засегнат **повече от един на 10** души):

- Главоболие
- Оток (подуване на краката и глезените или други признаци за задръжка на течности)

**Чести** (могат да засегнат **до един на 10** души):

- Зачервяване на кожата
- Реакции на свръхчувствителност (включващи възпаление, сърбеж и обрив на кожата)
- Гастроезофагеална рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха в хранопровода)
- Диария
- Синкоп (припадък)
- Сърцебиене (учестена или неравномерна сърдечна дейност)
- Ниско кръвно налягане
- Запушен нос

**Нечести** (могат да засегнат **до един на 100** души):

- Тромбоцитопения (нисък брой тромбоцити)
- Неутропения/левкопения (нисък брой бели кръвни клетки)
- Повишени стойности на чернодробните функционални показатели с хепатит (възпаление на черния дроб), включително възможно обостряне на съществуващ хепатит и/или жълтеница (пожълтяване на кожата или бялото на очите)

**Редки** (могат да засегнат **до един на 1 000** души):

- Анафилаксия (генерализирана алергична реакция), ангиоедем (оток, най-често около очите, устните, езика или гърлото)
- Цироза (образуване на ръбци) на черния дроб, чернодробна недостатъчност (сериозно нарушение на чернодробната функция)

Съобщава се също за замъглено зрение с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Нежелани реакции при деца и юноши**

Нежеланите реакции, съобщени при деца, лекувани с Tracleer, са същите като тези при възрастните.

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в**

**Приложение V.** Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Tracleer**

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката и блистера след „Годен до:“.

Съхранявайте при температура под 25°C.

Останалите части от разделената диспергираща се таблетка могат да се съхранят на стайна температура и трябва да се използват в рамките на 7 дни.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Tracleer**

- Активното вещество е бозентан като монохидрат. Всяка диспергираща се таблетка съдържа 32 mg бозентан (като монохидрат).
- Другите съставки са микрокристална целулоза, калциев хидрогененфосфат безводен, кроскармелоза натрий, колоиден безводен силициев диоксид, винена киселина, есенция Тути-Фрути, аспартам (E951, моля прочетете допълнителна информация на края на точка 2), калиев ацесулфам, магнезиев стеарат.

### **Как изглежда Tracleer и какво съдържа опаковката**

Диспергиращите се таблетки Tracleer 32 mg са бледо-жълти до почти бели, с форма на детелина, разделени на квадрати от едната страна и с вдлъбнато релефно означение “32” от другата страна.

Защитени от деца (peel-push) блистери, които съдържат 14 диспергиращи се таблетки; картонената опаковка съдържа 56 диспергиращи се таблетки.

### **Притежател на разрешението за употреба:**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Белгия

### **Производител:**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.

c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

Tel: +421 232 408 400

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444  
medinfo@its.jnj.com

**Дата на последно преразглеждане на листовката:**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>.