

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bosentan Sandoz GmbH, 125 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 125 mg bozentanu (*Bosentanum*) w postaci bozentanu jednowodnego (129,082 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Jasnopomarańczowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki o wymiarach 11 x 5 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) w celu poprawy wydolności wysiłkowej oraz złagodzenia objawów u pacjentów z III klasą czynnościową zaburzeń wg klasyfikacji WHO.

Wykazano skuteczność w następujących chorobach:

- pierwotne (idiopatyczne i dziedziczne) TNP;
- wtórne TNP w przebiegu twardziny układowej bez znaczących śródmiąższowych zmian płucnych;
- TNP związane z wrodzonym przeciekiem „z lewej na prawą” i zespołem Eisenmengera.

Wykazano również pewną poprawę u pacjentów z II klasą czynnościową TNP wg klasyfikacji WHO (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Bosentan Sandoz GmbH jest również wskazany w celu zmniejszenia liczby nowych owrzodzeń na opuszkach palców u pacjentów z twardziną układową i obecnymi owrzodzeniami palców (patrz punkt 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Tętnicze nadciśnienie płucne

Leczenie powinien rozpoczynać i kontrolować tylko lekarz z doświadczeniem w leczeniu TNP. Karta Ostrzegawcza dla Pacjenta, zawierająca ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjenci powinni wiedzieć przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem leczniczym Bosentan Sandoz GmbH, jest dołączona do opakowania.

##### Dorośli

U dorosłych leczenie bozentanem należy rozpoczynać od dawki 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, a następnie zwiększać ją do dawki podtrzymującej 125 mg dwa razy na dobę.

Takie same zalecenia dotyczą wznowienia stosowania bozentanu po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4).

### Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży wykazały, że stężenie bozentanu w osoczu dzieci i młodzieży z TNP w wieku od 1 do 15 lat było zwykle mniejsze niż u dorosłych i nie zwiększało się po zwiększeniu dawki bozentanu do wartości powyżej 2 mg/kg masy ciała ani po zwiększeniu częstości podawania z dwóch do trzech razy na dobę (patrz punkt 5.2). Zwiększenie dawki lub częstości podawania prawdopodobnie nie przyniesie dodatkowej korzyści klinicznej.

Na podstawie tych danych farmakokinetycznych zalecana dawka początkowa i podtrzymująca u dzieci i młodzieży z TNP w wieku od 1 roku wynosi 2 mg/kg mc., rano i wieczorem.

U noworodków z przetrwałym nadciśnieniem płucnym (ang. persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN), nie wykazano korzyści z włączenia bozentanu do standardowego leczenia. Nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Podanie dawek 2 mg/kg mc. dzieciom o masie ciała mniejszej niż 31 kg nie jest możliwe przy zastosowaniu tego produktu leczniczego. U takich pacjentów należy zastosować tabletki zawierające bozentan w mniejszej mocy.

### *Postępowanie w przypadkach klinicznego pogorszenia TNP*

Jeśli nastąpi pogorszenie stanu klinicznego (np. skrócenie dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego testu marszowego o co najmniej 10% w porównaniu z pomiarem sprzed leczenia) mimo stosowania produktu Bosentan Sandoz GmbH przez co najmniej 8 tygodni (w dawce docelowej przez co najmniej 4 tygodnie), należy rozważyć alternatywne sposoby leczenia. Jednak niektórzy pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiedź po 8 tygodniach leczenia produktem Bosentan Sandoz GmbH, mogą pozytywnie zareagować po dodatkowych 4 do 8 tygodniach leczenia.

W razie późnego pogorszenia stanu klinicznego mimo leczenia produktem Bosentan Sandoz GmbH (np. po kilku miesiącach leczenia), należy dokonać ponownej oceny leczenia. U niektórych pacjentów, którzy nie reagują na dawkę produktu Bosentan Sandoz GmbH 125 mg dwa razy na dobę, wydolność wysiłkowa może się nieco poprawić po zwiększeniu dawki do 250 mg dwa razy na dobę. Należy ostrożnie oszacować stosunek korzyści do ryzyka, biorąc pod uwagę zależność działania toksycznego na wątrobę od dawki (patrz punkty 4.4 i 5.1).

### *Przerwanie leczenia*

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące nagłego odstawienia bozentanu u pacjentów z TNP. Nie obserwowano oznak ostrego nawrotu objawów choroby. Jednak w celu uniknięcia możliwości wystąpienia szkodliwego pogorszenia stanu klinicznego na skutek potencjalnego nawrotu objawów choroby, należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki (o połowę przez 3 do 7 dni). W okresie odstawiania bozentanu zaleca się intensywniejsze kontrolowanie stanu pacjenta.

Jeśli zostanie podjęta decyzja o zakończeniu leczenia produktem Bosentan Sandoz GmbH, produkt leczniczy należy odstawiać stopniowo, wprowadzając jednocześnie inne leczenie.

### Twardzina układowa z obecnymi owrzodzeniami palców

Leczenie powinien rozpocząć i monitorować wyłącznie lekarz z doświadczeniem w leczeniu twardziny układowej.

Karta Ostrzegawcza dla Pacjenta, zawierająca ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjenci powinni wiedzieć przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem leczniczym Bosentan Sandoz GmbH, jest dołączona do opakowania.

### Dorośli

Leczenie bozentanem należy rozpoczynać od dawki 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, a następnie zwiększać ją do dawki podtrzymującej 125 mg dwa razy na dobę. Takie same zalecenia dotyczą wznowienia stosowania produktu Bosentan Sandoz GmbH po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4).

Doświadczenie z kontrolowanego badania klinicznego w tym wskazaniu jest ograniczone do 6 miesięcy (patrz punkt 5.1).

Należy regularnie weryfikować odpowiedź pacjenta na leczenie i konieczności dalszego leczenia. Należy ostrożnie oszacować stosunek korzyści do ryzyka, biorąc pod uwagę toksyczne działanie bozentanu na wątrobę (patrz punkty 4.4 i 4.8).

#### Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania produktu Bosentan Sandoz GmbH u dzieci i młodzieży tym schorzeniem.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Stosowanie produktu Bosentan Sandoz GmbH jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (tj. klasa A w klasyfikacji Childa-Pugha) modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Modyfikacja dawki nie jest konieczna u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ani u pacjentów poddawanych hemodializie (punkt patrz 5.2).

##### *Osoby w podeszłym wieku*

U osób w wieku powyżej 65 lat modyfikacja dawki nie jest konieczna.

#### Sposób stosowania

Tabletki należy przyjmować doustnie rano i wieczorem, z pokarmem lub bez pokarmu. Tabletki powlekane należy połknąć popijając wodą.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Umiarkowane do ciężkich zaburzenia czynności wątroby, tj. klasa B lub C w klasyfikacji Childa-Pugha (patrz punkt 5.2).
- Aktywność aminotransferaz wątrobowych [tzn. aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT)] przed leczeniem ponad trzykrotnie większa niż górna granica normy (GGN, patrz punkt 4.4).
- Jednoczesne stosowanie cyklosporyny A (patrz punkt 4.5).
- Ciąża (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Niestosowanie skutecznych metod antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.6).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Nie ustalono skuteczności bozentanu u pacjentów z ciężkim TNP. W razie pogorszenia stanu klinicznego (patrz punkt 4.2) należy rozważyć zmianę na leczenie zalecane w zaawansowanym stadium choroby (np. epoprostenol).

Nie ustalono stosunku korzyści ze stosowania bozentanu do ryzyka u pacjentów z TNP w klasie I zaburzeń czynnościowych wg WHO.

Leczenie produktem Bosentan Sandoz GmbH można rozpocząć tylko wtedy, gdy ogólnoustrojowe skurczowe ciśnienie tętnicze krwi jest większe niż 85 mmHg.

Nie wykazano korzystnego wpływu bozentanu na gojenie się istniejących owrzodzeń na opuszkach palców.

### Czynność wątroby

Związane ze stosowaniem bozentanu zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych [tzn. aminotransferazy asparaginianowej AspAT i (lub) alaninowej AlAT] jest zależne od dawki. Zmiany aktywności enzymów wątrobowych występują zwykle w ciągu pierwszych 26 tygodni leczenia, ale mogą też wystąpić później podczas leczenia (patrz punkt 4.8). To zwiększenie aktywności może być częściowo spowodowane kompetycyjnym hamowaniem eliminacji soli kwasów żółciowych z hepatocytów, ale z rozwojem zaburzeń czynności wątroby związane są prawdopodobnie także inne mechanizmy, których jednoznacznie nie ustalono. Nie można wykluczyć gromadzenia się bozentanu w hepatocytach (prowadzącego do cytolizy i potencjalnie ciężkiego uszkodzenia wątroby) ani mechanizmu immunologicznego. Zgłaszano rzadkie przypadki autoimmunologicznego zapalenia wątroby z okresem utajenia trwającym od kilku miesięcy do kilku lat. Ryzyko zaburzeń czynności wątroby może także zwiększyć się podczas jednoczesnego stosowania bozentanu i produktów leczniczych, które są inhibitorami pompy eksportu soli kwasów żółciowych, tj. ryfampicyna, glibenklamid i cyklosporyna A (patrz punkty 4.3 i 4.5), ale dane na ten temat są ograniczone.

**Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co miesiąc w trakcie stosowania produktu Bosentan Sandoz GmbH należy oznaczać aktywność aminotransferaz wątrobowych. Dodatkowo oznaczenia należy wykonywać 2 tygodnie po każdym zwiększeniu dawki.**

### Zalecenia w wypadku zwiększenia aktywności AlAT i (lub) AspAT

#### **Aktywność AlAT i AspAT - zalecenia dotyczące leczenia i obserwacji**

$>3$  i  $\leq 5 \times$  GGN: wyniki należy potwierdzić stosując drugie badanie czynności wątroby. W razie potwierdzenia należy podjąć decyzję indywidualnie u każdego pacjenta o dalszym stosowaniu produktu Bosentan Sandoz GmbH (ewentualnie w mniejszej dawce) lub o przerywaniu jego podawania (patrz punkt 4.2). Należy kontrolować aktywność aminotransferaz przynajmniej co 2 tygodnie. Jeśli aktywność powróci do wartości sprzed leczenia, należy rozważyć kontynuację lub ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Bosentan Sandoz GmbH, zgodnie z niżej opisanymi warunkami.

$>5$  i  $\leq 8 \times$  GGN: wyniki należy potwierdzić stosując drugie badanie czynności wątroby. W razie potwierdzenia należy przerwać leczenie i kontrolować aktywność aminotransferaz przynajmniej co 2 tygodnie. Jeśli aktywność powróci do wartości sprzed leczenia, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Bosentan Sandoz GmbH, zgodnie z niżej opisanymi warunkami.

$>8 \times$  GGN: należy przerwać leczenie i nie rozważać ponownego rozpoczęcia leczenia produktem Bosentan Sandoz GmbH.

**Jeśli u pacjenta wystąpią objawy kliniczne uszkodzenia wątroby lub autoimmunologicznego zapalenia wątroby, tj. nudności, wymioty, gorączka, ból brzucha, żółtaczka, nietypowa senność lub zmęczenie, objawy grypopodobne (ból stawów, ból mięśni, gorączka), leczenie należy przerwać i nie rozważać ponownego rozpoczęcia leczenia produktem Bosentan Sandoz GmbH.**

#### Ponowne rozpoczęcie leczenia

Ponowne rozpoczęcie podawania produktu Bosentan Sandoz GmbH należy rozważać wyłącznie wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad możliwym ryzykiem i gdy aktywność aminotransferaz znajduje się w zakresie wartości sprzed leczenia. Zaleca się konsultację hepatologa. Ponowne rozpoczęcie leczenia musi być zgodne z zaleceniami wymienionymi w punkcie 4.2.

**Aktywność aminotransferaz trzeba skontrolować w ciągu 3 dni od ponownego rozpoczęcia leczenia, potem po dalszych 2 tygodniach, a następnie zgodnie z podanymi wyżej zaleceniami.**

GGN = górna granica normy

### Stężenie hemoglobiny

Leczenie bozentanem wiązało się z zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hemoglobiny (patrz

punkt 4.8). W badaniach kontrolowanych placebo zmniejszenie stężenia hemoglobiny związane ze stosowaniem bozentanu nie było postępujące i stabilizowało się po 4-12 tygodniach leczenia. Zaleca się pomiary stężenia hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia, co miesiąc w ciągu pierwszych 4 miesięcy, a następnie raz na kwartał. W razie istotnego klinicznie zmniejszenia stężenia hemoglobiny należy dokonać dalszej oceny i zbadać jego przyczynę oraz konieczność leczenia specjalistycznego. W okresie po wprowadzeniu bozentanu do obrotu zgłaszano przypadki niedokrwistości wymagającej przetoczeń masy erytrocytarnej (patrz punkt 4.8).

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Ze względu na możliwy brak skuteczności antykoncepcji hormonalnej podczas stosowania bozentanu i ryzyko nasilenia nadciśnienia płucnego w trakcie ciąży oraz działanie teratogenne obserwowane u zwierząt:

- nie wolno rozpoczynać stosowania produktu Bosentan Sandoz GmbH u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji oraz jeśli wynik testu ciążowego wykonanego przed rozpoczęciem leczenia nie jest ujemny;
- hormonalne środki antykoncepcyjne nie mogą być jedyną metodą antykoncepcji stosowaną podczas leczenia produktem Bosentan Sandoz GmbH;
- zaleca się wykonywanie co miesiąc testu ciążowego w trakcie stosowania produktu Bosentan Sandoz GmbH, umożliwiającego wczesne wykrycie ciąży.

Dalsze informacje znajdują się w punktach 4.5 i 4.6.

#### Żylna-okluzyjna choroba płuc

Istnieją doniesienia o przypadkach obrzęku płuc podczas stosowania leków rozszerzających naczynia krwionośne (głównie prostacyklin) u pacjentów z żylną-okluzyjną chorobą płuc. Dlatego jeśli u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym wystąpią objawy obrzęku płuc podczas podawania produktu Bosentan Sandoz GmbH, należy rozważyć możliwość związanej z tym choroby wenookluzyjnej. Po wprowadzeniu bozentanu do obrotu rzadko opisywano występowanie obrzęku płuc u leczonych bozentanem pacjentów, u których podejrzewano żylną-okluzyjną chorobę płuc.

#### Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym ze współistniejącą niewydolnością lewej komory

Nie przeprowadzono specyficznego badania u pacjentów z nadciśnieniem płucnym i zaburzeniami czynności lewej komory. Jednak w ramach kontrolowanego placebo badania AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2], 1611 pacjentów z ciężką przewlekłą niewydolnością serca otrzymywało przez średnio 1,5 roku bozentan (n=804) lub placebo (n=807). W badaniu tym odnotowano zwiększoną częstość hospitalizacji z powodu przewlekłej niewydolności serca w pierwszych 4–8 tygodniach leczenia bozentanem, co mogło być wynikiem zatrzymania płynów w organizmie. Zatrzymanie płynów objawiało się wczesnym zwiększeniem masy ciała, zmniejszeniem stężenia hemoglobiny i częstszymi obrzękami nóg. Pod koniec tego badania nie było różnicy między pacjentami leczonymi bozentanem a otrzymującymi placebo w odniesieniu do ogólnej liczby przypadków hospitalizacji z powodu niewydolności serca ani różnicy w śmiertelności między pacjentami leczonymi bozentanem a otrzymującymi placebo. Dlatego zaleca się kontrolowanie, czy u pacjentów nie występują objawy zatrzymania płynów (np. zwiększenie masy ciała), zwłaszcza jeśli stwierdza się u nich ciężką niewydolność skurczową. W takim wypadku należy rozpocząć podawanie leków moczopędnych lub zwiększyć dawkę już stosowanych leków moczopędnych. Podawanie leków moczopędnych należy rozważyć u pacjentów z objawami zatrzymania płynów przed rozpoczęciem leczenia produktem Bosentan Sandoz GmbH.

#### Tętnicze nadciśnienie płucne związane z zakażeniem HIV

Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu bozentanu w badaniach klinicznych u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z zakażeniem HIV, otrzymujących leki przeciwtretowirusowe (patrz punkt 5.1). Badanie interakcji bozentanu i lopinawiru z rytonawirem u zdrowych osób wykazało zwiększone stężenie bozentanu w osoczu, które osiągało największą

wartość w pierwszych 4 dniach leczenia (patrz punkt 4.5). Jeśli leczenie produktem Bosentan Sandoz GmbH rozpoczyna się u pacjentów wymagających podawania inhibitorów proteazy wzmacnianych rytonawirem, należy ściśle kontrolować tolerancję pacjenta na Bosentan Sandoz GmbH, zwłaszcza na początku fazy wstępnej, ze zwróceniem szczególnej uwagi na ryzyko niedociśnienia oraz wykonanie badań czynności wątroby. Nie można wykluczyć zwiększonego długoterminowego ryzyka hepatotoksyczności oraz hematologicznych działań niepożądanych w wyniku skojarzonego leczenia bozentanem i przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi. Ze względu na możliwość interakcji związanych z pobudzającym działaniem bozentanu na układ enzymatyczny CYP450 (patrz punkt 4.5), co mogłoby wpływać na skuteczność leczenia przeciwretrowirusowego, u pacjentów tych należy również dokładnie monitorować przebieg zakażenia HIV.

#### Nadciśnienie płucne w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)

Badania bezpieczeństwa stosowania i tolerancji bozentanu przeprowadzono w 12-tygodniowym, niekontrolowanym, poszukiwawczym badaniu z udziałem 11 pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z ciężką POChP (w stadium III wg klasyfikacji GOLD). Obserwowano zwiększenie wentylacji minutowej i zmniejszenie nasycenia tlenem, a najczęściej występującym działaniem niepożądanym była duszność, która ustępowała po odstawieniu bozentanu.

#### Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Jednoczesne stosowanie produktu Bosentan Sandoz GmbH i cyklosporyny A jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Bosentan Sandoz GmbH z glibenklamidem, flukonazolem i ryfampicyną. Dalsze informacje znajdują się w punkcie 4.5.

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu Bosentan Sandoz GmbH zarówno z inhibitorem CYP3A4, jak i inhibitorem CYP2C9 (patrz punkt 4.5).

#### Bosentan Sandoz GmbH zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tablecie powlekanej, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu.”

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Bozentan jest induktorem izoenzymów CYP2C9 i CYP3A4 układu cytochromu P450 (CYP). Dane *in vitro* wskazują również na indukcję izoenzymu CYP2C19. Dlatego Bosentan Sandoz GmbH zmniejszy stężenie w osoczu jednocześnie podawanych substancji metabolizowanych przez te izoenzymy. Należy brać pod uwagę możliwość zmienionej skuteczności produktów leczniczych metabolizowanych przez te izoenzymy. Może być konieczne dostosowanie ich dawkowania po rozpoczęciu stosowania produktu Bosentan Sandoz GmbH, zmianie jego dawki lub odstawieniu.

Bozentan jest metabolizowany przez CYP2C9 i CYP3A4. Hamowanie aktywności tych izoenzymów może zwiększyć stężenie bozentanu w osoczu (patrz ketokonazol). Nie badano wpływu inhibitorów CYP2C9 na stężenie bozentanu, ale należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego ich stosowania.

#### *Flukonazol i inne inhibitory CYP2C9 i CYP3A4*

Jednoczesne podawanie z flukonazolem, hamującym głównie CYP2C9, ale także w pewnym stopniu CYP3A4, mogłoby spowodować znaczne zwiększenie stężenia bozentanu w osoczu. Nie zaleca się takiego skojarzonego leczenia. Z tego samego względu nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Bosentan Sandoz GmbH i silnych inhibitorów CYP3A4 (tj. ketokonazol, itraconazol lub rytonawir) oraz inhibitora CYP2C9 (tj. worykonazol).

#### *Cyklosporyna A*

Jednoczesne podawanie produktu Bosentan Sandoz GmbH i cyklosporyny A (inhibitora

kalcyneuryny) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne podawanie obu leków powodowało, że początkowe najmniejsze stężenia bozentanu były około 30-krotnie większe od stężeń zmierzonych po podaniu samego bozentanu. Stężenia bozentanu w osoczu w stanie stacjonarnym były 3 do 4 razy większe niż podczas stosowania samego bozentanu. Mechanizm tej interakcji polega najprawdopodobniej na hamowaniu przez cyklosporynę wychwytu bozentanu przez hepatocyty za pośrednictwem białka transportującego. Stężenie cyklosporyny A (substratu CYP3A4) we krwi zmniejszyło się o około 50%, najpewniej na skutek indukcji CYP3A4 przez bozentan.

#### *Takrolimus, syrolimus*

Nie badano u ludzi jednoczesnego podawania takrolimusu lub syrolimusu i bozentanu, ale może ono spowodować zwiększone stężenie bozentanu w osoczu krwi, analogiczne jak podczas jednoczesnego podawania z cyklosporyną A. Bosentan Sandoz GmbH może zmniejszyć stężenie jednocześnie podawanych takrolimusu i syrolimusu w osoczu. Dlatego nie zaleca się takiego leczenia skojarzonego. Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, u pacjentów należy kontrolować działania niepożądane bozentanu oraz stężenie takrolimusu i syrolimusu we krwi.

#### *Glibenklamid*

Jednoczesne podawanie bozentanu w dawce 125 mg dwa razy na dobę przez 5 dni zmniejszyło o 40% stężenie glibenklamidu (substratu CYP3A4), co mogło potencjalnie znacząco zmniejszyć działanie hipoglikemizujące. Stężenie bozentanu w osoczu zmniejszało się także o 29%. Ponadto u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone częściej obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz. Zarówno glibenklamid, jak i bozentan hamują pompę eksportu soli kwasów żółciowych, co mogłoby wyjaśniać zwiększoną aktywność aminotransferaz. W związku z tym nie należy stosować tych leków jednocześnie (patrz punkt 4.4). Brak danych dotyczących interakcji z innymi pochodnymi sulfonilomocznika.

#### *Ryfampicyna*

U 9 zdrowych osób, które przez 7 dni otrzymywały bozentan w dawce 125 mg dwa razy na dobę razem z ryfampicyną (silny induktor CYP2C9 i CYP3A4) stężenie bozentanu w osoczu zmniejszyło się o 58%, a w jednym przypadku nawet prawie o 90%. W wyniku tego można spodziewać się znacznie słabszego działania bozentanu podawanego jednocześnie z ryfampicyną. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Bosentan Sandoz GmbH i ryfampicyny. Nie ma danych dotyczących innych induktorów CYP3A4, tj. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina i ziele dziurawca, ale ich jednoczesne podawanie może spowodować, że ogólnoustrojowa ekspozycja na bozentan będzie mniejsza. Nie można wykluczyć istotnego klinicznie zmniejszenia jego skuteczności.

#### *Lopinawir+rytonawir (i inne wzmacniane rytonawirem inhibitory proteazy)*

U zdrowych osób, które przez 9,5 dnia otrzymywały jednocześnie bozentan w dawce 125 mg dwa razy na dobę i 400 mg lopinawiru z 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę, początkowe najmniejsze stężenia bozentanu w osoczu były około 48-krotnie większe od stężeń oznaczonych po podaniu samego bozentanu. W 9. dniu stężenia bozentanu w osoczu były około 5-krotnie większe od stężeń oznaczonych po podaniu samego bozentanu. Przyczyną tej interakcji jest najpewniej hamowanie przez rytonawir wychwytu przez hepatocyty za pośrednictwem białka transportującego oraz hamowanie aktywności CYP3A4, co zmniejsza klirens bozentanu. Podczas jednoczesnego stosowania bozentanu i lopinawiru z rytonawirem lub innych wzmacnianych rytonawirem inhibitorów proteazy należy monitorować tolerancję produktu Bosentan Sandoz GmbH przez pacjenta.

Po jednoczesnym podawaniu bozentanu przez 9,5 dnia stężenia lopinawiru i rytonawiru w osoczu zmniejszały się w stopniu nieistotnym klinicznie (odpowiednio o około 14% i 17%). Jednak pełna indukcja przez bozentan mogła nie zostać osiągnięta i nie można wykluczyć dalszego zmniejszenia stężeń inhibitorów proteazy. Zaleca się odpowiednie monitorowanie przebiegu leczenia zakażenia HIV. Należy spodziewać się podobnych działań podczas podawania innych wzmocnionych rytonawirem inhibitorów proteazy (patrz punkt 4.4).

#### *Inne leki przeciwretrowirusowe*

Ze względu na brak danych nie można określić szczególnych zaleceń dotyczących innych dostępnych leków przeciwretrowirusowych. Ze względu na znaczną hepatotoksyczność newirapiny, która może

sumować się z hepatotoksycznym działaniem bozentanu, nie zaleca się jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych.

#### *Hormonalne środki antykoncepcyjne*

Jednoczesne podawanie bozentanu w dawce 125 mg dwa razy na dobę przez 7 dni wraz z pojedynczą dawką doustnego środka antykoncepcyjnego zawierającego 1 mg noretysteronu i 35 µg etynyloestradiolu zmniejszyło wartość AUC noretysteronu i etynyloestradiolu odpowiednio o 14% i 31%. Jednak w pojedynczych przypadkach ekspozycja zmniejszyła się, odpowiednio, nawet o 56% i 66%. Dlatego stosowanie samych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, bez względu na drogę podania (tzn. doustną, we wstrzyknięciu, przezskórną lub w implancie), nie jest uważane za skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.6).

#### *Warfaryna*

Jednoczesne podawanie bozentanu w dawce 500 mg dwa razy na dobę przez 6 dni zmniejszało stężenia w osoczu zarówno S-warfaryny (substratu CYP2C9), jak i R-warfaryny (substratu CYP3A4) odpowiednio o 29% i 38%. W doświadczeniu klinicznym jednoczesne zastosowanie bozentanu i warfaryny u pacjentów z TNP nie spowodowało istotnych klinicznie zmian wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR) ani w wielkości dawki warfaryny (wartości początkowe wobec wartości końcowych w przebiegu badań klinicznych). Ponadto częstość zmian dawki warfaryny podczas badań z powodu zmian wskaźnika INR lub ze względu na działania niepożądane była podobna u pacjentów leczonych bozentanem i otrzymujących placebo. Dostosowanie dawki warfaryny i podobnych doustnych leków przeciwzakrzepowych na początku stosowania bozentanu nie jest konieczne, ale zaleca się w tym czasie i podczas zwiększania dawki wzmożone kontrolowanie wartości INR.

#### *Symwastatyna*

Jednoczesne podawanie bozentanu w dawce 125 mg dwa razy na dobę przez 5 dni zmniejszało stężenie symwastatyny (substrat CYP3A4) i jej czynnego metabolitu β-hydroksykwasu w osoczu odpowiednio o 34% i 46%. Symwastatyna nie miała wpływu na stężenie w osoczu jednocześnie podawanego bozentanu. Należy rozważyć kontrolowanie stężenia cholesterolu i odpowiednie dostosowanie dawkowania.

#### *Ketokonazol*

Jednoczesne podawanie bozentanu w dawce 62,5 mg dwa razy na dobę przez 6 dni i ketokonazolu (silny inhibitor CYP3A4) zwiększyło około dwukrotnie stężenie bozentanu w osoczu. Dostosowanie dawki produktu Bosentan Sandoz GmbH nie jest konieczne. Wprawdzie nie obserwowano takiego działania w badaniach *in vivo*, ale można spodziewać się podobnego zwiększenia stężenia bozentanu w osoczu podczas stosowania innych silnych inhibitorów CYP3A4 (takich jak itraconazol lub rytonawir). Jednak u pacjentów wolno metabolizujących z udziałem izoenzymu CYP2C9, którzy otrzymują jednocześnie bozentan i inhibitory CYP3A4, istnieje ryzyko większego wzrostu stężenia bozentanu w osoczu, mogącego prowadzić do potencjalnie szkodliwych działań niepożądanych.

#### *Epoprostenol*

Ograniczone dane z badania (AC-052-356 [BREATHE-3]), w którym 10 dzieci otrzymywało bozentan razem z epoprostenolem, wykazały, że wartości  $C_{max}$  i AUC bozentanu zarówno po podaniu jednorazowym, jak i wielokrotnym były podobne bez względu na to, czy pacjent otrzymywał lub nie otrzymywał epoprostenolu w ciągłej infuzji (patrz punkt 5.1).

#### *Sildenafil*

U zdrowych osób, które przez 6 dni otrzymywały jednocześnie bozentan w dawce 125 mg dwa razy na dobę (stan stacjonarny) i sildenafil w dawce 80 mg trzy razy na dobę (stan stacjonarny) wartość AUC sildenafilu zmniejszyła się o 63%, a wartość AUC bozentanu zwiększyła się o 50%. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania.

#### *Tadalafil*

Bozentan (125 mg dwa razy na dobę) zmniejszył ogólnoustrojową ekspozycję na tadalafil (40 mg raz na dobę) o 42% a  $C_{max}$  o 27% po wielokrotnym jednoczesnym podaniu. Tadalafil nie wpływał na

ekspozycję (AUC i  $C_{\max}$ ) na bozentan i jego metabolity.

#### *Digoksyna*

Jednoczesne podawanie przez 7 dni bozentanu w dawce 500 mg dwa razy na dobę i digoksyny powodowało zmniejszenie wartości AUC,  $C_{\max}$  i  $C_{\min}$  digoksyny odpowiednio o 12%, 9% i 23%. Mechanizm tej interakcji może polegać na indukcji glikoproteiny P. Jest mało prawdopodobne, aby interakcja ta miała jakieś znaczenie kliniczne.

#### *Dzieci i młodzież*

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (teratogenność, toksyczne działanie na zarodek - patrz punkt 5.3). Brak wiarygodnych danych dotyczących stosowania bozentanu u kobiet w ciąży. Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest jeszcze znane. Stosowanie produktu Bosentan Sandoz GmbH w okresie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Bosentan Sandoz GmbH u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę, udzielić porady dotyczącej skutecznych metod zapobiegania ciąży oraz wdrożyć skuteczną antykoncepcję. Pacjentki i lekarze muszą mieć świadomość, że ze względu na potencjalne interakcje farmakokinetyczne z produktem Bosentan Sandoz GmbH hormonalne środki antykoncepcyjne mogą utracić skuteczność (patrz punkt 4.5). Dlatego kobietom w wieku rozrodczym nie wolno stosować hormonalnych środków antykoncepcyjnych (w tym doustnych, podawanych we wstrzyknięciu, systemów transdermalnych i implantów), jako jedynej metody antykoncepcji, ale powinny stosować dodatkową lub inną skuteczną metodę zapobiegania ciąży. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących zalecanej antykoncepcji dla danej pacjentki, wskazana jest konsultacja ginekologa. Ze względu na możliwy brak skuteczności antykoncepcji hormonalnej podczas leczenia bozentanem i ryzyko nasilenia nadciśnienia płucnego w trakcie ciąży, zaleca się wykonywanie co miesiąc testu ciążowego w trakcie stosowania produktu Bosentan Sandoz GmbH, umożliwiającego wczesne wykrycie ciąży.

#### Karmienie piersią

Dane z raportu dotyczącego przypadku opisują obecność bozentanu w mleku ludzkim w niskim stężeniu. Nie ma wystarczających informacji na temat wpływu bozentanu na niemowlę karmione piersią. Nie można wykluczyć ryzyka dla niemowlęcia karmionego piersią. Nie zaleca się karmienia piersią w trakcie stosowania produktu Bosentan Sandoz GmbH.

#### Płodność

Badania na zwierzętach wykazały działanie na jądra (patrz punkt 5.3). W badaniu klinicznym oceniającym wpływ bozentanu na czynność jąder u pacjentów płci męskiej z nadciśnieniem płucnym stwierdzono, że u sześciu z 24 osób (25%) po 6 miesiącach leczenia wystąpiło zmniejszenie stężenia plemników w nasieniu o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej. Na podstawie tych wyników i danych przedklinicznych nie można wykluczyć szkodliwego wpływu bozentanu na spermatogenezę u mężczyzn. Nie można wykluczyć długoterminowego wpływu leczenia bozentanem na płodność u dzieci płci męskiej.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono szczególnych badań bezpośredniego wpływu produktu Bosentan Sandoz GmbH na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt leczniczy może jednak powodować niedociśnienie tętnicze z zawrotami głowy, nieostрым widzeniem lub omdleniem, które mogą zaburzać wykonywanie tych czynności.

## 4.8 Działania niepożądane

W 20 kontrolowanych placebo badaniach przeprowadzonych w różnych wskazaniach terapeutycznych łącznie 2486 pacjentów otrzymywało bozentan w dawkach dobowych od 100 mg do 2000 mg, a 1838 pacjentów otrzymywało placebo. Średni czas leczenia wynosił 45 tygodni. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi leku (występującymi u co najmniej 1% pacjentów leczonych bozentanem i z częstością co najmniej 0,5% większą niż po podaniu placebo) są bóle głowy (11,5%), obrzęk/zatrzymanie płynów (13,2%), nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (10,9%) i niedokrwistość/zmniejszenie stężenia hemoglobiny (9,9%).

Leczenie bozentanem wiązało się z zależnym od dawki zwiększeniem aktywności aminotransferaz wątrobowych i zmniejszeniem stężenia hemoglobiny (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane notowane w 20 kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem bozentanu uszeregowano zgodnie z częstością, stosując następujące definicje: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej z grup częstości działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic działań niepożądanych między ogólnym zbiorem danych i zatwierdzonymi wskazaniami.

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Częstość          | Działanie niepożądane                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                             | Często            | Niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny (patrz punkt 4.4)                                                                                               |
|                                                                | Częstość nieznana | Niedokrwistość lub zmniejszenie stężenia hemoglobiny wymagające przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych <sup>1</sup>                                          |
|                                                                | Niezbyt często    | Małopłytkowość <sup>1</sup>                                                                                                                                       |
|                                                                | Niezbyt często    | Neutropenia, leukopenia <sup>1</sup>                                                                                                                              |
| Zaburzenia układu immunologicznego                             | Często            | Reakcje nadwrażliwości (w tym zapalenie skóry, świąd i wysypka) <sup>2</sup>                                                                                      |
|                                                                | Rzadko            | Anafilaksja i (lub) obrzęk naczynioruchowy <sup>1</sup>                                                                                                           |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Bardzo często     | Ból głowy <sup>3</sup>                                                                                                                                            |
|                                                                | Często            | Omdlenie <sup>1, 4</sup>                                                                                                                                          |
| Zaburzenia serca                                               | Często            | Kołatanie serca <sup>1, 4</sup>                                                                                                                                   |
| Zaburzenia oka                                                 | Nieznana          | Nieostre widzenie                                                                                                                                                 |
| Zaburzenia naczyniowe                                          | Często            | Nagłe zaczerwienienie skóry, niedociśnienie <sup>1, 4</sup>                                                                                                       |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Często            | Przekrwienie błony śluzowej nosa <sup>1</sup>                                                                                                                     |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Często            | Choroba refluksowa przełyku<br>Biegunka                                                                                                                           |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           | Bardzo często     | Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (patrz punkt 4.4)                                                                                                    |
|                                                                | Niezbyt często    | Zwiększona aktywność aminotransferaz związana z zapaleniem wątroby, w tym możliwe zaostrzenie występującego zapalenia wątroby i (lub) żółtaczką (patrz punkt 4.4) |
|                                                                | Rzadko            | Marskość wątroby, niewydolność wątroby <sup>1</sup> ,<br>autoimmunologiczne zapalenie wątroby                                                                     |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Często            | Rumień                                                                                                                                                            |
| Zaburzenia ogólne i                                            | Bardzo często     | Obrzęk, zatrzymanie płynów <sup>5</sup>                                                                                                                           |

- <sup>1</sup> Dane pochodzą z doświadczenia z okresu po wprowadzeniu bozentanu do obrotu, a częstość pochodzi ze statystycznego opracowania danych z kontrolowanego placebo badania klinicznego.
- <sup>2</sup> Reakcje nadwrażliwości notowano u 9,9% pacjentów otrzymujących bozentan i 9,1% pacjentów otrzymujących placebo.
- <sup>3</sup> Ból głowy zgłaszało 11,5% pacjentów otrzymujących bozentan i 9,8% pacjentów otrzymujących placebo.
- <sup>4</sup> Te rodzaje reakcji można również powiązać z chorobą podstawową.
- <sup>5</sup> Obrzęk lub zatrzymywanie płynów wystąpił u 13,2% pacjentów otrzymujących bozentan i 10,9% pacjentów otrzymujących placebo.

Po wprowadzeniu bozentanu do obrotu notowano rzadkie przypadki niewyjaśnionej marskości wątroby po dłuższym stosowaniu bozentanu u pacjentów z wieloma współistniejącymi chorobami i leczonych wieloma produktami leczniczymi. Zgłaszano również rzadkie przypadki niewydolności wątroby i autoimmunologicznego zapalenia wątroby z okresem utajenia trwającym od kilku miesięcy do kilku lat. Potwierdzają one znaczenie ścisłego przestrzegania comiesięcznego harmonogramu kontrolowania czynności wątroby podczas stosowania produktu Bosentan Sandoz GmbH (patrz punkt 4.4).

## Dzieci i młodzież

### *Niekontrolowane badania u dzieci i młodzieży*

Profil bezpieczeństwa w pierwszym niekontrolowanym, otwartym badaniu u dzieci i młodzieży (BREATHE-3: n=19, mediana wieku 10 lat [zakres 3-15 lat], z zastosowaniem bozentanu w tabletkach powlekanych w dawce 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę; czasem leczenia 12 tygodni) był zbliżony do obserwowanego w kluczowych badaniach u pacjentów dorosłych z TNP. W badaniu BREATHE-3 najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: nagłe zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy (21%), ból głowy i nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (każde 16%).

Łączną analizą objęto wyniki niekontrolowanych badań u dzieci i młodzieży z TNP otrzymujących bozentan w tabletkach ulegających rozpadowi w dawce 32 mg (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Rozszerzenie), obejmujących łącznie 100 dzieci otrzymujących bozentan w dawce 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (n=33), w dawce 2 mg/kg mc. trzy razy na dobę (n=31) lub w dawce 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę (n=36). W chwili włączenia do badania 6 pacjentów było w wieku od 3 miesięcy do 1 roku, 15 pacjentów w wieku od 1 roku do mniej niż 2 lat, a 79 pacjentów w wieku od 2 do 12 lat. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 71,8 tygodnia (zakres 0,4-258 tygodni).

Profil bezpieczeństwa w tej łącznej analizie danych z niekontrolowanych badań u dzieci i młodzieży był zbliżony do obserwowanego w kluczowych badaniach u pacjentów dorosłych z TNP. Wyjątkiem były zakażenia, które u dzieci występowały częściej niż u dorosłych (69,0% vs 41,3%). Różnica w częstości zakażeń może częściowo wynikać z dłuższego leczenia u dzieci (mediana 71,8 tygodnia) w porównaniu z dorosłymi (mediana 17,4 tygodnia). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: zakażenie górnych dróg oddechowych (25%), (tętnicze) nadciśnienie płucne (20%), zapalenie nosa i gardła (17%), gorączka (15%), wymioty (13%), zapalenie oskrzeli (10%), ból brzucha (10%) i biegunka (10%). Nie stwierdzono znaczącej różnicy w częstości działań niepożądanych między pacjentami w wieku powyżej i poniżej 2 lat, choć dane te pochodzą tylko od 21 pacjentów w wieku poniżej 2 lat, w tym 6 pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 1 roku. Działania niepożądane w postaci zaburzeń dotyczących wątroby oraz niedokrwistości i (lub) zmniejszenia stężenia hemoglobiny, występowały, odpowiednio, u 9% i 5% pacjentów.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem noworodków z przetrwałym nadciśnieniem płucnym (FUTURE-4) łącznie 13 noworodków otrzymywało bozentan w tabletkach rozpuszczalnych, w dawce 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (8 pacjentom podawano placebo). Mediana czasu trwania leczenia wynosiła w obu grupach, odpowiednio, 4,5 dnia (zakres 0,5–10 dni) i 4 dni (zakres 2,5-6,5 dnia). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u pacjentów

otrzymujących bozentan i placebo były, odpowiednio, niedokrwistość lub zmniejszenie stężenia hemoglobiny (7 i 2 pacjentów), obrzęk uogólniony (3 i 0 pacjentów) oraz wymioty (2 i 0 pacjentów).

#### Nieprawidłowości w oznaczeniach laboratoryjnych

##### *Nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby*

W programie badań klinicznych zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz występowało głównie w ciągu pierwszych 26 tygodni leczenia, zazwyczaj rozwijało się stopniowo i przeważnie było bezobjawowe. Po wprowadzeniu bozentanu do obrotu rzadko notowano marskość i niewydolność wątroby.

Mechanizm tego działania niepożądanego jest niejasny. Zwiększona aktywność aminotransferaz może ustąpić samoistnie podczas dalszego leczenia dawką podtrzymującą produktu Bosentan Sandoz GmbH lub po zmniejszeniu jego dawki, ale konieczne może być czasowe lub całkowite zaprzestanie leczenia (patrz punkt 4.4).

W 20 zintegrowanych badaniach kontrolowanych placebo zwiększenie aktywności aminotransferaz do wartości  $\geq 3$ -krotnie od górnej granicy normy (GGN) notowano u 11,2% pacjentów otrzymujących bozentan w porównaniu z 2,4% pacjentów otrzymujących placebo. U 3,6% pacjentów otrzymujących bozentan i 0,4% pacjentów otrzymujących placebo aktywność aminotransferaz zwiększała się do wartości  $\geq 8 \times$  GGN. Wraz ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz zwiększało się stężenie bilirubiny ( $\geq 2 \times$  GGN) bez objawów zastoju żółci u 0,2% (5 pacjentów) leczonych bozentanem i 0,3% (6 pacjentów) otrzymujących placebo.

Łączna analiza danych z niekontrolowanych badań obejmujących 100 dzieci z TNP (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Rozszerzenie) wykazała, że zwiększenie aktywności aminotransferaz do wartości  $\geq 3 \times$  GGN obserwowano u 2% pacjentów.

W badaniu FUTURE-4, obejmującym 13 noworodków z przetrwałym nadciśnieniem płucnym otrzymujących bozentan w dawce 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę przez okres do 10 dni (zakres 0,5-10 dni), nie stwierdzono podczas leczenia przypadków zwiększenia aktywności aminotransferaz do wartości  $\geq 3 \times$  GGN, ale odnotowano jeden przypadek zapalenia wątroby po 3 dniach od zakończenia stosowania bozentanu.

##### *Hemoglobina*

W kontrolowanych placebo badaniach z udziałem dorosłych zmniejszenie stężenia hemoglobiny od wartości początkowej do poniżej 10 g/dl odnotowano u 8% pacjentów leczonych bozentanem i u 3,9% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4).

Łączna analiza danych z niekontrolowanych badań obejmujących 100 dzieci z TNP (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Rozszerzenie) wykazała, że zmniejszenie stężenia hemoglobiny od wartości początkowej do poniżej 10 g/dl odnotowano u 10% pacjentów. Nie odnotowano zmniejszenia poniżej 8 g/dl.

W badaniu FUTURE-4 u 6 z 13 otrzymujących bozentan noworodków z przetrwałym nadciśnieniem płucnym stężenie hemoglobiny zmniejszyło się w trakcie leczenia od początkowych wartości w zakresie odniesieniowym do wartości poniżej dolnej granicy normy.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301/faks: + 48 22 49 21 309/strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

Bozentan podawano w pojedynczej dawce do 2400 mg zdrowym osobom i w dawce do 2000 mg na dobę przez 2 miesiące pacjentom z chorobą inną niż nadciśnienie płucne. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym był łagodny do umiarkowanego ból głowy.

Duże przedawkowanie może spowodować znaczne niedociśnienie tętnicze wymagające aktywnego wspomagania układu sercowo-naczyniowego. W okresie po wprowadzeniu bozentanu do obrotu zgłoszono jeden przypadek przedawkowania 10 000 mg przyjętych przez młodego mężczyznę. Wystąpiły u niego nudności, wymioty, niedociśnienie, zawroty głowy, pocenie się i niewyraźne widzenie. Objawy całkowicie ustąpiły w ciągu 24 godzin przy podtrzymaniu ciśnienia krwi. Uwaga: bozentan nie jest usuwany z organizmu metodą dializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnadciśnieniowe, kod ATC: C02KX01

#### Mechanizm działania

Bozentan jest podwójnym antagonistą receptora endoteliny (ERA) z powinowactwem zarówno do receptorów typu A, jak i B (ET<sub>A</sub> i ET<sub>B</sub>). Bozentan zmniejsza zarówno płucny, jak i ogólnoustrojowy opór naczyniowy, co prowadzi do zwiększenia pojemności minutowej serca bez przyspieszenia czynności serca.

Neurohormon endotelina-1 (ET-1) jest jedną z najsilniejszych znanych substancji zwężających naczynia krwionośne i może także sprzyjać zwłóknieniu, rozrostowi komórek, przerostowi i przebudowie mięśnia sercowego. Ma działanie prozapalne. W działaniach tych uczestniczy wiązanie endoteliny z receptorami ET<sub>A</sub> i ET<sub>B</sub>, zlokalizowanymi w śródbłonku i komórkach mięśni gładkich naczyń. Stężenie ET-1 w tkankach i osoczu zwiększa się w wielu zaburzeniach sercowo-naczyniowych i chorobach tkanki łącznej, w tym w TNP, twardzinie, ostrej i przewlekłej niewydolności serca, niedokrwieniu mięśnia sercowego, nadciśnieniu tętniczym i miażdżycy, co wskazuje na udział ET-1 w patogenezie tych chorób. W TNP i niewydolności serca, jeśli nieobecny jest antagonist receptoru endoteliny, zwiększone stężenia ET-1 silnie korelują z ciężkością przebiegu tych chorób i rokowaniem.

Bozentan konkuruje z ET-1 i innymi peptydami ET o wiązanie z receptorami ET<sub>A</sub> i ET<sub>B</sub>, z nieco większym powinowactwem do receptorów ET<sub>A</sub> (K<sub>i</sub> = 4,1-43 nanomoli) niż do receptorów ET<sub>B</sub> (K<sub>i</sub> = 38-730 nanomoli). Bozentan wybiórczo blokuje receptory ET i nie wiąże się z innymi receptorami.

#### Skuteczność

##### Modele zwierzęce

W modelach zwierzęcych nadciśnienia płucnego długotrwałe doustne podawanie bozentanu zmniejszało płucny opór naczyniowy i powodowało ustąpienie przerostu ścian naczyń płucnych i prawej komory serca. W modelu zwierzęcym zwłóknienia płuc bozentan zmniejszał odkładanie się kolagenu w płucach.

##### Skuteczność u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

U 32 (badanie AC-052-351) i 213 (badanie AC-052-352 [BREATHE-1]) dorosłych pacjentów w klasie III-IV zaburzeń czynnościowych wg WHO z TNP (pierwotnym nadciśnieniem płucnym lub nadciśnieniem płucnym wtórnym głównie do twardziny) przeprowadzono dwa randomizowane,

wieloośrodkowe, kontrolowane placebo badania z podwójnie ślełą próbą. Po 4 tygodniach podawania bozentanu w dawce 62,5 mg dwa razy na dobę badane dawki podtrzymujące wynosiły 125 mg dwa razy na dobę w badaniu AC-052-351 i 125 mg oraz 250 mg dwa razy na dobę w badaniu AC-052-352.

Bozentan dodawano do aktualnego schematu leczenia, które mogło obejmować kombinację leków przeciwzakrzepowych, rozszerzających naczynia, (np. antagonistów kanału wapniowego), moczopędnych, tlenu i digoksyny, ale nie epoprostenolu. Grupa kontrolna otrzymywała placebo oraz dotychczasowe leczenie.

Pierwszorzędownym punktem końcowym każdego badania była zmiana dystansu pokonywanego podczas testu 6-minutowego marszu po 12 tygodniach (pierwsze badanie) i 16 tygodniach (drugie badanie). W obu badaniach leczenie bozentanem powodowało znaczące zwiększenie wydolności wysiłkowej. Skorygowane wobec placebo wydłużenie pokonywanego dystansu w porównaniu z wartością początkową wynosiło w punkcie końcowym każdego badania odpowiednio 76 metrów ( $p=0,02$ , t-test) i 44 metry ( $p=0,0002$  test U Manna-Whitneya). Różnice między dwiema grupami otrzymującymi 125 mg dwa razy na dobę i 250 mg dwa razy na dobę nie były statystycznie znamienne, lecz zaobserwowano tendencję do poprawy wydolności wysiłkowej w grupie przyjmującej 250 mg dwa razy na dobę.

W podgrupie pacjentów widoczne wydłużenie pokonywanego dystansu wystąpiło po 4 tygodniach leczenia, było wyraźnie widoczne po 8 tygodniach leczenia i utrzymywało się do 28 tygodni leczenia z podwójnie ślełą próbą.

W retrospektywnej analizie reakcji na leczenie opartej na zmianie długości pokonywanego dystansu, klasy zaburzeń czynnościowych wg WHO i nasilenia duszności u 95 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej bozentan w dawce 125 mg dwa razy na dobę w ramach badań kontrolowanych placebo stwierdzono po 8 tygodniach poprawę stanu ogólnego u 66 pacjentów, ustabilizowanie u 22 i pogorszenie u 7. W porównaniu z oceną początkową, spośród 22 pacjentów w stanie stabilnym w tygodniu 8. stan 6 poprawił się w tygodniu 12/16, a 4 pogorszył się. W porównaniu z oceną początkową, spośród 7 pacjentów, których stan pogorszył się w tygodniu 8., stan 3 poprawił się w tygodniu 12/16, a 4 pogorszył.

Oznaczone metodami inwazyjnymi parametry hemodynamiczne oceniano tylko w pierwszym badaniu. Leczenie bozentanem prowadziło do znaczącego zwiększenia indeksu sercowego związanego ze znacznym obniżeniem tętniczego ciśnienia płucnego, płucnego oporu naczyniowego i średniego ciśnienia w prawym przedsionku.

Podczas leczenia bozentanem obserwowano zmniejszenie objawów związanych z TNP. Ocena duszności w czasie testów wysiłkowych wykazała poprawę u pacjentów leczonych bozentanem. W badaniu AC-052-352 z 213 pacjentów 92% zaliczono początkowo do klasy III zaburzeń czynnościowych wg WHO, a 8% do klasy IV. Leczenie bozentanem spowodowało poprawę w klasie zaburzeń czynnościowych wg WHO u 42,4% pacjentów (w grupie placebo u 30,4%). Ogólna zmiana klasy zaburzeń czynnościowych wg WHO podczas obu badań była znacząco lepsza u pacjentów leczonych bozentanem wobec pacjentów otrzymujących placebo. Leczenie bozentanem wiązało się ze znamennym zmniejszeniem częstości pogorszenia się stanu klinicznego w porównaniu z placebo po 28 tygodniach (odpowiednio 10,7% wobec 37,1%,  $p=0,0015$ ).

W randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą (AC-052-364 [EARLY]) 185 pacjentów z II klasą czynnościową TNP wg klasyfikacji WHO (średni początkowy dystans w teście 6-minutowego marszu wynosił 435 metrów) otrzymywało bozentan w dawce 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, a następnie przez 6 miesięcy bozentan w dawce 125 mg dwa razy na dobę ( $n=93$ ) lub placebo ( $n=92$ ). Włączeni do badania pacjenci nie byli wcześniej leczeni z powodu TNP ( $n=156$ ) lub otrzymywali stałą dawkę sildenafilu ( $n=29$ ). Wspólnymi pierwszorzędownymi punktami końcowymi była procentowa zmiana wobec wartości początkowych w zakresie naczyniowego oporu płucnego (PVR) i wyniku testu 6-minutowego marszu do 6. miesiąca w porównaniu z placebo. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy według wstępnie określonego protokołu.

|                                                  | <b>Naczyniowy opór płucny<br/>(dyn.s/cm<sup>5</sup>)</b> |                    | <b>Test 6-minutowego marszu (m)</b> |                    |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------|--------------------|
|                                                  | Placebo<br>(n=88)                                        | Bozentan<br>(n=80) | Placebo<br>(n=91)                   | Bozentan<br>(n=86) |
| Pomiar początkowy; średnia (OS)                  | 802 (365)                                                | 851 (535)          | 431 (92)                            | 443 (83)           |
| Zmiana wobec wartości początkowych; średnia (OS) | 128 (465)                                                | -69 (475)          | -8 (79)                             | 11 (74)            |
| Wynik leczenia                                   | -22,6%                                                   |                    | 19                                  |                    |
| 95% przedział ufności (CI)                       | -34, -10                                                 |                    | -4, 42                              |                    |
| Wartość p                                        | <0,0001                                                  |                    | 0,0758                              |                    |

CI = przedział ufności; OS = odchylenie standardowe

Leczenie bozentanem powodowało w porównaniu z placebo zmniejszenie częstości pogorszenia przebiegu choroby, definiowanego jako połączenie pogorszenia objawów, hospitalizacji z powodu TNP i zgonów (proporcjonalne zmniejszenie ryzyka 77%, 95% przedział ufności [CI] 20%–94%,  $p=0,0114$ ). Wynik leczenia wiązał się z poprawą w zakresie składowej progresji objawów. Odnotowano jeden przypadek hospitalizacji związany z nasileniem TNP w grupie leczonej bozentanem i trzy hospitalizacje w grupie placebo. Tylko jeden zgon miał miejsce w każdej grupie podczas 6-miesięcznej fazy badania z podwójnie ślepą próbą, dlatego nie można wyciągnąć żadnych wniosków dotyczących przeżycia.

Długoterminowe dane uzyskano od wszystkich 173 pacjentów, którzy otrzymywali bozentan w kontrolowanej fazie badania i (lub) zostali przestawieni z placebo na bozentan w rozszerzonej otwartej fazie badania EARLY. Średni czas ekspozycji na leczenie bozentanem wynosił  $3,6 \pm 1,8$  roku (maksymalnie 6,1 roku), przy czym u 73% pacjentów były to co najmniej 3 lata, a u 62% co najmniej 4 lata. W rozszerzonej otwartej fazie badania pacjenci mogli otrzymać w razie konieczności dodatkowe leczenie TNP. U większości pacjentów rozpoznano idiopatyczne lub dziedziczne TNP (61%). Ogółem 78% pacjentów pozostało w II klasie czynnościowej wg WHO. Przeżywalność oceniana metodą estymacji Kaplana-Meiera wynosiła 90% i 85% odpowiednio po 3 i 4 latach od rozpoczęcia leczenia. W tych samych punktach czasowych u 88% i 79% pacjentów nie nastąpiło pogorszenie TNP (definiowane jako zgon ze wszystkich przyczyn, przeszczepienie płuca, septostomia przedślonikowa bądź rozpoczęcie dożylnego lub podskórnego leczenia prostanoidami). Nieznany jest względny wpływ wcześniejszego stosowania placebo w fazie z podwójnie ślepą próbą i leczenia innymi lekami, których podawanie rozpoczęto w okresie otwartego rozszerzenia badania.

W ramach prospektywnego, wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego placebo badania z podwójnie ślepą próbą (AC-052-405 [BREATHE-5]) pacjenci z TNP w klasie III wg WHO i zespołem Eisenmengera związanym z wrodzoną chorobą serca otrzymywali bozentan w dawce 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, a następnie 125 mg dwa razy na dobę przez dalszych 12 tygodni ( $n=37$ , spośród których u 31 stwierdzono przeciek dwukierunkowy, głównie prawo-lewy). Głównym celem badania było wykazanie, że bozentan nie nasila hipoksemii. Średnie wysycenie tlenem po 16 tygodniach zwiększyło się u pacjentów przyjmujących bozentan o 1,0% (95% CI -0,7%-2,8%) w porównaniu z placebo ( $n=17$ ), co wskazuje, że bozentan nie nasila hipoksemii. Średni płucny opór naczyniowy zmniejszył się znacząco u pacjentów otrzymujących bozentan (przeważające działanie obserwowano w podgrupie pacjentów z dwukierunkowym przeciekiem wewnątrznaczyniowym). Po 16 tygodniach skorygowane wobec placebo wydłużenie dystansu 6-minutowego marszu wyniosło 53 metry ( $p=0,0079$ ), co wskazuje na poprawę wydolności wysiłkowej. W otwartej fazie rozszerzenia badania BREATHE-5 (AC-052-409) u 26 pacjentów nadal stosowano bozentan w trakcie kolejnego, 24-tygodniowego okresu leczenia (średnia  $24,4 \pm 2,0$  tygodnie), przy czym stwierdzono, że na ogół działanie leku utrzymywało się.

Otwarte, nieporównawcze badanie (AC-052-362 [BREATHE-4]) przeprowadzono u 16 pacjentów w III klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z zakażeniem HIV. Pacjenci otrzymywali bozentan w dawce 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, a następnie 125 mg dwa razy na dobę przez kolejnych 12 tygodni. Po 16 tygodniach leczenia stwierdzono istotną poprawę wobec wartości początkowych w odniesieniu do tolerancji

wysiłku: średnie wydłużenie przebytego dystansu w ciągu 6-minutowego marszu wyniosło 91,4 m wobec średniej wartości wyjściowej 332,6 m ( $p < 0,001$ ). Nie można określić jednoznacznych wniosków na temat wpływu bozentanu na skuteczność leków przeciwretrowirusowych (patrz również punkt 4.4).

Nie ma badań, które wykazałyby korzystny wpływ leczenia bozentanem na przeżywalność. Jednak długoterminowo rejestrowano stan ogólny wszystkich 235 pacjentów otrzymujących bozentan w ramach dwóch kluczowych badań kontrolowanych placebo (AC-052-351 i AC-052-352) i (lub) ich dwóch rozszerzonych, otwartych faz. Średni czas ekspozycji na bozentan wynosił  $1,9 \pm 0,7$  roku (min.: 0,1 roku; maks.: 3,3 roku), a średni czas obserwacji pacjentów wynosił  $2,0 \pm 0,6$  roku. U większości pacjentów rozpoznano pierwotne nadciśnienie płucne (72%) i zakwalifikowano ich do III klasy funkcjonalnej wg WHO (84%). W całej badanej populacji przeżywalność oceniana metodą estymacji Kaplana-Meiera po jednym roku i po dwóch latach od rozpoczęcia leczenia bozentanem wynosiła, odpowiednio, 93% i 84%. Szacowana przeżywalność była mniejsza w podgrupie pacjentów z TNP wywołanym uogólnioną miażdżycą. Na estymację u 43 z 235 pacjentów mogło wpłynąć rozpoczęcie podawania epoprostenolu.

#### *Badanie u dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym*

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

Bozentan w tabletkach powlekanych oceniano w otwartym, niekontrolowanym badaniu obejmującym 19 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 15 lat) z TNP. Badanie to zaprojektowane było głównie, jako badanie farmakokinetyczne (patrz punkt 5.2). Pacjenci mieli pierwotne nadciśnienie płucne (10 pacjentów) lub TNP w przebiegu wad wrodzonych serca (9 pacjentów) i przed rozpoczęciem badania byli w II klasie czynnościowej w klasyfikacji WHO ( $n=15$ , 79%) lub w klasie III ( $n=4$ , 21%). Pacjentów podzielono na trzy grupy w zależności od masy ciała i przez 12 tygodni podawano im bozentan w dawce około 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Połowa pacjentów w każdej grupie otrzymywała już dożylnie epoprostenol, którego dawka pozostawała stała w czasie trwania badania.

U 17 pacjentów dokonano pomiarów hemodynamicznych. Średnie zwiększenie indeksu sercowego wobec wartości początkowych wynosiło  $0,5 \text{ l/min/m}^2$ , średnie zmniejszenie średniego tętniczego ciśnienia płucnego wynosiło 8 mmHg, a średnie zmniejszenie PVR wyniosło  $389 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ . Poprawa tych wartości hemodynamicznych wobec wartości początkowych była podobna zarówno w przypadku jednoczesnego podawania, jak i niepodawania epoprostenolu. Zmiany parametrów testu wysiłkowego w 12. tygodniu wobec wartości początkowych były wysoce zmienne i żadne z nich nie były istotne.

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

FUTURE 1 było otwartym, niekontrolowanym badaniem z zastosowaniem bozentanu w tabletkach do sporządzania zawiesiny doustnej, podawanym w dawce podtrzymującej 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę 36 pacjentom w wieku od 2 do 11 lat. Badanie to było głównie zaprojektowane, jako badanie farmakokinetyczne (patrz punkt 5.2). Na początku badania pacjenci mieli TNP idiopatyczne (31 pacjentów [86%]) lub rodzinne (5 pacjentów [14%]), i byli w II klasie czynnościowej w klasyfikacji WHO ( $n=23$ , 64%) lub w klasie III ( $n=13$ , 36%). W badaniu FUTURE 1 mediana czasu ekspozycji na leczenie objęte badaniem wyniosła 13,1 tygodnia (zakres: 8,4 do 21,1). U 33 z tych pacjentów kontynuowano leczenie bozentanem w tabletkach do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę w fazie rozszerzonej badania FUTURE 2 bez grupy kontrolnej, z medianą łącznego okresu leczenia wynoszącą 2,3 roku (zakres: 0,2 do 5 lat). Na początku badania FUTURE 1 dziewięciu pacjentów otrzymywało epoprostenol. Podczas badania 9 pacjentów po raz pierwszy otrzymało lek skierowany swoicie przeciwko TNP. Estymata Kaplana-Meiera dla okresu bez zdarzeń związanych z nasileniem TNP (zgon, przeszczepienie płuc lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia TNP) w ciągu 2 lat wyniosła 78,9%. Estymata Kaplana-Meiera dla ogólnego przeżycia w ciągu 2 lat wyniosła 91,2%.

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

W tym otwartym, randomizowanym badaniu z zastosowaniem bozentanu w tabletkach do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 32 mg, 64 dzieci i młodzieży ze stabilnym TNP w wieku od 3 miesięcy do 11 lat przydzielono losowo do 24-tygodniowego leczenia bozentanem w dawce 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (n=33) lub 2 mg/kg mc. trzy razy na dobę (n=31). 43 pacjentów (67,2%) było w wieku od  $\geq 2$  do 11 lat, 15 pacjentów (23,4%) było w wieku od 1 roku do 2 lat, a 6 pacjentów (9,4%) w wieku od 3 miesięcy do 1 roku. Badanie to było głównie zaprojektowane, jako badanie farmakokinetyczne (patrz punkt 5.2), a kryteria oceny skuteczności miały tylko charakter eksploracyjny. Etiologia TNP, zgodnie z klasyfikacją Dana Point, obejmowała TNP idiopatyczne (46%), dziedziczne (3%), związane z przebytą naprawczą operacją kardiochirurgiczną (38%) oraz TNP związane z wrodzoną wadą serca powiązane z wrodzonym przeciekiem „z lewej na prawą”, w tym z zespołem Eisenmengera (13%). Na początku leczenia w ramach badania pacjenci byli w I klasie czynnościowej w klasyfikacji WHO (n=19, 29%), II klasie (n=27, 42%) lub III klasie (n=18, 28%). W momencie włączenia do badania pacjenci otrzymywali leki w leczeniu TNP (najczęściej sam inhibitor fosfodiesterazy typu 5 [syldenafil] [35,9%], sam bozentan [10,9%] oraz skojarzenie bozentanu, iloprostu i sildenafilu [10,9%]) i kontynuowali to leczenie przeciwko TNP w trakcie badania.

W momencie rozpoczęcia badania mniej niż połowa pacjentów włączonych do badania (45,3% [29/64]) otrzymywało sam bozentan, bez skojarzenia z innymi lekami przeciwko TNP. U 40,6% (26/64) pacjentów kontynuowano monoterapię bozentanem przez 24 tygodnie bez nasilenia TNP. Analiza całkowitej populacji włączonej do badania (64 pacjentów) wykazała, że w okresie leczenia stan większości pacjentów pozostawał co najmniej stabilny (tzn. bez pogorszenia) wg nieswoistej dla dzieci oceny klasy czynnościowej w klasyfikacji WHO (97% pacjentów otrzymujących lek dwa razy na dobę, 100% otrzymujących lek trzy razy na dobę) oraz skali ogólnego wrażenia klinicznego lekarza (94% otrzymujących lek dwa razy na dobę, 93% otrzymujących lek trzy razy na dobę). Estymata Kaplana-Meiera dla okresu bez zdarzeń związanych z pogorszeniem TNP (zgon, przeszczepienie płuc lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia TNP) po 24 tygodniach wynosiła 96,9% i 96,7% w grupach otrzymując bozentan, odpowiednio, dwa razy na dobę i trzy razy na dobę. Nie wykazano żadnej korzyści klinicznej ze stosowania dawki 2 mg/kg mc. trzy razy na dobę w porównaniu z dawką 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę.

*Badanie przeprowadzone u noworodków z przetrwałym nadciśnieniem płucnym (PPHN)*

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

Było to randomizowane, kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślepą próbą u wcześniaków lub noworodków urodzonych o czasie (w wieku ciążowym 36-42 tygodni) z PPHN. Pacjentom z suboptymalną odpowiedzią na podawany wziewnie tlenek azotu (iNO) mimo co najmniej 4-godzinnego ciągłego leczenia, podawano przez zgłębnik nosowo-żołądkowy bozentan w tabletkach do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (n=13) lub placebo (n=8), jako uzupełnienie leczenia iNO do czasu całkowitego odstawienia iNO lub stwierdzenia nieskuteczności leczenia (zdefiniowanej, jako konieczność zastosowania membranowej oksygenacji pozaustrojowej [ang. extra-corporeal membrane oxygenation, ECMO] lub wprowadzenia innego leku rozszerzającego naczynia płucne), przez maksymalnie 14 dni.

Mediana czasu ekspozycji na leczenie objęte badaniem wynosiła 4,5 dnia (zakres: 0,5-10) w grupie otrzymującej bozentan i 4,0 dni (zakres: 2,5-6,5) w grupie placebo.

Wyniki badania nie wskazują na dodatkową korzyść ze stosowania bozentanu w tej populacji:

- ♦ mediana czasu do całkowitego odstawienia iNO wynosiła 3,7 dnia (95% CI 1,17, 6,95) w grupie otrzymującej bozentan i 2,9 dnia (95% CI 1,26, 4,23) w grupie placebo (p=0,34);
- ♦ mediana czasu do całkowitego odstawienia wentylacji mechanicznej wynosiła 10,8 dnia (95% CI 3,21, 12,21 dnia) w grupie otrzymującej bozentan i 8,6 dnia (95% CI 3,71, 9,66 dnia) w grupie placebo (p=0,24);
- ♦ u jednego pacjenta z grupy otrzymującej bozentan leczenie było nieskuteczne (konieczność zastosowania ECMO zgodnie z protokołem), co stwierdzono na podstawie zwiększających się wartości wskaźnika oksygenacji w ciągu 8 godzin po pierwszej dawce badanego leku. Ten pacjent wrócił do zdrowia w ciągu 60-dniowego okresu obserwacji.

### *Jednoczesne stosowanie z epoprostenolem*

Jednoczesne stosowanie bozentanu i epoprostenolu oceniano w dwóch badaniach: AC-052-355 (BREATHE-2) i AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem w grupach równoległych z podwójnie ślełą próbą, w którym 33 pacjentów z ciężkim TNP, leczonych epoprostenolem, otrzymywało bozentan lub placebo. AC-052-356 było badaniem otwartym, niekontrolowanym, w którym 10 z 19 pacjentów pediatrycznych podawano przez 12 tygodni jednocześnie bozentan i epoprostenol. Profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego nie różnił się od spodziewanego profilu bezpieczeństwa każdego z leków, a leczenie skojarzone było dobrze tolerowane u dzieci, młodzieży i dorosłych. Nie wykazano korzyści klinicznych takiego połączenia.

### *Twardzina układowa z obecnymi owrzodzeniami palców*

Przeprowadzono dwa wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badania z podwójnie ślełą próbą z udziałem 122 (badanie AC-052-401 [RAPIDS-1]) i 190 (badanie AC-052-331 [RAPIDS-2]) dorosłych pacjentów z twardziną układową i owrzodzeniami palców (owrzodzenia na opuszkach palców aktualnie istniejące lub stwierdzone w wywiadzie w ciągu poprzedniego roku). W badaniu AC-052-331 pacjenci musieli mieć co najmniej jedno niedawno powstałe owrzodzenie, a w dwóch badaniach u 85% pacjentów miało owrzodzenia palców na początku badania. Po 4 tygodniach leczenia bozentanem w dawce 62,5 mg dwa razy na dobę badana dawka podtrzymująca w obu tych badaniach klinicznych wynosiła 125 mg dwa razy na dobę. Czas trwania leczenia z podwójnie ślełą próbą wynosił 16 tygodni w badaniu AC-052-401 i 24 tygodni w badaniu AC-052-331.

Podstawowe leczenie twardziny układowej i owrzodzeń na opuszkach palców było dopuszczalne, jeśli pozostawało niezmiennie przez co najmniej 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia i w okresie badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w obu badaniach była liczba nowych owrzodzeń na opuszkach palców od początku badania do punktu końcowego badania. Leczenie bozentanem zmniejszało liczbę nowych owrzodzeń na opuszkach palców w okresie trwania leczenia w porównaniu z placebo. W badaniu AC-052-401 w trakcie 16 tygodni leczenia z podwójnie ślełą próbą u pacjentów w grupie leczonej bozentanem pojawiło się średnio 1,4 owrzodzenia na opuszkach palców w porównaniu z 2,7 nowych owrzodzeń na opuszkach palców w grupie placebo ( $p=0,0042$ ). W badaniu AC-052-331 w trakcie 24 tygodni leczenia z podwójnie ślełą próbą wskaźniki te wyniosły odpowiednio 1,9 i 2,7 nowych owrzodzeń na opuszkach palców ( $p=0,0351$ ). W obu badaniach prawdopodobieństwo wystąpienia wielu nowych owrzodzeń na opuszkach palców w trakcie badania było mniejsze, a czas do wystąpienia każdego kolejnego nowego owrzodzenia na opuszkach palców dłuższy u pacjentów leczonych bozentanem niż w grupie placebo. Wpływ bozentanu na zmniejszenie liczby nowych owrzodzeń na opuszkach palców był bardziej wyraźny u pacjentów z wieloma owrzodzeniami.

W żadnym z badań nie zaobserwowano wpływu bozentanu na czas do wygojenia się owrzodzeń na opuszkach palców.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Właściwości farmakokinetyczne bozentanu zostały udokumentowane głównie u osób zdrowych. Ograniczona liczba danych dotyczących pacjentów wskazuje, że ekspozycja na bozentan u pacjentów dorosłych z TNP jest około dwukrotnie większa niż u zdrowych osób dorosłych.

Farmakokinetyka bozentanu u zdrowych osób jest zależna od dawki i czasu. Klirens i objętość dystrybucji zmniejszają się wraz ze zwiększeniem dawek dożylnych i zwiększają się z czasem. Po podaniu doustnym ekspozycja ogólnoustrojowa jest proporcjonalna do dawki do wartości 500 mg. Po podaniu większych dawek doustnych wartość  $C_{max}$  i AUC zwiększa się mniej niż proporcjonalnie do dawki.

### Wchłanianie

U zdrowych osób bezwzględna biodostępność bozentanu wynosi około 50% i nie zmienia jej spożycie pokarmu. Maksymalne stężenie w osoczu uzyskuje się w ciągu 3 do 5 godzin.

### Dystrybucja

Bozentan jest w znacznym stopniu (>98%) związany z białkami osocza, głównie albuminami. Bozentan nie przenika do erytrocytów.

Objętość dystrybucji ( $V_{ss}$ ) wynoszącą około 18 litrów określono po dożylnym podaniu dawki 250 mg.

### Metabolizm i wydalanie

Po podaniu pojedynczej dożylniej dawki 250 mg klirens miał wartość 8,2 l/h. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) wynosi 5,4 godziny.

Po podaniu wielokrotnym stężenie bozentanu w osoczu zmniejsza się stopniowo do 50%-65% stężenia obserwowanego po podaniu dawki pojedynczej. To zmniejszenie jest prawdopodobnie spowodowane autoindukcją enzymów metabolizujących w wątrobie. Stan stacjonarny uzyskuje się w ciągu 3 do 5 dni.

Bozentan podlega metabolizmowi wątrobowemu z udziałem izoenzymów CYP2C9 i CYP3A4 układu cytochromu P450, a następnie zostaje wydany z żółcią. Mniej niż 3% podanej dawki doustnej wydane jest w moczu.

Bozentan ma trzy metabolity, z których tylko jeden jest farmakologicznie czynny. Metabolit ten jest wydany głównie w niezmienionej postaci z żółcią. U dorosłych pacjentów ekspozycja na czynny metabolit jest większa niż u osób zdrowych. U pacjentów z objawami zastoju żółci ekspozycja na czynny metabolit może być zwiększona.

Bozentan jest induktorem CYP2C9, CYP3A4 i możliwe, że także CYP2C19 oraz p-glikoproteiny. W warunkach *in vitro* bozentan hamuje pompę eksportu soli kwasów żółciowych w hodowlach hepatocytów.

Dane *in vitro* wykazały, że bozentan nie hamuje znacząco badanych izoenzymów CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Dlatego nie należy spodziewać się, aby bozentan zwiększał stężenie w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez te izoenzymy.

### Właściwości farmakokinetyczne w szczególnych grupach pacjentów

Na podstawie badanego zakresu każdej zmiennej nie należy oczekiwać, aby w populacji osób dorosłych płeć, masa ciała, rasa lub wiek wpływały na farmakokinetykę bozentanu.

#### *Dzieci i młodzież*

Farmakokinetykę oceniano u dzieci i młodzieży w 4 badaniach klinicznych (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 i FUTURE-4, patrz punkt 5.1). Ze względu na ograniczone dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 2 lat farmakokinetyka w tej grupie wiekowej nie jest dobrze poznana.

W badaniu AC-052-356 (BREATHE-3) oceniono farmakokinetykę pojedynczych i wielokrotnych doustnych dawek bozentanu w tabletkach powlekanych u 19 dzieci w wieku od 3 do 15 lat z TNP, którym podawano dawkę wynoszącą 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę. W badaniu tym ekspozycja na bozentan zmniejszała się z upływem czasu, zgodnie ze znanymi właściwościami autoindukcyjnymi bozentanu. Średnie wartości AUC (CV%) bozentanu u dzieci i młodzieży, którym podawano dwa razy na dobę dawki 31,25, 62,5 lub 125 mg, wynosiły odpowiednio 3496 (49), 5428 (79) oraz 6124 (27) ng·h/ml i były odpowiednio mniejsze od wartości 8149 (47) ng·h/ml zaobserwowanych u dorosłych pacjentów z TNP, otrzymujących dawkę 125 mg dwa razy na dobę. W stanie stacjonarnym ogólnoustrojowa ekspozycja u dzieci i młodzieży o masie ciała 10-20 kg, 20-40 kg i >40 kg stanowiła, odpowiednio, 43%, 67% i 75% ogólnoustrojowej ekspozycji u dorosłych.

W badaniu AC-052-365 (FUTURE 1) bozentan w tabletkach do sporządzania zawiesiny doustnej podawano 36 dzieciom w wieku od 2 do 11 lat z TNP. Nie zaobserwowano proporcjonalności do dawki, gdyż w stanie stacjonarnym stężenia bozentanu w osoczu i wartości AUC były podobne podczas przyjmowania doustnych dawek 2 mg/kg mc. i 4 mg/kg mc. ( $AUC_{\tau}$ : 3577 ng·h/ml i 3371 ng·h/ml dla dawki, odpowiednio, 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę i 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę). Średnia ekspozycja na bozentan u tych dzieci wynosiła około połowy ekspozycji u dorosłych otrzymujących dawkę podtrzymującą 125 mg dwa razy na dobę, ale w dużym stopniu pokrywała się z ekspozycjami u dorosłych.

W badaniu AC-052-373 (FUTURE 3) z zastosowaniem leku w tabletkach do sporządzania zawiesiny doustnej ekspozycja na bozentan u pacjentów otrzymujących 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę była podobna do obserwowanej w badaniu FUTURE 1. W ogólnej populacji badania (n=31), dawka 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę dawała ekspozycję dobową wynoszącą 8535 ng·h/ml; wartość  $AUC_{\tau}$  wynosiła 4268 ng·h/ml (CV: 61%). U pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 2 lat ekspozycja dobową wyniosła 7879 ng·h/ml, a  $AUC_{\tau}$  3939 ng·h/ml (CV: 72%). U pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 1 roku (n=2) wartość  $AUC_{\tau}$  wynosiła 5914 ng·h/ml (CV: 85%), a u pacjentów w wieku od 1 roku do 2 lat (n=7) 3507 ng·h/ml (CV: 70%). U pacjentów w wieku powyżej 2 lat (n=22) ekspozycja dobową wyniosła 8820 ng·h/ml, a  $AUC_{\tau}$  4410 ng·h/ml (CV: 58%). Podawanie bozentanu w dawce 2 mg/kg mc. trzy razy na dobę nie zwiększyło ekspozycji; ekspozycja dobową wynosiła 7275 ng·h/ml (CV: 83%, n=27).

Wyniki z badań BREATHE-3, FUTURE 1 i FUTURE 3 wskazują, że ekspozycja na bozentan osiąga plateau przy mniejszych dawkach u dzieci i młodzieży niż u dorosłych, a dawki >2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (4 mg/kg mc. dwa razy na dobę lub 2 mg/kg mc. trzy razy na dobę) nie zwiększą ekspozycji na bozentan u dzieci i młodzieży.

W badaniu AC-052-391 (FUTURE 4) przeprowadzonym u noworodków stężenie bozentanu zwiększało się powoli i stale w pierwszym odstępie między dawkami, co powodowało małą ekspozycję ( $AUC_{0-12}$  w pełnej krwi: 164 ng·h/ml, n=11). W stanie stacjonarnym,  $AUC_{\tau}$  wynosiło 6165 ng·h/ml (CV: 133%, n=7) i było podobne do ekspozycji obserwowanej u dorosłych pacjentów z TNP otrzymujących 125 mg dwa razy na dobę, biorąc pod uwagę stosunek dystrybucji krew/osocze wynoszący 0,6.

Nieznane są konsekwencje tych odkryć w odniesieniu do hepatotoksyczności. Na farmakokinetykę bozentanu nie wpływa znacząco płeć ani jednoczesne dożylnie podawanie epoprostenolu.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg Childa-Pugha) nie obserwowano istotnych zmian parametrów farmakokinetycznych. U pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby wartość AUC bozentanu w stanie stacjonarnym była o 9% większa, a wartość AUC czynnego metabolitu Ro 48-5033 o 33% większa niż u zdrowych ochotników.

Wpływ umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby (klasa B wg Childa-Pugha) na farmakokinetykę bozentanu i jego głównego metabolitu Ro 48-5033 oceniano w badaniu z udziałem 5 pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z nadciśnieniem wrotnym i zaburzeniem czynności wątroby klasy B wg Childa-Pugha oraz 3 pacjentów z TNP o innym podłożu i z prawidłową czynnością wątroby. U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby klasy B wg Childa-Pugha średnia (95% CI) wartość AUC bozentanu w stanie stacjonarnym wynosiła 360 (212-613) ng·h/ml, tzn. była 4,7-krotnie większa, a średnia (95% CI) wartość AUC czynnego metabolitu Ro 48-5033 wynosiła 106 (58,4-192) ng·h/ml, tzn. była 12,4-krotnie większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (bozentan: średnia [95% CI] wartość AUC: 76,1 [9,07-638] ng·h/ml; Ro 48-5033: średnia [95% CI] wartość AUC: 8,57 [1,28-57,2] ng·h/ml. Mimo niewielkiej liczby włączonych do badania pacjentów i dużej zmienności dane te wskazują na znaczące zwiększenie ekspozycji na bozentan i jego główny metabolit Ro 48-5033 u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa B wg Childa-Pugha).

Nie badano farmakokinetyki bozentanu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby klasy C wg Childa-Pugha. Stosowanie produktu Bosentan Sandoz GmbH jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, tzn. klasy B lub C wg Childa-Pugha (patrz punkt 4.3).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–30 ml/min) stężenie bozentanu w osoczu jest mniejsze o około 10%. Stężenie metabolitów bozentanu w osoczu u tych pacjentów było około dwukrotnie większe niż u osób z prawidłową czynnością nerek. Modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna. Brak szczególnego doświadczenia klinicznego u pacjentów poddawanych dializie. Właściwości fizykochemiczne i duży stopień wiązania z białkami wskazują, że bozentan nie będzie w znaczącym stopniu usuwany z krążenia metodą hemodializy (patrz punkt 4.2).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dwuletnie badanie rakotwórczości u myszy wykazało zwiększenie łącznej częstości gruczolaków i raków wątrobowokomórkowych u samców (ale nie u samic) przy stężeniach w osoczu około 2 do 4 razy większych od stężeń w osoczu uzyskiwanych po zastosowaniu dawek leczniczych u ludzi. U szczurów doustne podawanie bozentanu przez 2 lata powodowało niewielkie, znamienne zwiększenie łącznej częstości rozwoju gruczolaków i raków pęcherzykowych tarczycy u samców (ale nie u samic) przy stężeniach w osoczu około 9 do 14 razy większych niż stężenia uzyskiwane po zastosowaniu dawek terapeutycznych u ludzi. Nie wykazano genotoksycznego działania bozentanu. U szczurów wystąpiły oznaki łagodnych zaburzeń hormonalnych tarczycy wywołanych przez bozentan. Jednak nie dowiedziono, aby bozentan wpływał na czynność tarczycy (tyroksyna, TSH) u ludzi.

Nieznany jest wpływ bozentanu na czynność mitochondriów.

Wykazano, że bozentan ma działanie teratogenne u szczurów przy stężeniach w osoczu 1,5-krotnie większych niż stężenia uzyskiwane po zastosowaniu dawek terapeutycznych u ludzi. Działanie teratogenne, w tym wystąpienie wad rozwojowych głowy i twarzoczaszki oraz dużych naczyń, było zależne od dawki. Podobieństwa w zakresie rodzajów wad wrodzonych obserwowanych w badaniach innych antagonistów receptora ET i u myszy pozbawionych receptora ET (*ET knock-out mice*) wskazują na działania typowe dla całej grupy leków. U kobiet w wieku rozrodczym trzeba podjąć odpowiednie środki ostrożności (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.6).

W badaniach płodności u samców i samic szczurów przy stężeniach w osoczu 21- i 43-krotnie większych niż oczekiwane stężenie terapeutyczne u ludzi, nie obserwowano wpływu na liczbę, ruchliwość i żywotność plemników, kopulację lub płodność, ani też żadnego niepożądanego działania na rozwój zarodka przed implantacją lub na jego implantację.

Nieznaczne zwiększenie częstości zaniku kanalików nasiennych w jądrach obserwowano u szczurów, którym podawano doustnie bozentan w tak małej dawce, jak 125 mg/kg mc./dobę (około 4-krotność maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi (ang. maximum recommended human dose [MRHD], najmniejsza badana dawka) przez dwa lata, ale nie zaobserwowano przy dużej dawce 1500 mg/kg mc./dobę (około 50-krotność MRHD) podawanej przez 6 miesięcy. W badaniu toksyczności u młodych szczurów, w którym bozentan podawano od 4. dnia *post partum* do dorosłości, po zakończeniu podawania zaobserwowano zmniejszenie masy bezwzględnej jąder i najądrzy oraz zmniejszenie liczby plemników w najądrzach. Wartość NOAEL była 21 razy (w dniu 21. *post partum*) oraz 2,3-krotnie (dzień 69. *post partum*) większa od ekspozycji terapeutycznej u ludzi.

Jednak w dniu 21. *post partum* nie zaobserwowano żadnego wpływu na ogólny rozwój, wzrost, czucie, funkcje poznawcze i rozmnażanie po ekspozycji 7-krotnie (u samców) i 19-krotnie (u samic) większej od ekspozycji terapeutycznej u ludzi. W wieku dorosłym (dzień 69. *post partum*) nie wykryto żadnego wpływu bozentanu po ekspozycji 1,3-krotnie (u samców) i 2,6-krotnie (u samic) większej od ekspozycji terapeutycznej u dzieci z TNP.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Skrobia kukurydziana  
Skrobia żelowana kukurydziana  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Powidon K30  
Poloksamer 188  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Glicerolu dibehenian  
Magnezu stearynian

#### Otoczka- Opadry Orange 21K23007

Hypromeloza 2910  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Etyloceluloza  
Triacetyna  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Żelaza tlenek czarny (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

5 lat

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki powlekane zapakowane w blister z folii PVC/PVDC/Aluminium umieszczony w tekturowym pudełku

Wielkości opakowań:

14, 56 lub 112 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 24069

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.06.2017 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

**13.11.2025 r.**